

Melanoma uveal: anatomía patológica

Uveal melanoma: pathology

MA. Saornil Álvarez, E. García Lagarto, M. Quintana Casany

Resumen

La histopatología ha jugado un papel importante a lo largo de las últimas décadas, tanto en el diagnóstico como en el conocimiento de factores pronósticos y del comportamiento biológico del melanoma de la úvea, a los que en la actualidad se han añadido test citogenéticos y de biología molecular, que permiten mayor precisión en la evaluación del pronóstico del paciente.

Su papel fundamental es la confirmación del diagnóstico, en el estadiaje de la enfermedad, y en la evaluación de factores pronósticos fundamentales (tamaño, localización, tipo celular, actividad mitótica, extensión extraocular, patrones vasculares), que van a colaborar en la selección de pacientes de riesgo para la participación en ensayos clínicos.

Resum

La histopatologia ha jugat un paper important al llarg de les últimes dècades tant en el diagnòstic com en el coneixement dels factors pronòstics i del comportament biològic del melanoma de l'úvea, als quals actualment s'han afegit test cito-genètics i de biologia molecular que permeten major precisió en l'avaluació del pronòstic del pacient.

El seu paper fonamental és la confirmació del diagnòstic, l'estadiatge de la malaltia, i l'avaluació de factors pronòstics fonamentals (mida, localització, tipus cel·lular, activitat mitòtica, extensió extraocular, patrons vasculars) que van a col·laborar en la selecció de pacients de risc per a la participació en assaigs clínics.

Abstract

Histopathology has played an important role over the last decades both in the diagnosis and in the knowledge of prognostic factors and the biological behavior of the uveal melanoma, to which cytogenetic and molecular biology tests have now been added. Greater precision in the evaluation of the patient's prognosis.

Its fundamental role is the confirmation of the diagnosis, the staging of the disease, and the evaluation of fundamental prognostic factors (size, location, cell type, mitotic activity, extraocular extension, vascular patterns) that will help in the selection of patients of risk for participation in clinical trials.

4.16. Melanoma uveal: anatomía patológica

Uveal melanoma: pathology

MA. Saornil Álvarez¹, E. García Lagarto², M. Quintana Casany³

¹Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto CSUR del SNS. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. ³Exjefe del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Ma Antonia Saornil Álvarez
E-mail: masaornil@gmail.com

Introducción

La histopatología ha jugado un papel importante a lo largo de las últimas décadas del siglo XX, tanto en el diagnóstico como en el conocimiento de los factores pronósticos y del comportamiento biológico del melanoma de la úvea¹⁻³. Pero las técnicas para evaluar el pronóstico del paciente con melanoma han evolucionado y, además de los factores histopatológicos, se han añadido factores citogenéticos y de biología molecular, que permiten mayor precisión pronóstica de la supervivencia del paciente⁴⁻⁵.

Los melanomas se originan en los melanocitos de la úvea (en el iris, en el cuerpo ciliar y en la coroides). Los de coroides son los más frecuentes (en un 85% de los casos) seguidos de los de cuerpo ciliar (en un 10%).

Suelen comenzar como nódulos asintomáticos (Figura 1) que, cuando crecen, pueden romper la membrana de Bruch y adquieren una forma de champiñón, levantando o invadiendo la retina (Figura 2). La parte apical suele ser rica en capilares sinusoidales y dilatados, debido al efecto de estrangulamiento que ejerce la membrana de Bruch en el cuello de la masa (Figura 3). Si el tumor sigue creciendo, es capaz de invadir otras estructuras oculares, como el cuerpo ciliar, empujar el cristalino e invadir la cámara anterior, lo cual puede producir un glaucoma secundario⁶ (Figuras

4 y 5), o llenar por completo el globo ocular o extenderse fuera del mismo, hecho que empeora de forma notable el pronóstico vital del paciente (Figuras 6 y 7)^{7,8}.

Los objetivos del estudio anatomicopatológico son:

- Confirmar el diagnóstico y estudiar la enfermedad.
- Proporcionar una información pronóstica.
- Proporcionar los datos necesarios para investigación en los registros de cáncer para investigación, y colaborar en la selección de los pacientes de riesgo para ensayos clínicos de terapias adyuvantes.

Confirmación del diagnóstico

Las células melanocíticas, y por lo tanto las que componen los melanomas, expresan las proteínas *S100*, *HMB45* y *Melan A* que se detectan por inmunohistoquímica. Resultan útiles en el diagnóstico diferencial de los tumores indiferenciados, para identificar su origen (Figura 8)^{9,10}.

Factores pronósticos

El tamaño del melanoma y la localización (en el iris, en el cuerpo ciliar y en la coroides) e invasión del cuerpo ciliar son importantes

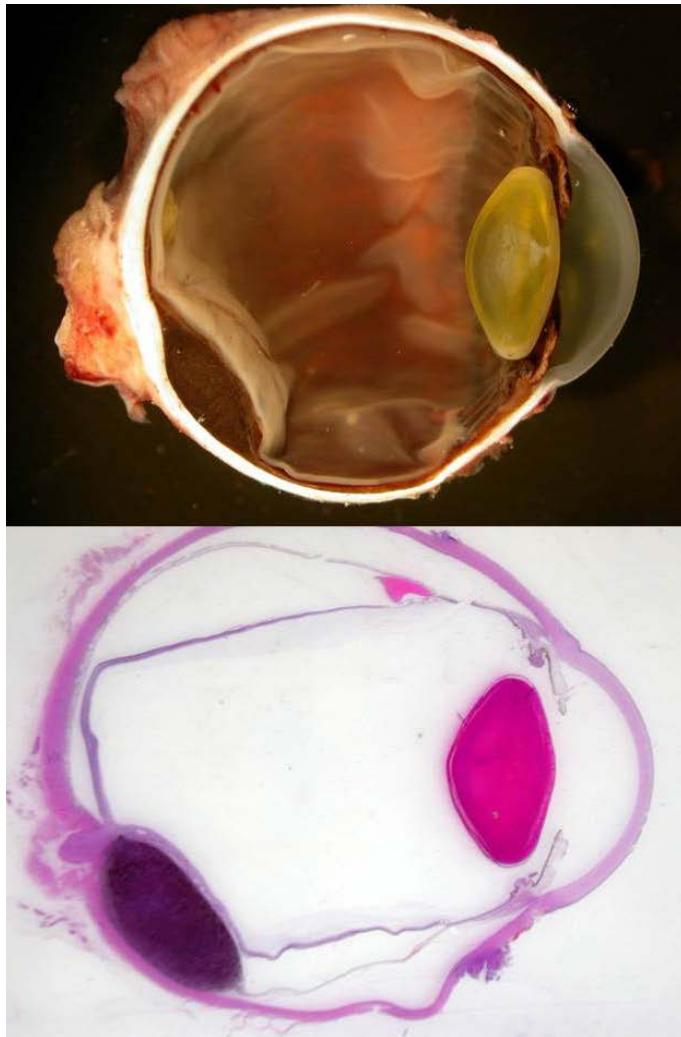


Figura 1. Macroscopía y microscopía óptica de bajo aumento del melanoma nodular.

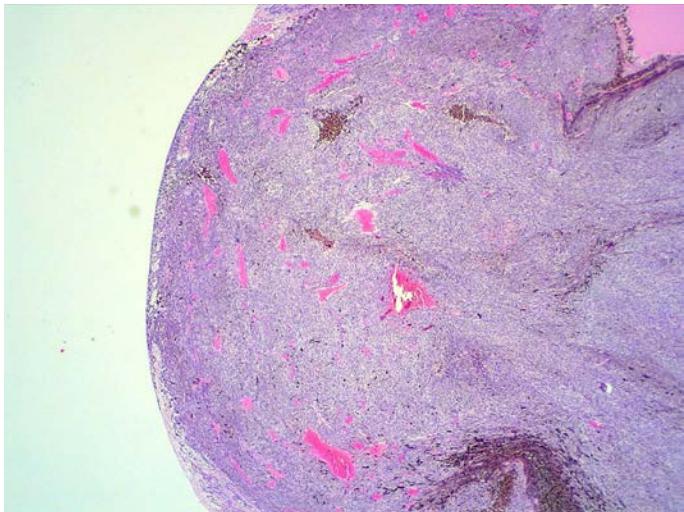


Figura 3. Melanoma en champiñón con capilares sinusoidales y dilatados por efecto del estrangulamiento de la membrana de Bruch (HE x 2).

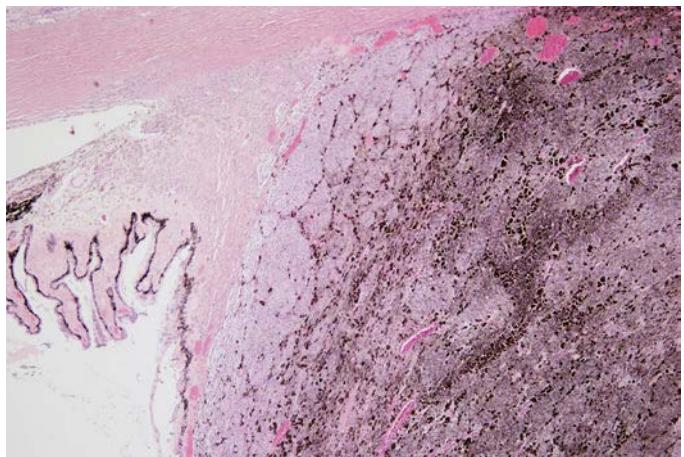


Figura 4. Melanoma con invasión del cuerpo ciliar (HE x 4).

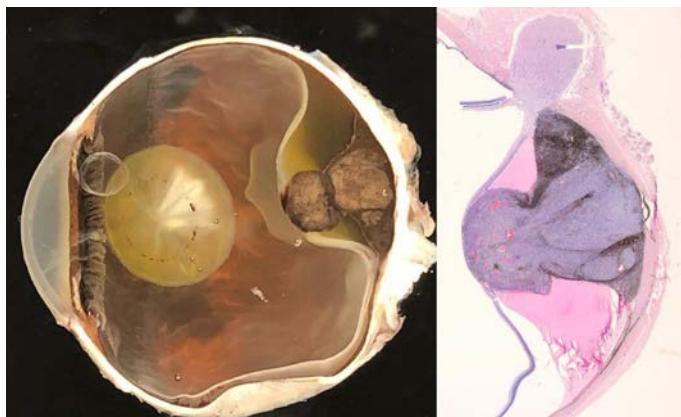


Figura 2. Macroscopía y microscopía óptica de bajo aumento del melanoma en champiñón con desprendimiento de retina peritumoral.

factores pronósticos que se deben tener en cuenta, tanto en el estudio macroscópico como en el microscópico a bajo aumento. Se deben registrar las medidas de la base, la altura del tumor y el grado de afectación del cuerpo ciliar, así como la forma nodular, en champiñón, o la infiltrativa difusa.

Tanto la clasificación por tamaños, propuesta por el *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS)¹¹, como la del *Tumor Node Metastasis* (TNM), actualizada en la 8^a edición del *AJCC Cancer Staging Manual*^{12,13}, demuestran el valor del tamaño como factor pronóstico. Cualquiera que sea la clasificación utilizada, el pronóstico del paciente empeora cuanto mayor sea el tamaño tumoral y la afectación del cuerpo ciliar^{2,14}.

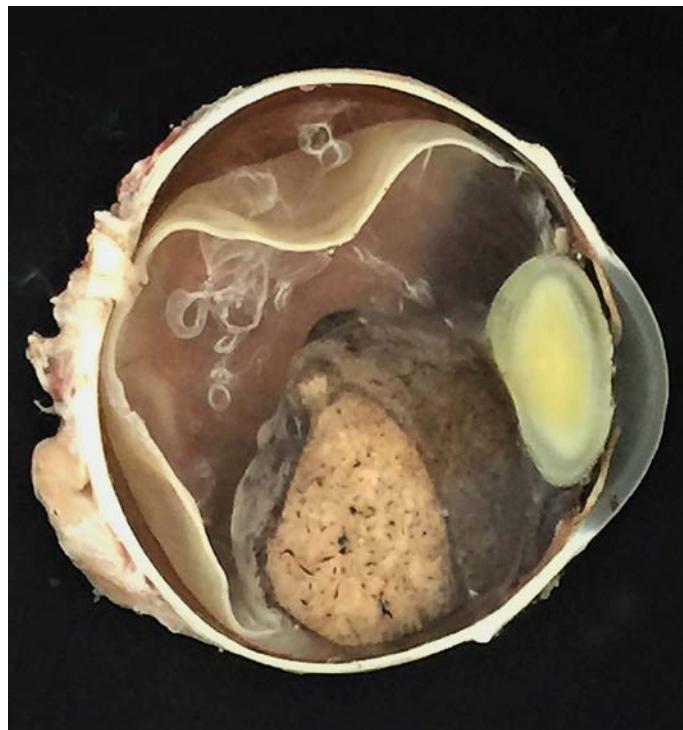


Figura 5. Melanoma grande con invasión del cuerpo ciliar empujando el diafragma iris-cristalino y estrechando la cámara anterior.



Figura 6. Melanoma que ocupa la mayor parte de la cámara vítrea.

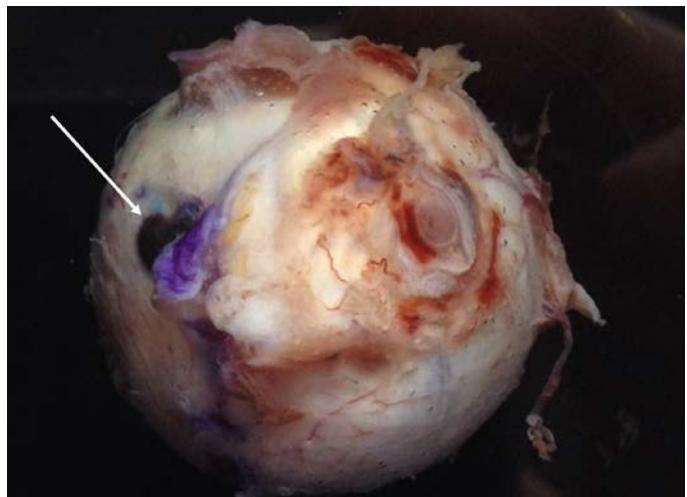


Figura 7. Extensión extraocular a través de los canales emisarios (flecha).

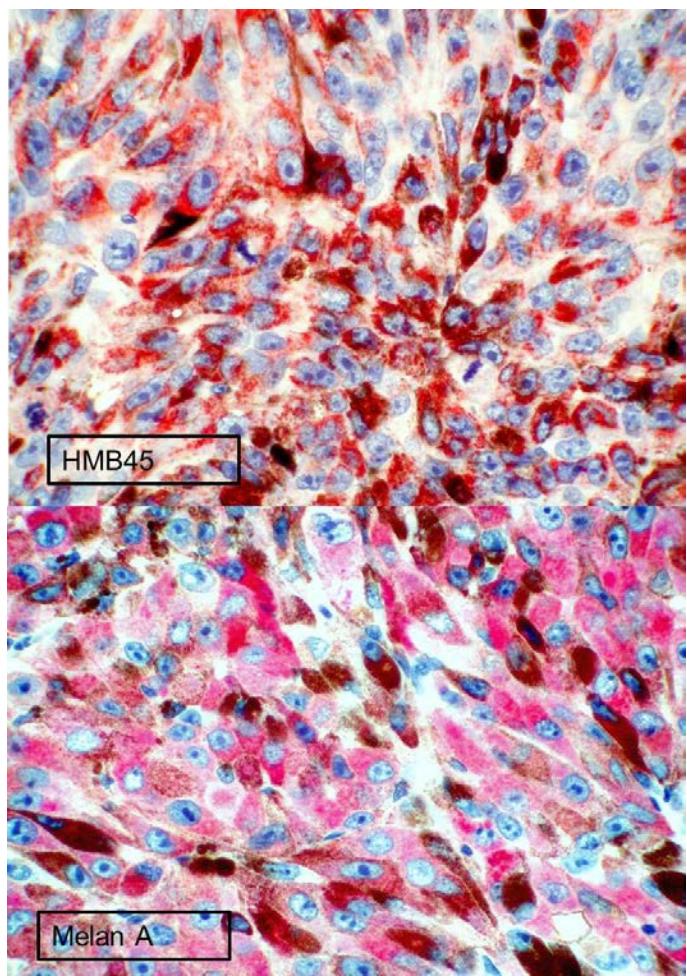


Figura 8. Inmunohistoquímica HMB45 y Melan-A.

El tipo celular es uno de los indicadores pronósticos más fiables. Según la modificación de la clasificación de Callender de 1931¹⁵, realizada por McLean *et al.* en 1983¹⁶, que tiene un demostrado valor pronóstico, los tipos celulares que se pueden encontrar en los melanomas de la úvea son (Figuras 9 y 10):

- **Células fusiformes A:** núcleo fusiforme homogéneo con un pliegue longitudinal, una cromatina fina y un nucléolo indistinguible.
- **Células fusiformes B:** núcleo ovoideo, una cromatina en acúmulos y un nucléolo prominente.
- **Células epitelioideas:** son más grandes, redondeadas o poliédricas, con citoplasma abundante y un borde celular bien definido. El núcleo es redondeado, grande y con un nucléolo de gran tamaño eosinófilico en el centro.

El pronóstico del paciente se encuentra en relación directa con la presencia de células epitelioideas que componen el tumor: cuanto mayor es la proporción, peores son las posibilidades de supervivencia^{2,14}.

La esclera se comporta como una barrera para el crecimiento del melanoma uveal por lo que su extensión extraocular se suele realizar a través de los canales emisarios de las venas vorticosas y de los vasos ciliares. En ocasiones, las células pueden invadir la luz de las venas vorticosas o del nervio óptico, aunque con poca frecuencia se extienden más allá de la lámina cribosa. De cualquier forma que el tumor alcance la superficie ocular, lo que empeora la evolución y el pronóstico del paciente es el hecho de que las células tumorales alcancen los tejidos de la órbita (Figura 7)^{7,8}.

La actividad proliferativa tumoral se puede medir contando el número de mitosis por campo de gran aumento (nº X 40 CGA), o mediante técnicas de inmunohistoquímica, un método más objetivo y preciso de medir la proliferación. Los anticuerpos monoclonales para Ki-67/Mib-1 han demostrado ser un parámetro con valor pronóstico independiente para el melanoma de úvea (Figura 11)^{17,18}.

Folberg *et al.*¹⁹ demostraron el valor pronóstico de patrones vasculares, como la presencia de lazos vasculares y patrones en red (asas cerradas contiguas), que presentan una gran correlación con la disminución de la supervivencia del paciente (Figura 12).

La infiltración linfocitaria de forma predominante de linfocitos T se encuentra solo en el 5-12% de los melanomas de úvea, y se

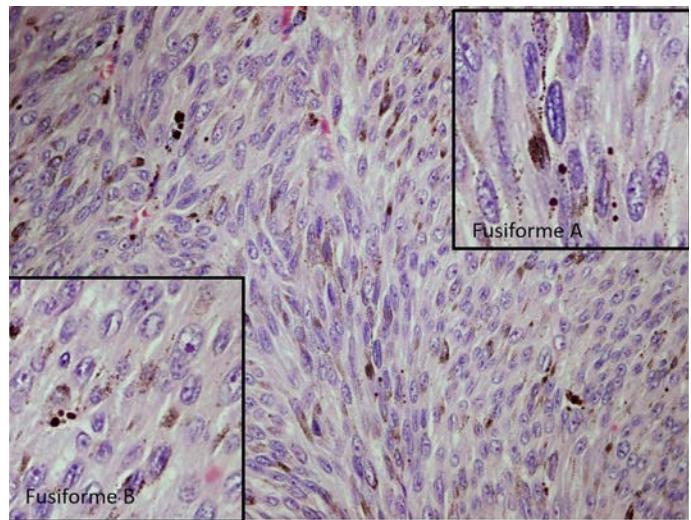


Figura 9. Melanoma de células fusiformes A (núcleo homogéneo, pliegue longitudinal) y B (núcleo ovoideo, cromatina en acúmulos, nucléolo prominente) (HE x 40).

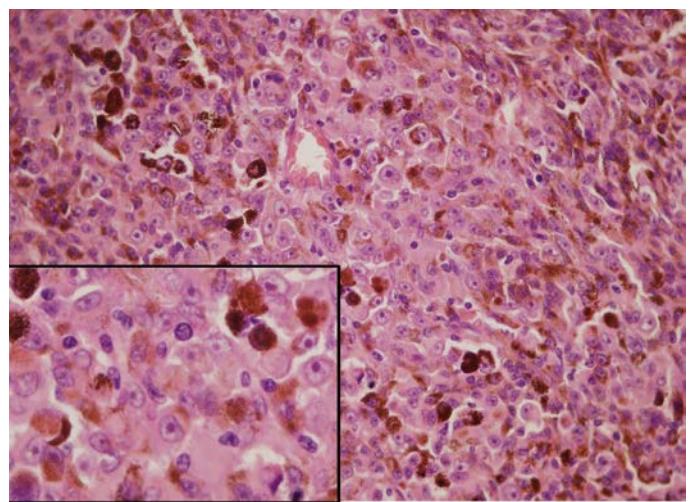


Figura 10. Melanoma de células epitelioideas redondeadas, citoplasma abundante, borde celular definido, núcleo grande y nucléolo grande eosinofílico (HE x 40).

asocia a un incremento de mortalidad por metástasis (Figura 13). La presencia de macrófagos es más común, y se puede detectar mediante técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos anti-CD68. Su presencia es mayor en tumores grandes y con células epitelioideas, por lo tanto tiene peor pronóstico^{20,21}.

Estudios citogenéticos recientes han demostrado que la presencia de monosomía en el cromosoma 3 es un valioso marcador pronóstico que empeora cuando, además, aparecen copias adicionales de los cromosomas 1, 6 y 8, y perdidas en cromosomas 1, 6, 8 y 9^{4,14}.

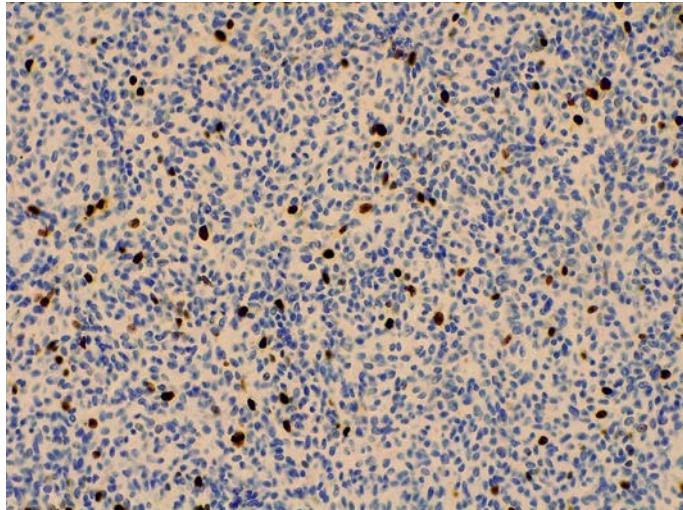


Figura 11. Marcador de proliferación Mib-1 en el melanoma.

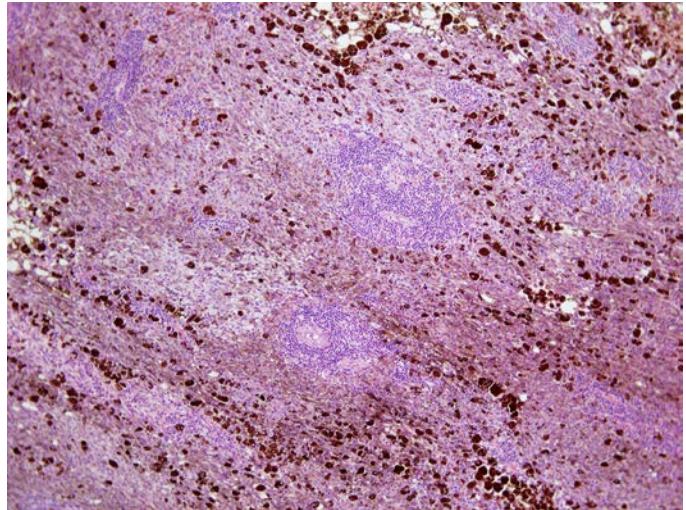


Figura 13. Infiltrado linfocitario (HE x 10).

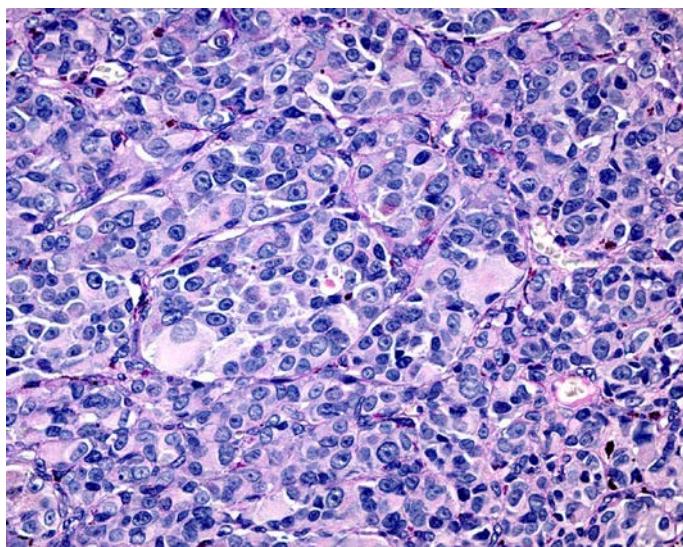


Figura 12. Patrón vascular en red con más de 3 asas cerradas contiguas (PAS x 40).

Interrelación

Todos estos factores histopatológicos y citogenéticos no son independientes. Los análisis multivariantes han demostrado que los tumores grandes suelen invadir el cuerpo ciliar, contener una elevada proporción de células epiteloides, tender a la extensión extraescleral y presentar anomalías en los cromosomas 3 y 8, lo cual se asocia a los factores de mal pronóstico.

Tomando como referencia esta interrelación, se ha realizado la última revisión de la clasificación TNM¹² que, en su gradación de

la extensión anatómica, valora el tamaño del tumor (T1-4), pero también lo subdivide en categorías (a-d), teniendo en cuenta la invasión del cuerpo ciliar o las extensiones extraoculares. Se realiza un estadiaje con demostrado valor pronóstico (I, II A/B, III A/B/C), que incluye la valoración de ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia.

Por otra parte, se han desarrollado modelos predictivos que incluyen parámetros clínicos e histopatológicos, para ajustar con la mayor precisión posible el pronóstico de los pacientes^{22,23}.

Bibliografía

1. McLean IW. Prognostic features of uveal malignant melanoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 1995;8(1):143-53.
2. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):343-50.
3. Font RL: Tumors of the uveal tract. En: Font RL, Croxatto JO, Rao NA, editores. *Tumors of the Eye and ocular adnexa. Atlas of Tumor Pathology*. Series 4. Washington: AFIP; 2006. p. 41-79.
4. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1925-31.
5. Hamadeh F, Medina CA, Singh AD, Reynolds JP, Biscotti CV. Uveal Melanoma: An analysis of cellular features and comparison to monosomy 3 status. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(5):377-83.
6. Bianciotto C, Saornil MA, Muñoz Y, Méndez MC, Blanco G, Frutos-Baraja JM, et al. Hipertensión ocular como principal forma de presentación del melanoma uveal. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(1):27-34.
7. Blanco G. Diagnosis and treatment of orbital invasion in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):388-96.

8. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1778-85.
9. Burnier MN, McLean IW, Gamel JW. Immunohistochemical evaluation of uveal melanocytic tumors. Expression of HBM-45, S-100 protein, and neuron-specific enolase. *Cancer*. 1991;68(4):809-14.
10. Fernandes BF, Odashiro AN, Saraiva VS, Logan P, Antecka E, Burnier MN Jr. Immunohistochemical expression of melan-A and tyrosinase in uveal melanoma. *J Carcinog*. 2007;20;6:6.
11. 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(2):245-50.
12. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al, editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2016.
13. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange JD, Kivelä T. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2825-31.
14. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):285-95.
15. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1931;36:131-42.
16. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(4):502-9.
17. Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(3):215-28.
18. Al-Jamal RT, Kivelä T. Ki-67 immunopositivity in choroidal and ciliary body melanoma with respect to nucleolar diameter and other prognostic factors. *Curr Eye Res*. 2006;31(1):57-67.
19. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1389-98.
20. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+)) cells and prognosis in malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1414-21.
21. Bronkhorst IH, Vu TH, Jordanova ES, Luyten GP, Burg SH, Jager MJ. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5370-8.
22. DeParis SW, Taktak A, Eleuteri A, Enanoria W, Heimann H, Coupland SE, Damato B. External validation of the Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6116-22.
23. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, et al. Uveal Melanoma National Guidelines (UK). Melanoma focus. Jan 2015. Disponible en: <http://melanomafocus.com/wp-content/uploads/2015/01/Uveal-Melanoma-National-Guidelines-Full-v5.3.pdf>