

CAPÍTULO

4.11

Melanoma uveal. Clasificación y estadiaje

*Rana'a T. Al Jamal***INTRODUCCIÓN**

La estadificación del cáncer en el momento del diagnóstico de cualquier tumor maligno primario es esencial, ya que el médico determinará el protocolo de tratamiento más apropiado y el pronóstico de la enfermedad. La estadificación del cáncer también es obligatoria para evaluar el resultado del tratamiento en ensayos clínicos, tanto nacionales como internacionales, lo que permite comparar e intercambiar resultados, o modificar el régimen entre los centros colaboradores. También permite a los médicos estimar la incidencia del cáncer en el momento del diagnóstico y los porcentajes de supervivencia posteriores.

Hay varios métodos utilizados para estadificar el cáncer, pero el más utilizado en la práctica clínica es la clasificación TNM. Se basa en la clasificación de los tumores según el tamaño del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M).

Este sistema de estadificación fue uno de los primeros y fue establecido en 1940 por Pierre Denoix de Francia. Años después, en 1959, el American Joint Committee on Cancer (AJCC), en colaboración con la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC), realizó múltiples esfuerzos para establecer un sistema de estadificación del cáncer ampliamente utilizado en los Estados Unidos. El primer manual publicado por AJCC fue en 1977. Posteriormente, el AJCC y la UICC han colaborado estrechamente, lo que ha dado lugar a la publicación del Manual de estadificación del cáncer de la AJCC y la Clasificación de tumores malignos del TNM por la UICC. La última edición del Manual de estadificación del cáncer del AJCC se publicó en 2017 (1).

El AJCC actualiza su manual cada 6-8 años, con el fin de proporcionar tiempo suficiente para nuevos cambios y actualizaciones en el registro de cáncer. Los tumores oculares incluidos en las clasificaciones de AJCC son: melanoma uveal, retinoblastoma, melanoma conjuntival, carcinoma conjuntival y del párpado, linfoma de los anejos oculares y sarcoma orbitario (1).

ESTADIAJE DEL MELANOMA UVEAL

El tracto uveal está ubicado en la capa media del globo ocular, consta de tres partes principales: la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. El melanoma uveal (MU) es el tumor primario intraocular más común entre los adultos, con una tasa estimada de 8.000 casos nuevos por año (2). Su incidencia varía de 2 a 8 nuevos casos por millón al año, dependiendo de la latitud (3,4). La edad media de diagnóstico es de 62 años (5). Surge de los melanocitos de la coroides en el 90% de los casos, del cuerpo ciliar en el 6% y del iris en el 4% (6).

El ojo y la órbita no poseen sistema de drenaje linfático; por lo tanto, las metástasis del MU son principalmente a través del torrente sanguíneo, pero en casos excepcionales el MU puede propagarse a los ganglios linfáticos regionales, si el tumor invade el globo ocular a través del espacio conjuntival (7). El MU es un tumor de crecimiento lento, que a menudo parece producir metástasis a distancia antes de tratar el tumor primario (8). Por lo tanto, las metástasis pueden aparecer décadas después del tratamiento del tumor primario (9,10).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con MU morirá de enfermedad metastásica dentro de los 15 años del diagnóstico; las metástasis he-

páticas son el sitio la localización común en el 90% de los casos (9). Generalmente la supervivencia es pobre después del diagnóstico de la enfermedad metastásica, y se estima entre 6-12 meses (11).

Patológicamente, el MU se divide en varios tipos: células fusiformes, células epitelioides y de células mixtas. El tipo fusiforme tiene el mejor pronóstico, mientras que el epiteliode tiene el peor pronóstico (6).

La enucleación fue el tratamiento más común para el melanoma uveal hasta 1970, cuando la braquiterapia con placas surgió como un tratamiento conservador (12). Actualmente, la mayoría de los melanomas uveales se tratan de forma conservadora con braquiterapia, pero la enucleación se reserva para tumores grandes seleccionados (13).

CLASIFICACIÓN COMS

El *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS), fue el estudio más grande realizado en oncología ocular (12), desarrollado en norteamérica, financiado inicialmente por el Instituto Nacional de la Visión (*National Eye Institute*) desde 1985, y por el Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute*) desde 1991, contando con 43 centros participantes. El COMS clasificó los melanomas uveales en tres categorías: pequeños, medianos y grandes (8,14,15):

- Pequeño: entre 1,5-2,4 mm de altura y entre 5 mm y 16 mm de diámetro.
- Mediano: entre 2,5-10 mm de altura y no más de 16 mm de diámetro.
- Grande: más de 10 mm de altura o más de 16 mm de diámetro.

CLASIFICACIÓN TNM-AJCC

La clasificación TNM-AJCC es el sistema internacional más utilizado actualmente. La estadificación del MU se divide en dos categorías según la ubicación: ubicación anterior para los melanomas de iris (tabla 1), y localización posterior para los melanomas ciliares y de coroides (fig. 1 y tabla 2). Estas categorías difieren no solo en la ubicación, sino también en el pronóstico, ya que los melanomas del iris tienen un mejor pronóstico (2). Las siguientes tablas explican cómo utilizar el sistema TNM en

la estadificación del MU primario proporcionada por el AJCC (2).

En la tabla 3 se definen los melanomas ciliares y coroides según la afectación regional de los ganglios linfáticos (N), mientras que en la tabla 4 se definen los melanomas ciliares y coroides según la presencia de metástasis a distancia (M).

El pronóstico para los melanomas ciliares y coroides (tabla 5, figs. 2 y 3) utilizando las categorías T, N o M proporciona más datos sobre el riesgo de metástasis y la supervivencia.

Kujala et al, hallaron de 7,369 MU analizados, que el 21-32% fueron clasificados como estadio I, 32-34% como estadio IIA, 22-23% como estadio IIB, 9-16% como estadio IIIA, 3-7% como estadio IIIB, 1% como estadio IIIC y 2-3% como estadio IV (16,17). Las tasas generales de supervivencia de Kaplan-Meier a 5, 10 y 15 años se muestran en la figura 2.

En un estudio, se encontraron metástasis sistémicas en 2-3% de los pacientes en el momento del diagnóstico (18). Por lo tanto, se recomienda la detección para la estadificación y para excluir la posibilidad de metástasis. Después de eso, el cribado hepático se puede realizar una o dos veces al año, mediante pruebas de enzimas hepáticas, ecografía (US), resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET/TC)(18,19).

En la figura 3 se muestra la mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis a distancia en las subcategorías M1a a M1c, que fueron de 17,5, 9,6 y 5,0 meses, respectivamente (2).

AJCC Sistema de definición tumoral del melanoma uveal primario (T)

I: Melanomas de Iris

Tabla 1. Estadificación del melanoma del iris según la categoría T

Categoría T	Criterios T
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado al iris

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 1 (Cont.): Estadificación del melanoma del iris según la categoría T

Categoría T	Criterios T
T1a	Tumor limitado al iris, no más de 3 horas de reloj de tamaño
T1b	Tumor limitado al iris, más de 3 horas de reloj de tamaño
T1c	Tumor limitado al iris con glaucoma secundario
T2	Tumor confluyente o que se extiende hacia el cuerpo ciliar, la coroides o ambos
T2a	Tumor confluyente o que se extiende hacia el cuerpo ciliar, sin glaucoma secundario
T2b	Tumor confluyente o que se extiende hacia el cuerpo ciliar y la coroides, sin glaucoma secundario
T2c	Tumor confluyente o que se extiende hacia el cuerpo ciliar, coroides o ambos, con glaucoma secundario
T3	Tumor confluyente o que se extiende hacia el cuerpo ciliar, coroides o ambos, con extensión escleral
T4	Tumor con extensión extraescleral
T4a	Tumor con extensión extraescleral menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T4b	Tumor con extensión extraescleral mayor a 5 mm de diámetro mayor

II: Melanoma de cuerpo ciliar y corioideo

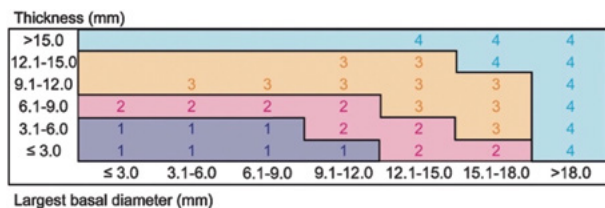


Fig. 1: Clasificación del melanoma de cuerpo ciliar y coroides en función del grosor y el diámetro (2).

Tabla 2. Clasificación de los melanomas ciliares y coroides (T), según se define en la figura 1

Categoría T	Criterios T
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tamaño del tumor categoría 1

(Continúa en columna siguiente)

Tabla 2 (Cont.): Clasificación de los melanomas ciliares y coroides (T), según se define en la figura 1

Categoría T	Criterios T
T1a	Tamaño tumoral categoría 1 sin compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular
T1b	Tamaño del tumor de categoría 1 con afectación del cuerpo ciliar
T1c	Tamaño tumoral de categoría 1 sin compromiso del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T1d	Tamaño tumoral de categoría 1 con compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T2	Tamaño del tumor categoría 2
T2a	Tamaño tumoral categoría 2 sin compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular
T2b	Tamaño del tumor de categoría 2 con afectación del cuerpo ciliar
T2c	Tamaño tumoral de categoría 2 sin compromiso del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T2d	Tamaño tumoral de categoría 2 con compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T3	Tamaño del tumor categoría 3
T3a	Tamaño del tumor categoría 3 sin compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular
T3b	Tamaño del tumor de categoría 3 con afectación del cuerpo ciliar
T3c	Tamaño del tumor categoría 3 sin compromiso del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T3d	Tamaño del tumor de categoría 3 con compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T4	Tamaño del tumor categoría 4
T4a	Tamaño tumoral categoría 4 sin compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular
T4b	Tamaño del tumor de categoría 4 con afectación del cuerpo ciliar
T4c	Tamaño del tumor categoría 4 sin compromiso del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 2 (Cont.): Clasificación de los melanomas ciliares y corioideos (T), según se define en la figura 1

Categoría T	Criterios T
T4d	Tamaño del tumor de categoría 4 con compromiso del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro mayor
T4e	Cualquier categoría de tamaño tumoral con extensión extraocular mayor a 5 mm de diámetro mayor

AJCC Sistema de definición de ganglios linfáticos regionales (N)

Tabla 3. Melanomas corioideos y de cuerpo ciliar definidos de acuerdo con la afectación regional de los ganglios linfáticos (N)

Categoría T	Criterios N
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay compromiso de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis regionales de los ganglios linfáticos o depósitos tumorales discretos en la órbita
N1a	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos regionales(s)
T1b	No hay ganglios linfáticos regionales positivos, pero hay depósitos tumorales discretos en la órbita que no son contiguos al ojo (cuerpo ciliar y corioides)

AJCC Sistema de Definición de metástasis a distancia (M)

Tabla 4. Metástasis de melanomas corioideos y de cuerpo ciliar definida de acuerdo con la metástasis a distancia (M)

Categoría T	Criterios M
M0	No hay metástasis a distancia por clasificación clínica
M1	Metástasis a distancia
M1a	Diámetro más grande de la metástasis más grande 3,0 cm
M1b	Diámetro más grande de la metástasis más grande 3,1-8,0 cm
M1c	Diámetro más grande de la metástasis más grande $\geq 8,1$ cm

AJCC Grupos de estadios pronósticos

Melanomas corioideos y de cuerpo ciliar

Tabla 5. Grupos de estadios pronósticos para el MU según el sistema de estadificación TNM

T	N	M	Grupo estadio
T1a	N0	M0	I
T1b-d	N0	M0	IIA
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T3a	N0	M0	IIB
T2c-d	N0	M0	IIIA
T3b-c	N0	M0	IIIA
T4a	N0	M0	IIIA
T3d	N0	M0	IIIB
T4b-c	N0	M0	IIIB
T4d-e	N0	M0	IIIC
Cualquier T	N1	M0	IV
Cualquier T	Cualquier T	M1a-c	IV

BIBLIOGRAFÍA

- Amin MB, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS and 16 others ; Donna M. Gress, RHIT, CTR - Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM - Managing editor. ed. American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017: xvii, 1024 pages.
- Kivelä T SE, Grossniklaus H. et al. AJCC Cancer Staging Manual in Uveal melanoma, 8th ed. pp 805-817. Springer; 2017.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. Sep 2011; 118(9): 1881-5. 0
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology. Dec 2007; 114(12): 2309-15.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer. Mar 1 2005; 103(5): 1000-7.
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). Feb 2017; 31(2): 241-257.
- Tojo D, Wenig BL, Resnick KI. Incidence of cervical metastasis from uveal melanoma: implications for treatment. Head Neck. Mar-Apr 1995;17(2):137-9.

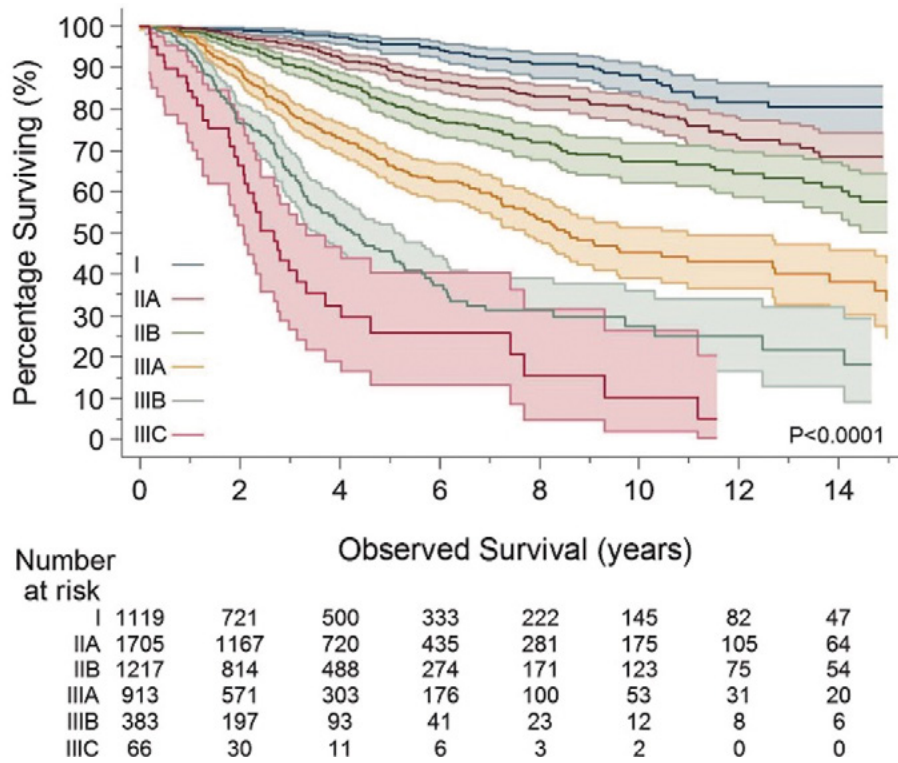


Fig. 2: Tasas de supervivencia general relacionadas con el melanoma de Kaplan-Meier observadas para los melanomas coroides y ciliares primarios no metastásicos (16).

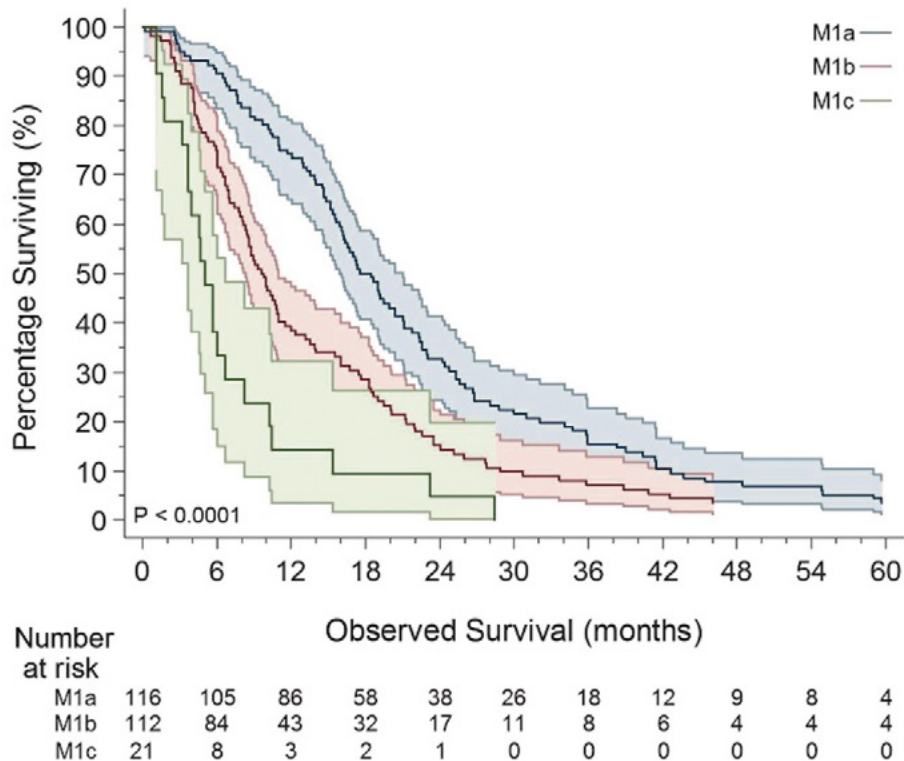


Fig. 3: Tasas de supervivencia general relacionadas con el melanoma de Kaplan-Meier observadas para los melanomas coroides y ciliares primarios metastásicos (2).

8. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol.* Jun 1998; 125(6): 779-96.
9. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2003; 44(11): 4651-9.
10. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology.* Aug 2000; 107(8): 1443-9.
11. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11: 279-289.
12. Honavar SG. Is Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) still relevant? *Indian J Ophthalmol.* Oct 2018; 66(10): 1385-1387.
13. American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address pec, Committee AO. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy.* Jan-Feb 2014; 13(1): 1-14.
14. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* Jul 2001; 119(7): 969-82.
15. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol.* Jul 1997; 115(7): 886-93.
16. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol.* Aug 1 2013; 31(22): 2825-31.
17. Force AOOT. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* Apr 2015; 133(4): 376-83. 5
18. Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, Kivela T, Finger PT. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *Eur J Ophthalmol.* Mar-Apr 2012; 22(2): 236-43.
19. Gomez D, Wetherill C, Cheong J, et al. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol.* May 2014; 109(6): 542-7.