

CAPÍTULO

4.6

Melanoma uveal. Epidemiología

Yağmur Seda Yeşiltaş, Arun D. Singh

INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal (MU) es la neoplasia maligna intraocular primaria más frecuente en adultos (1). Con mayor frecuencia se origina en la coroides (83-91%) y con menor frecuencia en el cuerpo ciliar y el iris (9-17%) (2,3). En este capítulo se revisan brevemente las tendencias en incidencia, tratamiento y supervivencia.

INCIDENCIA

La incidencia del MU varía entre etnias y regiones de todo el mundo, con un rango de 5,3 a 10,9 casos por millón y año (2,4,5). Además, las variaciones en los criterios diagnósticos y la metodología utilizada para calcular la incidencia afectan a la estimación de las tasas de incidencia. En algunos trabajos, el MU se ha incluido con el melanoma de la conjuntiva y los párpados (6). En algunos de los estudios más antiguos sólo han incluido casos con confirmación histopatológica del diagnóstico (7). La tasa de incidencia se ha notificado como tasa bruta o tasa ajustada por edad (7,8).

En los últimos años, las técnicas complementarias de diagnóstico por imagen y la mayor tendencia a la codificación clínica mediante historias clínicas electrónicas han mejorado la notificación de los MU. Este conocimiento actual ha dado lugar a un cambio de la confirmación histopatológica a un mayor peso en el examen clínico para el diagnóstico de la MU. Del mismo modo, han disminuido los porcentajes de melanomas codificados como de localización inespecífica debido a la ayuda de prácticas de codificación adecuadas (2).

Incidencia en Estados Unidos

El programa de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) se considera la fuente más autorizada de datos relacionados con el cáncer en Estados Unidos. A la publicación inicial de los resultados derivados de la base de datos SEER sobre el cáncer de mama en EE.UU. le siguieron otros dos informes SEER con actualizaciones quinquenales (2,9,10). En la última actualización, la incidencia anual ajustada por edad, en las últimas cuatro décadas, fue de 5,2 casos por millón de habitantes. La incidencia ajustada por edad de los varones fue significativamente mayor (6,0 por millón de habitantes) que la de las mujeres (fig. 1) (4,5). En comparación con informes anteriores del SEER sobre el MU, la incidencia general ajustada por edad no difirió significativamente de 1973 a 1997 (5,0 casos por millón de habitantes) ni de 1973 a 2008 (5,1 casos por millón de habitantes). Aunque la incidencia general ajustada por edad del MU se mantuvo relativamente estable en los EE. UU., se produjo un ligero aumento entre los blancos (variación porcentual anual del 0,5%) entre 1973 y 2013 (2).

Incidencia por países

Según el estudio basado en el Registro Europeo de Cáncer sobre la supervivencia y el cuidado de los pacientes con cáncer (EUROCORE) entre 1983 y 1994, la tasa de incidencia osciló entre 1,3 y 8,6 casos por millón al año en Europa (5). Este estudio describió diferencias asociadas a la latitud en la incidencia de MU, con 2 por millón en el sur de Europa (España e Italia) en comparación con más de

Uveal Melanoma : Age-adjusted Incidence Rates (US)

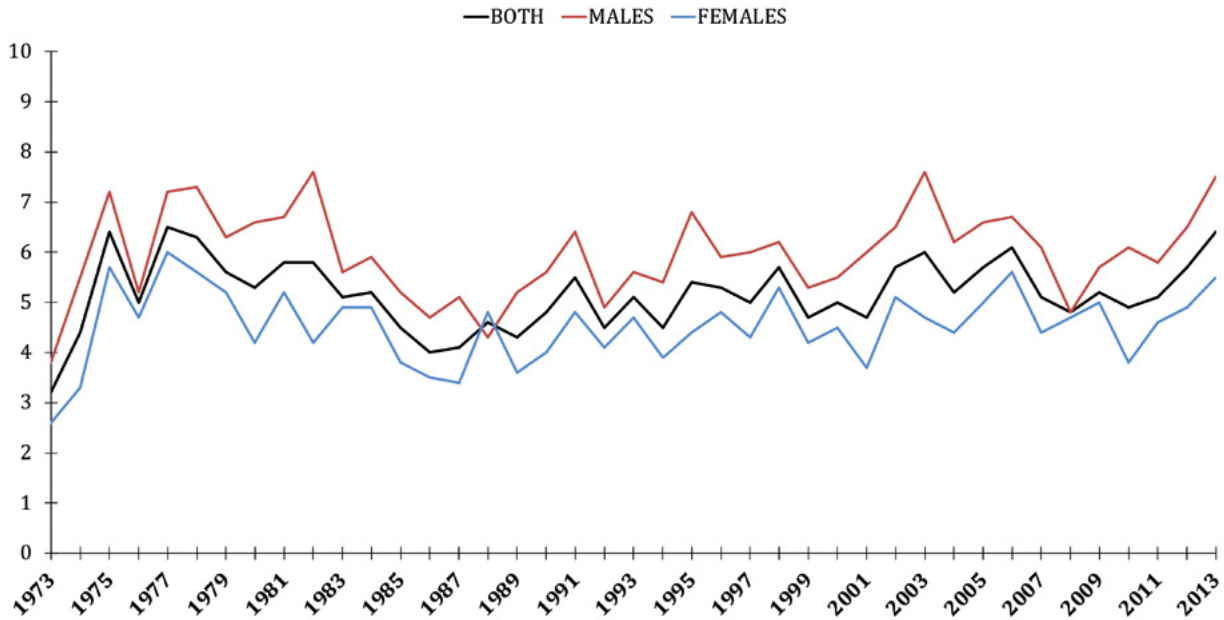


Fig. 1: Incidencia de melanoma uveal ajustada por edad, 1973-2013. El número de personas por millón de habitantes (eje y) ajustado a la población estadounidense del 2000. (Adaptado de Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Melanoma uveal: actualización de 5 años sobre incidencia, tratamiento y supervivencia (SEER 1973-2013). Ocul Oncol Pathol 2018;4(3):145-51).

8 por millón en los territorios del norte (Noruega, Escocia, Dinamarca). Del mismo modo, Australia y Nueva Zelanda tienen una incidencia estimada de 9 por millón al año (11,12). La incidencia más baja se registró en Asia, África y los países del Pacífico,

con una tasa de incidencia de tan sólo 0,6 casos por millón al año (fig. 2)(13-19).

En todos los continentes, la incidencia del MU se ha mantenido estable o ha disminuido ligeramente en las últimas décadas (2,5,20). Mientras que la

Uveal Melanoma : Incidence by Country

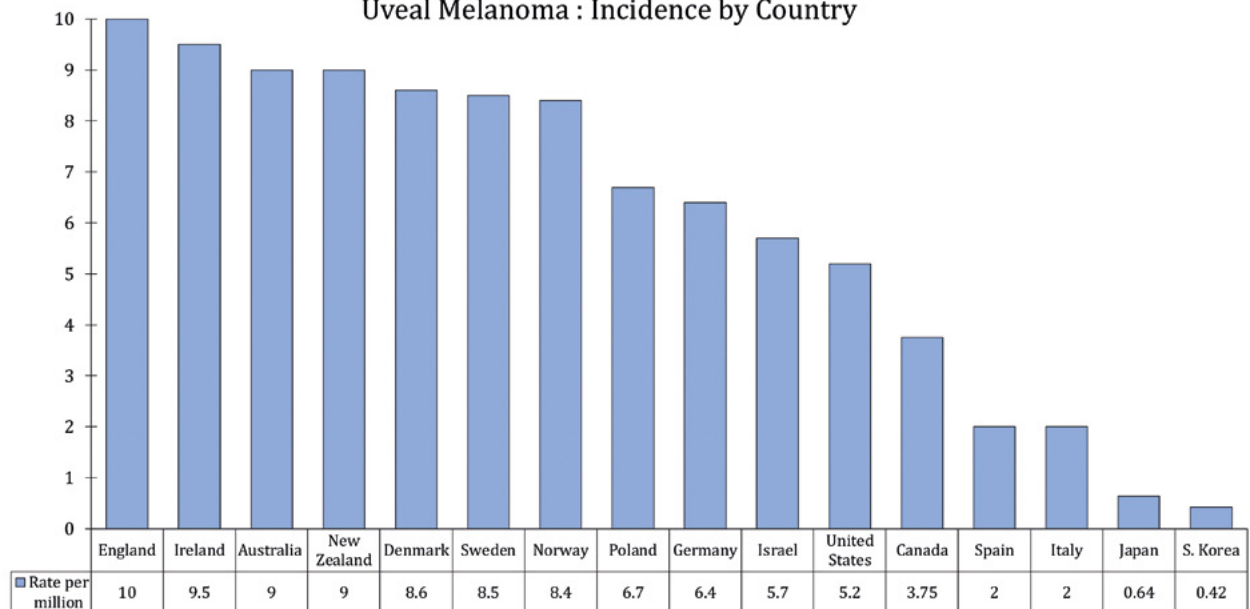


Fig. 2: Las tasas de incidencia de melanoma uveal por país (por millón).

incidencia se ha mantenido estable en EE. UU. entre 1973 y 2013 y en Inglaterra entre 1999 y 2010, la incidencia ha disminuido significativamente en las mujeres de Suecia en las últimas cuatro décadas (2,5,20).

Incidencia específica por edad y sexo

El melanoma uveal suele afectar a la población de edad avanzada, con una edad media de 62 años, y una tasa de incidencia específica por edad que aumenta progresivamente en EE.UU. (9,10). Sin embargo, en los países asiáticos se ha descrito una edad media de presentación de entre 45 y 51 años (21,22). La incidencia del MU también parece estar relacionada con el sexo. Estudios poblacionales han demostrado que la incidencia ajustada por edad en el sexo masculino es un 20-30% mayor que en el femenino (10,23).

FACTORES DE RIESGO

Factores del huésped

Color de la piel/raza y color del iris

Entre los factores del huésped, el color de la piel/raza es el que más influye en la incidencia del MU, siendo mucho más frecuente en pacientes blancos que en pacientes negros. Un estudio poblacional investigó el riesgo relativo de MU en varias cohortes seleccionadas por raza/etnia, revelando un riesgo 5 veces mayor entre las poblaciones hispanas y 19 veces mayor entre los blancos no hispanos en comparación con los negros (24). Además, el color claro (azul y gris) del iris también es un factor de riesgo bien conocido para el MU (25,26).

Nevus cutáneos

La presencia de nevos cutáneos y uveales también se ha asociado al desarrollo del MU. En un metaanálisis de estudios publicados se han identificado odds ratios de desarrollo de melanoma uveal de 2,82, 1,74, 1,22 y 1,53 para nevos cutáneos

atípicos, nevos cutáneos típicos, pecas cutáneas y nevos del iris, respectivamente (27). Además, se sabe que el nevus cutáneo atípico (también conocido como nevus displásico) está asociado con el síndrome familiar de nevus displásico y melanoma (familiar atypical mole and melanoma syndrome FAM-M), que aumenta el riesgo de MU (28).

Nevus uveal

El nevus coroideo es un hallazgo frecuente en la población general, con una tasa de incidencia que oscila entre el 4,6 y el 7,9% en la población blanca estadounidense (29). Se ha determinado que el riesgo anual de transformación de un nevus coroideo en melanoma es de 1 en 8845, aumentando a 1 en 3664 en el grupo de mayor edad (80-84 años) (30).

Predisposición genética

La aparición de MU familiar, la manifestación en personas jóvenes y la presentación de MU primario bilateral y multifocal indican fuertes evidencias de predisposición genética (31). Además, se han observado algunas asociaciones fenotípicas en pacientes con melanocitosis ocular (dérmica) (ODM), facomatosis pigmentovascular, neurofibromatosis tipo 1 (NF1), FAM-M y mutación germinal de BAP1.

La melanocitosis oculodérmica (MOD) (también conocida como nevus de Ota) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por un aumento de melanocitos en la zona trigeminal V1, incluida la piel periocular, la órbita, la úvea y la esclerótica (32). Un paciente caucásico afectado por MOD presenta un riesgo de por vida de desarrollar UM igual a 1 de cada 400 (33).

Se ha identificado una mutación en la línea germinal del gen BAP1, asociada al síndrome de predisposición tumoral BAP1, en alrededor del 5% de los casos de MU (34). Este síndrome debe sospecharse en casos de melanoma uveal familiar, bilateral o en individuos jóvenes (menores de 20 años) (35). Otros tumores frecuentes dentro del espectro del síndrome de predisposición tumoral BAP1 son el melanoma cutáneo, el mesotelioma y el carcinoma de células renales (36).

Factores ambientales

A diferencia del melanoma cutáneo, la asociación de la exposición a la luz solar ultravioleta (UV) en la etiología del MU ha sido débil y controvertida (37). Aunque algunos estudios epidemiológicos han identificado a los soldadores, el uso de lámparas solares y los cocineros profesionales como factores de riesgo del MU (38-40), no se han establecido resultados concluyentes de la influencia de la exposición ocupacional a la luz UV en el desarrollo de este tumor (25).

TRATAMIENTO

El tratamiento del MU incluye la observación (en casos sospechosos), la termoterapia transpupilar (TTT), la terapia fotodinámica (PDT), la radioterapia, la resección local y la enucleación. En el pasado, la enucleación se realizaba para la mayoría de los MU, con tasas de supervivencia a 5 años que oscilaban entre el 25% y el 66% (41,42). El Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), en un estudio aleatorizado, demostró que la radioterapia con placa epiescleral y la enucleación proporcionaban resultados similares en cuanto a metástasis y mortalidad para los melanomas coroideos de tamaño medio (43). Estos hallazgos parecen haber aumentado la aceptación de la radioterapia con

placa epiescleral. Según el último informe actualizado del SEER, que abarca datos de un periodo de 41 años, se ha producido un descenso progresivo de la cirugía (predominantemente enucleación) con el correspondiente aumento de la proporción de pacientes tratados sólo con radiación (fig. 3) (2).

Además del cambio hacia tratamientos que preserven el ojo, también existe una tendencia hacia la identificación y el tratamiento más tempranos de los melanomas coroideos pequeños (*small choroidal melanomas-SCM*). Para los SCM de alto riesgo, se aconseja un tratamiento precoz que incluya TTT y, con mayor frecuencia, radioterapia con placa epiescleral.

Radioterapia con placa epiescleral

La radioterapia mediante una placa epiescleral con una dosis en el ápex tumoral de 85 Gy es el método de tratamiento más utilizado para los melanomas coroideos de pequeño y mediano tamaño. Aunque se han conseguido altas tasas de control local, la morbilidad ocular debida a la retinopatía por radiación sigue siendo un reto clínico importante. Para minimizar el riesgo de retinopatía por radiación, se está explorando el uso de dosis inferiores a 85 Gy (44). Estudios recientes proporcionan datos alentadores de que las dosis de radiación inferiores a la recomendación del COMS de 85 Gy al que sea mayor: el vér-

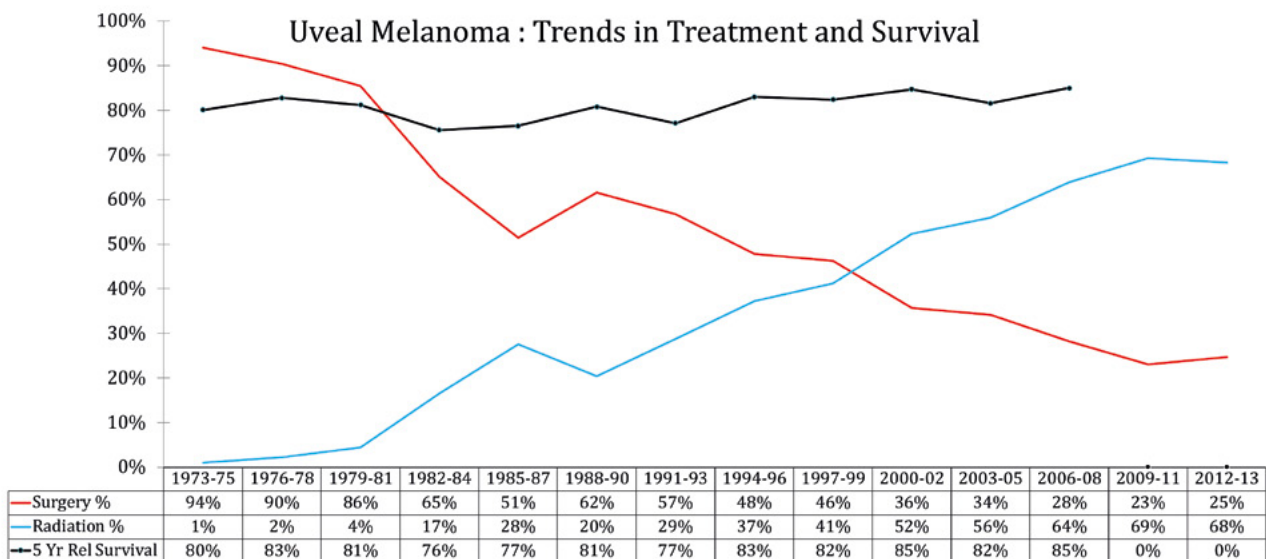


Fig. 3: Tendencias en el tratamiento (1973-2013) y supervivencia relativa a 5 años del melanoma uveal (1973-2008). (Adaptado de Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Melanoma uveal: actualización de 5 años sobre incidencia, tratamiento y supervivencia (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol* 2018;4(3):145-51)

tice del tumor o hasta 5 mm de la esclerótica interna, logran un control local del tumor comparable, con mejores resultados funcionales oculares (45).

Termoterapia transpupilar

La termoterapia transpupilar (TTT) del melanoma coroideo ha despertado interés debido a su facilidad de uso ambulatorio y al menor daño que causa al tejido circundante en comparación con la radioterapia con placa epiescleral. Sin embargo, el entusiasmo inicial por la terapia primaria con TTT se ha desvanecido debido a la elevada tasa de recidiva tumoral, limitándose su aplicación a casos seleccionados (46).

Terapia fotodinámica

Se está investigando la terapia fotodinámica como posible tratamiento primario del SCM si la radioterapia no es adecuada debido a la proximidad del tumor al disco o a la fovea. La tasa de respuesta global del 80% sugiere que la TFD puede ser un tratamiento primario eficaz en casos seleccionados de SCM no pigmentado (47).

AU-011

Un enfoque novedoso consiste en la inyección intravítrea o supracoroidea de AU-011 (Belzupacap Sarotalocan), un fármaco recombinante similar a un virus (*virus-like drug conjugate -VDC*). La partícula similar al virus se conjuga con un fotosensibilizador de ftalocianina, IRDye 700DX, activado por un láser infrarrojo cercano de 690 nm de longitud de onda que provoca efectos citotóxicos en el tumor. El mecanismo de acción dual consiste en que el sarotalocan belzupacap se une selectivamente a las células del melanoma, provocando una necrosis aguda tras la activación por luz y una posible inmunidad antitumoral a largo plazo, como se ha demostrado en modelos preclínicos (48). En la actualidad, los estudios en animales y los limitados datos clínicos han proporcionado resultados alentadores (49). Se están realizando ensayos clínicos aleatorizados.

SUPERVIVENCIA

A pesar del éxito del tratamiento primario y de un control local eficaz del tumor, aproximadamente el 50% de los pacientes con MU acabarán desarrollando metástasis. Aunque una proporción cada vez

Uveal Melanoma : Cumulative Probability of Death

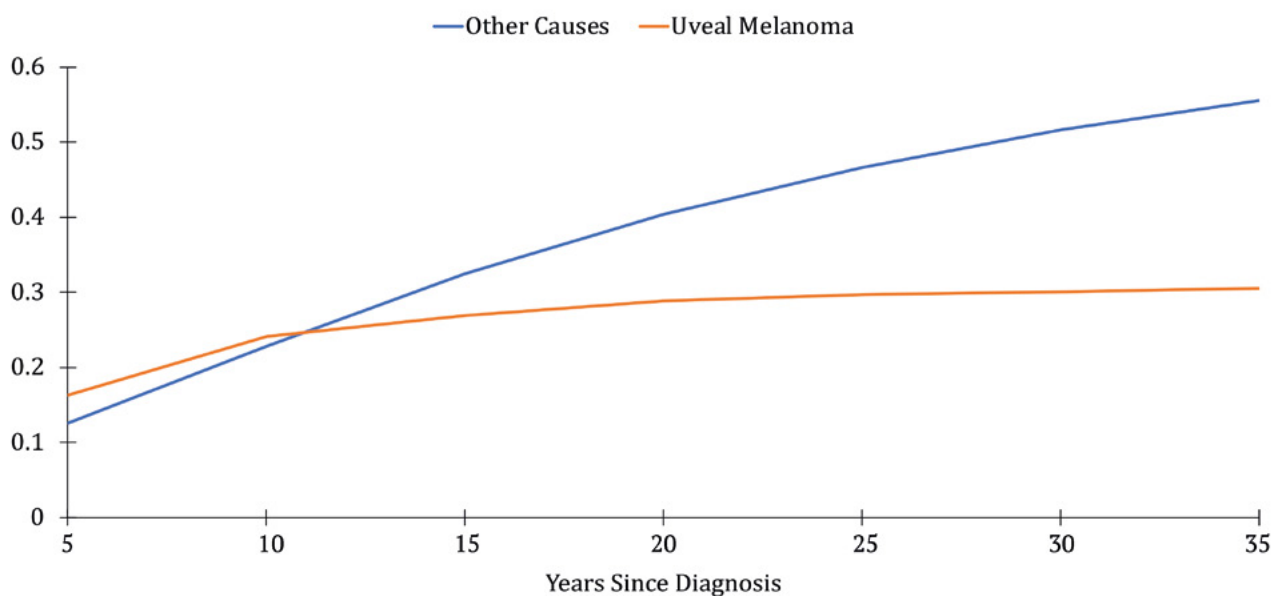


Fig. 4: Incidencia acumulada de muerte. Esta probabilidad acumulada de muerte son integrales de densidades de probabilidad de muerte que tienen en cuenta los riesgos concurrentes (Adaptado de Radivoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Melanoma uveal: supervivencia a largo plazo. PLoS One 2021;16(5):e0250939).

mayor de pacientes recibe terapias conservadoras del ojo, la supervivencia relativa a 5 años (81%) se ha mantenido sin cambios durante las últimas cuatro décadas, de 1973 a 2013 (fig. 3) (2).

Los estudios de supervivencia a largo plazo tienen muchos escollos causados por el sesgo de selección, el pequeño número de pacientes, la pérdida de seguimiento, los riesgos concurrentes y otros. En una gran cohorte poblacional estadounidense, las probabilidades acumuladas de muerte por un tumor uveal metastásico a los 10, 20 y 30 años fueron de 0,241, 0,289 y 0,3050. La muerte debida a MU fue rara más allá de los 20 años (fig. 4) (50).

BIBLIOGRAFÍA

- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664-78.
- Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol* 2018; 4: 145-51.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012; 32: 1363-72.
- Keenan TD, Yeates D, Goldacre MJ. Uveal melanoma in England: trends over time and geographical variation. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1415-9.
- Virgili G, Parravano M, Gatta G, Capocaccia R, Mazzini C, Mallone S, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114: 2309-15.
- Scotto J, Fraumeni JF Jr, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst* 1976; 56: 489-91.
- Margo CE, Mulla Z, Billiris K. Incidence of surgically treated uveal melanoma by race and ethnicity. *Ophthalmology* 1998; 105: 1087-90.
- Abrahamsson M. Malignant melanoma of the choroid and the ciliary body 1956-1975 in Halland and Gothenburg. Incidence, histopathology and prognosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61: 600-10.
- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110: 956-61.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881-5.
- Vajdic CM, Kricke A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2002; 101: 175-82.
- Michalova K, Clemett R, Dempster A, Evans J, Allardyce RA. Iris melanomas: are they more frequent in New Zealand? *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 4-5.
- Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999-2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 4719-24.
- Tomizuka T, Namikawa K, Higashi T. Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry analysis 2011-2013. *Melanoma Res* 2017; 27: 492-7.
- Baily C, O'Neill V, Dunne M, Cunningham M, Gullo G, Kennedy S, et al. Uveal Melanoma in Ireland. *Ocul Oncol Pathol* 2019; 5: 195-204.
- Nowak MS, Romanowska-Dixon B, Grabska-Liberek I, Zurek M. Incidence and survival of ocular melanoma in National Cancer Registry of Poland in 2010-2017. *Adv Clin Exp Med* 2022; 31: 615-21.
- Alfaar AS, Saad A, Wiedemann P, Rehak M. The epidemiology of uveal melanoma in Germany: a nationwide report of incidence and survival between 2009 and 2015. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260: 1723-31.
- Iscovich J, Abdulrazik M, Cour C, Fischbein A, Pe'er J, Goldgar DE. Prevalence of the BRCA2 6174 del T mutation in Israeli uveal melanoma patients. *Int J Cancer* 2002; 98: 42-4.
- Ghazawi FM, Darwich R, Le M, Jfri A, Rahme E, Burnier JV, et al. Uveal melanoma incidence trends in Canada: a national comprehensive population-based study. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 1872-6.
- Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2579-8.
- Cheng CY and Hsu WM. Incidence of eye cancer in Taiwan: an 18-year review. *Eye (Lond)* 2004; 18: 152-8.
- Liu YM, Li Y, Wei WB, Xu X, Jonas JB. Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *PLoS One* 2015; 10:e0144562.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005; 103: 1000-7.
- Hu DN, Yu GP, McCormick SA, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 612-7.
- Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res* 2017; 42: 1085-93.
- Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1274-80.
- Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2009; 116: 536-43.
- Salopek TG. The dilemma of the dysplastic nevus. *Dermatol Clin* 2003; 20: 617-28.
- Albert DM, Robinson NL, Fulton AB, Zakov ZN, Dryja TP, Puliafito CA, et al. Epidemiological investigation of increased incidence of choroidal melanoma in a single population of chemical workers. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20: 71-92.
- Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112: 1784-9.
- Singh AD, Damato B, Howard P, Harbour JW. Uveal melanoma: genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 85-97.

32. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, Augsburger JJ, Lavin PT. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 1982; 89: 953-60.
33. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998; 105: 195-8.
34. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A Review of the Literature. *Oncol Ther* 2018; 6: 87-104.
35. Singh N, Singh R, Bowen RC, Abdel-Rahman MH, Singh AD. Uveal Melanoma in BAP1 Tumor Predisposition Syndrome: Estimation of Risk. *Am J Ophthalmol* 2021; 224: 172-7.
36. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, Pilarski R, Stautberg M, Davidorf FH, et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 1328-41.
37. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 419-28.
38. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1599-607.
39. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH. Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology* 1996; 7: 55-61.
40. Guénel P, Laforest L, Cyr D, Févotte J, Sabroe S, Dufour C, et al. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 451-9.
41. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 245-50.
42. 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* 1998; 125: 779-96.
43. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Trends in size and treatment of recently diagnosed choroidal melanoma, 1987-1997: findings from patients examined at collaborative ocular melanoma study (COMS) centers: COMS report no. 20. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1156-62.
44. Oellers P, Mruthyunjaya P. Low-dose brachytherapy strategies to treat uveal melanoma: is less more? *Melanoma Manag* 2016; 3: 13-22.
45. Meidenbauer K, Richards Z, Yupari RJ, Bena JF, Wilkinson A, Suh J, et al. Outcomes for posterior uveal melanoma: Validation of American Brachytherapy Society Guidelines. *Brachytherapy* 2021; 20: 1226-34.
46. Singh AD, Kivela T, Seregard S, Robertson D, Bena JF. Primary transpupillary thermotherapy of «small» choroidal melanoma: is it safe? *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 727-8.
47. Yordi S, Soto H, Bowen RC, Singh AD. Photodynamic therapy for choroidal melanoma: What is the response rate? *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 552-9.
48. Kines RC, Cerio RJ, Roberts JN, Thompson CD, de Los Pinos E, Lowy DR, et al. Human papillomavirus capsids preferentially bind and infect tumor cells. *Int J Cancer* 2016; 138: 901-11.
49. Mruthyunjaya P, Scheffler AC, Kim IK, Bergstrom C, Demirci H, Tsai T, et al. A Phase 1b/2 Open-label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AU-011 for the Treatment of Choroidal Melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2020; 61: 4025.
50. Radivoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Uveal melanoma: Long-term survival. *PLoS One* 2021; 16: e0250939.