

CARTILHA GBM

MELANOMA UVEAL



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

Presidência do GBM:

Miguel Ângelo Rodrigues
Brandão

Coordenação:

Rodrigo Ramella Munhoz
Flávio Cavarsan

Autoria:

Aluisio Gameiro Filho
André Bandiera
Andréia Cristina de Melo
Evandro Lucena
Fábio Nogueira
Iuri Amorim de Santana
Jadivan Leite de Oliveira
Luiz Teixeira
Rafael Schmerling
Rodrigo Ramella Munhoz
Rubens Belfort Neto

Diretoria GBM:

Presidente:

Miguel Ângelo Brandão (BA)

1º Vice-Presidente:

Felice Riccardi (RS)

2º Vice-Presidente:

Flávia Bittencourt (MG)

Secretário-geral:

Francisco Belfort (SP)

2ª Secretária:

Juliana Kida Ikino (SC)

Tesoureiro:

Rodrigo R. Munhoz (SP)

2ª Tesoureira:

Laryssa Faiçal (BA)

Diretora Editorial:

Ana Maria Sortino (SP)

Diretor Científico:

João Duprat (SP)

Diretor de Assuntos Internacionais:

Alberto Julius
Alves Wainstein (MG)

Diretor de Informática:

Eduardo Bertolli (SP)

Diretor da Comissão de Ética:

Flávio Cavarsan (GO)

Ombudsman:

Renato Bakos (RS)

Índice

1. Introdução
 2. Epidemiologia do melanoma uveal
 3. Fatores de risco e síndromes hereditárias
 4. Sinais e sintomas
 5. Como é feito o diagnóstico?
 6. Aspectos anatomopatológicos e moleculares
 7. Estadiamento e variáveis de risco
 8. Abordagem da doença localizada
 9. Acompanhamento do paciente após diagnóstico do melanoma uveal
 10. Tratamento da doença avançada
 - 10.1 Terapias locais e regionais
 - 10.2 Terapias sistêmicas
- Apêndice** – Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse

1.0 Introdução

O melanoma uveal (MU) representa o tipo mais comum de câncer ocular em adultos e se origina em melanócitos da úvea, a camada vascular do olho, que inclui a íris, corpo ciliar e a coroide. Consideravelmente menos frequente que o melanoma cutâneo, o MU corresponde a aproximadamente 3–5% dos casos de melanoma em geral e apresenta uma incidência que pode variar de menos de 2 a 10 casos por milhão de habitantes anualmente, a depender da região geográfica.¹ Essa neoplasia se desenvolve mais frequentemente em indivíduos de pele clara e pode ser assintomática em seus estágios iniciais, o que contribui para diagnósticos tardios. Em 2 a 5% dos casos, um componente hereditário pode ser identificado, e as mutações germinativas mais frequentemente implicadas envolvem os genes BAP1, PALB2, MLH1, NF1 e SMARCE1.²

Frente à complexidade do MU, seu cuidado frequentemente demanda a coordenação entre diferentes especialidades, e seu diagnóstico inicial é usualmente clínico. Sua apresentação, história natural, aspectos epidemiológicos, moleculares e imunes, bem como a resposta aos tratamentos sistêmicos, são consideravelmente distintos do melanoma cutâneo.

Quanto às características moleculares, o MU tipicamente é definido por mutações nos genes GNAQ e GNA11 em 85% dos casos, que se associam à ativação da via de sinalização da proteína G, levando à proliferação celular; mutações do gene BRAF, frequentes no melanoma cutâneo, não ocorrem no melanoma uveal. Além disso, a presença de outras alterações cromossômicas, como a perda do cromossomo 3 e mutações somáticas em BAP1 e SF3B1, tem relevância prognóstica.³

Ainda que curável em sua forma localizada à custa de estratégias como ressecção cirúrgica (enucleação) e braquiterapia, o MU apresenta um risco de disseminação que pode se aproximar de 50%, sendo o fígado o órgão mais frequentemente envolvido por metástases. O acompanhamento regular e a detecção precoce da recidiva são cruciais ao sucesso terapêutico.[1] Ao longo das últimas décadas, avanços na compreensão da biologia e fatores imunes contribuíram para o desenvolvimento de tratamentos emergentes para o MU. Para a doença avançada, tanto estratégias dirigidas às metástases hepáticas, como ressecção cirúrgica, ablação, embolização, infusão e perfusão hepática, quanto tratamentos sistêmicos, com bloqueadores de correceptores imunes, apresentam eficácia limitada e respostas transitórias.⁴ Mais recentemente, o tebentafuspe, uma imunoterapia bi-específica, consolidou-se como a primeira terapia sistêmica a resultar em benefícios em sobrevida global nessa doença.⁵

Ao longo dos próximos tópicos, os aspectos epidemiológicos, moleculares, diagnósticos e terapêuticos do MU serão abordados em detalhes.

Referências bibliográficas

1. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(2): 99–115
2. Abdel-Rahman, M. H. et al. Whole exome sequencing identifies candidate genes associated with hereditary predisposition to uveal melanoma. *Ophthalmology* 2020; 127: 668–678.

3. Karlsson J, Nilsson LM, Mitra S, et al. Molecular profiling of driver events in metastatic uveal melanoma. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1894.
4. Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers* 2020; 12(9): 2557
5. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with Tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1196-1206

2. Epidemiologia do melanoma uveal

O melanoma uveal (MU) é o tumor maligno intraocular primário mais comum em adultos, embora seja relativamente raro, representando cerca de 3-5% de todos os melanomas.[1] Origina-se dos melanócitos da úvea, que inclui a coroide (85-95% dos casos), o corpo ciliar (5-8%) e a íris (3-5%).[2][3] A incidência global do MU varia entre 2 e 10 casos por milhão de habitantes por ano, dependendo da região geográfica e da população estudada.[4][5] Estudos indicam uma relativa estabilidade nas taxas de incidência de MU ao longo das últimas décadas, embora uma tendência de diminuição tenha sido observada na América do Norte.[2]

Na Europa e nos Estados Unidos, a incidência anual é de aproximadamente 6 casos por milhão de habitantes.[3] Estudos específicos em países como Alemanha, Portugal e Canadá mostram variações regionais significativas. Na Alemanha, a taxa de incidência padronizada por idade é de 6,41 por milhão.[6] Em Portugal, a incidência anual ajustada por idade entre 2014 e 2022 foi de 2,4 casos por milhão.[7] No Canadá, a incidência média anual foi de 3,75 casos por milhão entre 1992 e 2010.[8][9] A distribuição por sexo é geralmente equilibrada, embora alguns estudos relatem uma ligeira predominância em homens.[5][7]

No Brasil, o conhecimento acerca da epidemiologia do MU é limitado. De acordo com um estudo que analisou dados de registros hospitalares de câncer entre 2000 e 2016, foram identificados 2.166 casos de MU, representando 5,4% de todos os casos de melanoma. A prevalência foi ligeiramente maior em mulheres (52,6%) do que em homens (47,4%). A maioria dos casos (65,1%) ocorreu em indivíduos entre 41 e 69 anos de idade. Além disso, 19,8% dos pacientes se apresentaram com doença avançada. 15,4% com doença avançada. [10]

A taxa de mortalidade associada ao MU tem mostrado uma tendência de declínio em alguns países e depende de vários fatores prognósticos, incluindo o tamanho do tumor, a presença de crescimento extraocular e o envolvimento do corpo ciliar. A sobrevivência global em 5 anos é de cerca de 68,9% na Europa, com variações regionais. Na Alemanha, por exemplo, é de 47%. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem metástases, geralmente no fígado, o que confere um pior prognóstico.[2][5]

A idade média ao diagnóstico do MU é de aproximadamente 60 anos, sendo raro na população pediátrica. Cerca de 0,5-1,3% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 20 anos. Nesses casos, geralmente há associação com melanocitose, e eles se apresentam como melanomas com menor tendência a metástases. Acredita-se não haver predominância por gênero.[3]

O MU afeta principalmente pacientes caucasianos. Um estudo publicado em 2005 com 1.352 casos revelou uma incidência por milhão de 0,31 em negros, 0,38 em asiáticos, 1,67 em hispânicos e 6,02 em caucasianos não hispânicos.[11] No Will Eye Institute, de 2.586 pacientes com MU avaliados entre 1974 e 1987, apenas 0,39% eram negros.[12] Entre os caucasianos, é considerado fator de risco ascendência de países do norte europeu, em comparação com países do sul da Europa e Mediterrâneo.[13]

Um estudo retrospectivo conduzido na Índia por Kaliki et al. analisou 432 casos de melanoma uveal em um centro oncológico terciário. Esse estudo identificou que o MU era mais comum em homens (59%), com uma média de idade ao diagnóstico de 44 anos, significativamente menor do que a observada em populações ocidentais. A maioria dos casos (88%) ocorreu na coroide, 6% no corpo ciliar e 6% na íris. O estudo também destacou uma menor incidência de metástases hepáticas na população indiana em comparação com populações ocidentais.[14]

A epidemiologia do MU destaca a importância de mais estudos, principalmente no Brasil, para melhor caracterizar as variações regionais e temporais na incidência e mortalidade, bem como os fatores de risco associados.

Referências bibliográficas

- 1.Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:279-289.
- 2.Naseripoor M, Azimi F, Mirshahi R, et al. Global Incidence and Trend of Uveal Melanoma From 1943-2015: A Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP.* 2022;23(5):1791-1801.
- 3.Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal Melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):24.
- 4.Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Honduvilla N, et al. Update on Uveal Melanoma: Translational Research From Biology to Clinical Practice (Review). *Int J Oncol.* 2020;57(6):1262-1279.
- 5.Kaliki S, Shields CL. Uveal Melanoma: Relatively Rare but Deadly Cancer. *Eye (London, England).* 2017;31(2):241-257.
- 6.Alfaar AS, Saad A, Wiedemann P, et al. The Epidemiology of Uveal Melanoma in Germany: A Nationwide Report of Incidence and Survival Between 2009 and 2015. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie.* 2022;260(5):1723-1731.
- 7.Geada S, Machado T, Teixeira T, et al. Uveal Melanoma Incidence and Survival Analysis in Portugal Between 2013 and 2022. *Cancer Epidemiology.* 2024;90:102575.

8. Ghazawi FM, Darwich R, Le M, et al. Uveal Melanoma Incidence Trends in Canada: A National Comprehensive Population-Based Study. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1872-1876.
9. Conte S, Lagacé F, Ghazawi FM, et al. Uveal Melanoma Incidence Trends in Canada: 1992-2010 vs. 2011-2017. *Front Med*. 2022;9:1001799.
10. Lucena E, Goldemberg DC, Thuler LCS, et al. Epidemiology of Uveal Melanoma in Brazil. *Int J Ret Vitreous*. 2020;6(1):51.
11. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(4):612-7.
12. Phillipotts BA, Sanders RJ, Shields JA, et al. Uveal melanomas in black patients: a case series and comparative review. *J Natl Med Assoc*. 1995;87(9):709-14.
13. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1169-84.

3. Fatores de risco e síndromes hereditárias

Os fatores de risco e mecanismos de carcinogênese do melanoma uveal (MU) são distintos e diferem daqueles observados no melanoma cutâneo. A exposição à radiação ultravioleta, por exemplo, possui pouca ou nenhuma associação com o MU, com exceção do melanoma da íris. Aspectos individuais, ambientais e, em uma proporção pequena de casos, mutações germinativas patogênicas são variáveis a se considerar dentre os potenciais fatores de risco para o MU.

Idade e sexo – Os melanomas uveais podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais frequentes em pacientes idosos, principalmente após os 50 anos, atingindo uma maior incidência aos 70 anos de idade.[1,2] São muito raros na infância e ainda mais raros os de apresentação congênita.[3] Estudos epidemiológicos com ajustes para idade sugerem maior risco no sexo masculino.[4,5]

Cor da pele e fototipo – Pessoas brancas têm maior risco de desenvolver melanoma uveal quando comparadas a outras populações raciais.[1,6] Indivíduos com fototipo baixo, pele clara e dificuldade de bronzeamento têm maior risco de desenvolver melanoma uveal, assim como aqueles com múltiplos nevos cutâneos.[7] Da mesma forma, olhos com coloração de íris clara (azul ou verde) têm risco aumentado para desenvolver melanoma da úvea.[1,7]

Fatores ambientais e ocupacionais – Apesar da fraca associação e dos mecanismos de carcinogênese pouco claros, um maior risco de MU foi reportado em soldados, assim como naqueles expostos a câmaras de bronzeamento artificial, asbesto, formaldeído e

pesticidas.[1] Não parece haver relação do MU com exposição a raios UV solares, como ocorre no melanoma de pele.

Melanocitose ocular ou óculodermal – Trata-se de uma alteração pigmentar congênita uni ou bilateral causada pelo aumento do número de melanócitos e que se associa a maior risco de MU. Pode comprometer a pele periocular, esclera, úvea, órbita, meninges e palato. O risco de desenvolver um melanoma uveal em um paciente caucasiano com melanocitose oculodermal durante a vida é de 1/400, e o risco de transformação maligna de melanocitomas é de aproximadamente 1-2%.[8]

Nevo uveal – O nevo uveal é considerado uma lesão predisponente dos melanomas uveais. Confirmações clínicas e histopatológicas demonstram que o melanoma uveal pode se originar de um nevo pré-existente. Estudos prévios demonstraram transformação de nevo de íris para melanoma em 2 a 5% dos casos.[9] A taxa anual estimada de transformação maligna de um nevo coroidal para um melanoma de coróide é de 1/8.845.[10]

Síndromes hereditárias e MU familiar – Aproximadamente 2-5% dos casos de MU ocorrem no contexto de uma síndrome hereditária.[1, 11-14]

- **Síndrome de predisposição tumoral associada ao BAP1** – Síndrome rara, herdada de forma autossômica dominante, causada por mutação germinativa no gene BAP1 no cromossomo 3p21, e que mais frequentemente se associa ao MU. Dentre as neoplasias cujo risco é aumentado nessa síndrome, destacam-se o MU, mesotelioma maligno, adenocarcinoma de pulmão, melanoma de pele, tumores melanocíticos benignos de pele, meningioma e carcinoma de células renais. Os tumores aparecem em idades mais precoces nestes pacientes.[11-13]

- **Demais síndromes hereditárias** – Mutações germinativas em outros genes podem justificar um maior risco de MU, incluindo PALB2, MLH1, SMARCE1, MBD4 e NF1.[11-14]

Referências bibliográficas

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal Melanoma. Nat Rev Dis Primers 2020; 6:24-49.
2. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2015; 99 (11): 1550-1553.
3. Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, et al. Uveal melanoma in children and teenagers. Saudi J Ophthalmol 2013; 27 (3): 197-201.
4. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology 2011; 118 (9): 1881-1885.
5. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al, EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology 2007; 114: 2309-2315.
6. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. Am J Ophthalmol 2005; 140 (4): 612-617.

7. Weis E, Shah CP, Lajous M, et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124 (1): 54–60.
8. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, et al. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998; 105: 195–198.
9. Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide. *Ophthalmology* 2013; 120 (4): 766–772.
10. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112 (10): 1784–1789.
11. Singh N, Singh R., Bowen RC, et al. Uveal melanoma in BAP1 tumor predisposition syndrome: estimation of risk. *Am J Ophthalmol* 2021; 224: 172–177.
12. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, et al. Whole exome sequencing identifies candidate genes associated with hereditary predisposition to uveal melanoma. *Ophthalmology* 2020; 127: 668–678.
13. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment. Cell Melanoma Res.* 25, 171–181 (2012).
14. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Iris melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 45, 231–236.

4. Sinais e sintomas

O melanoma uveal (MU) pode se manifestar através de diferentes sinais e sintomas, dependendo da localização do tumor na úvea (íris, corpo ciliar ou coróide) e do seu tamanho.[1] Convém salientar que queixas sistêmicas são incomuns, dado que, na maior parte dos casos, o tumor se mostra restrito ao olho no momento do diagnóstico. Esses tumores variam bastante quanto à apresentação clínica, e muitos podem permanecer assintomáticos até atingirem um tamanho considerável ou causarem complicações secundárias como descolamento de retina.[2,3]

Os melanomas que acometem a íris, em geral, não causam sintomas significativos, a não ser que atinjam grandes proporções ou resultem em sangramentos. Na maioria dos casos, esses tumores são detectados durante um exame oftalmológico de rotina ou percebidos pelo próprio paciente ou familiares. Da mesma forma, os tumores que afetam o corpo ciliar, devido à sua localização atrás da íris, raramente são diagnosticados em estágios iniciais e só costumam gerar sintomas quando atingem tamanho grande. Quando isso acontece, o crescimento do tumor pode levar ao descolamento da retina, piora ou aparecimento de “moscas volantes” (corpos flutuantes no campo visual), flashes de luz ou ainda o desenvolvimento de catarata devido ao impacto direto do tumor sobre o cristalino.[2,3]

Os melanomas da coroide, que constitui a úvea posterior, frequentemente causam sintomas visuais mais precoces pela proximidade da mácula, que é a região central da visão da retina. Esses tumores raramente estão associados a olho vermelho ou dor, a menos que haja complicações como o glaucoma secundário ou crescimento tumoral significativo. Quando o tumor acomete diretamente a mácula, os sintomas tendem a aparecer precocemente, manifestando-se como baixa acuidade visual e distorção das imagens.[4]

Por outro lado, tumores da coroide que não afetam a mácula geralmente precisam atingir um tamanho maior antes de causar sintomas perceptíveis, já que a perda visual periférica pode ser menos notada pelo paciente nas fases iniciais.[3,4]

Referências bibliográficas

1. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(2): 99-115
2. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal Melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:24-49.
3. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2384 patients. *Ophthalmology* 2012; 119, 1582-1589.
4. Rodríguez A, Dueñas-Gonzalez A, Delgado-Pelayo S. Clinical presentation and management of uveal melanoma. *Mol Clin Oncol* 2016; 5(6): 675-677.

5. Como é feito o diagnóstico?

O diagnóstico do melanoma uveal (MU) é clínico e se baseia no reconhecimento da lesão ao exame oftalmológico. A visualização direta da lesão através do exame oftalmológico com lâmpada de fenda nos casos de lesões de íris ou corpo ciliar e a fundoscopia sob midríase nos casos de melanoma de coróide revela a presença de massa tumoral elevada única, com pigmentação que varia desde marrom até amarelo-esbranquiçada. Outros sinais podem ser observados pelo exame direto, como a presença de sangue e tração dos bordos da íris nos casos de lesões anteriores, massa de crescimento rápido com invasão de eixo visual ou toque no cristalino nos casos de melanoma de corpo ciliar, ou a presença de descolamento seroso da retina e pigmento laranja (orange pigment) nos casos de melanoma de coróide. O oftalmologista treinado deve ser capaz de avaliar a lesão e, aliado aos diversos sinais clínicos e exames complementares, estabelecer um alto grau de suspeição.

Exames complementares são imprescindíveis para a correta avaliação da lesão. A ultrassonografia ocular (USG), amplamente disponível, é capaz de evidenciar o tamanho e a forma da lesão (o relatório deve trazer a espessura e o diâmetro basal do tumor). Outras características também podem ser identificadas, como a presença de fluido sub-retiniano, a presença de vascularização interna e as características de refletividade interna e aspecto ultrassonográfico no modo A. O ângulo kappa, por exemplo, refere-se ao desalinhamento entre o eixo visual e o eixo pupilar, podendo ser um indicador relevante no exame ultrassonográfico.

O principal desafio diagnóstico é a diferenciação entre MU e as outras lesões melanóticas – nevo e melanocitoma de íris, melanocitoma de corpo ciliar e nevo de coróide. No caso do melanoma de coróide, a localização mais comum dos melanomas uveais, a diferenciação entre nevo de coróide e melanoma pode ser desafiadora face aos aspectos clínicos semelhantes entre as duas condições e ao baixo número de nevos que podem se transformar em melanoma de coróide (um em 8.000) [1]. Baseados nesses achados, Shields, avaliaram 12.000 casos de tumores encaminhados com diagnóstico firmado de melanoma de coróide e observaram que 14% das lesões apresentavam diagnóstico diverso e foram denominadas pseudomelanomas [2].

O estudo das características clínicas, ultrassonográficas e posteriormente tomográficas e de fluorescência, com o advento e disponibilidade dos exames conhecidos como multimodais (tomografia de coerência ótica, autofluorescência, retinografia digital de campo aumentado e ultrassonografia de alta resolução), dessas lesões levou à descrição dos principais critérios de risco dos melanomas de coróide:

- T (Thickness): Espessura maior que 2.0 mm;
- F (Fluido): Presença de descolamento seroso da retina;
- S (Sintomas): Presença de sintomas clínicos;
- O (Orange pigment): Presença de pigmento laranja observado no exame clínico;
- M: Proximidade da margem da papila.

Posteriormente, novos estudos ampliaram as variáveis [4]:

- UH (Ultrasound hollowness): Presença de ângulo kappa e diminuição da refletividade interna ao ultrassom;
- H: Ausência de halo;
- D: Ausência de drusas.

Na presença de três ou mais critérios, o diagnóstico de melanoma torna-se mais provável. Mais recentemente, em 2019, o mesmo grupo de estudos publicou um novo mнемônico para facilitar a diferenciação entre nevo e melanoma de coróide [5] (tabela 1). O risco para desenvolvimento de melanoma de coróide em cinco anos é de 11% com um fator de risco; 22% com dois fatores de risco; 34% com três fatores de risco e mais de 50% na presença de quatro ou mais dos critérios citados.

Ainda na análise multimodal, a angiografia fluoresceínica (AF), embora muito menos utilizada, pode demonstrar a clássica dupla circulação, na qual são visíveis tanto a vascularização coroidiana quanto a retiniana na topografia tumoral. Esse padrão torna-se ainda mais evidente com o uso da angiografia digital com indocianina verde. A AF pode ainda revelar hipofluorescência por bloqueio (devido à pigmentação tumoral) ou hiperfluorescência discreta em fases iniciais, com staining em fases mais tardias.

Menos comumente utilizados que a avaliação multimodal, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem ser solicitadas para delinear áreas de possível extensão orbitária extraocular e auxiliar no planejamento terapêutico.

O diagnóstico anatomopatológico geralmente não é realizado no melanoma uveal devido à dificuldade de conseguir a amostra e interpretar o diagnóstico nos casos de punção por

agulha fina. A biópsia é reservada aos casos de grande desafio diagnóstico. Com o avanço das modernas técnicas e instrumentação da vitrectomia, a técnica de biópsia transvítrea passou a ser considerada segura e pode ser considerada em casos selecionados.

Tabela 1. Critérios de risco e ferramentas diagnósticas no MU

Letra	Critério	Exame
T	Espessura (thickness) > 2mm	Ultrassonografia Ocular
F	Fluido	OCT
S	Sintomas	Snellen
O	Pigmento laranja (orange pigment)	Autofluorescência
M	Ângulo kappa (melanoma acoustichollowness)	USG
D	Diâmetro > 5mm	Retinografia

O risco para desenvolvimento de melanoma de coróide em 5 anos é de 11% com 1 fator de risco; 22% com 2 fatores de risco; 34% com 3 fatores de risco e mais de 50% na presença de 4 ou mais dos critérios citados.

Referências bibliográficas

1. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112(10):1784-9.
2. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. Choroidal nevus imaging features in 3,806 cases and risk factors for transformation into melanoma in 2,355 cases. The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2019;39(10):1840-1851.
3. Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):122-33. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.010
4. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol* 2015;33(2):183-96.
5. Shields CL, Lim LS, Dalvin LA, et al. Small choroidal melanoma: detection with multimodal imaging and management with plaque radiotherapy or AU-011 nanoparticle therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30(3):206-214.
6. Frizziero L, Midená E, Trainiti S, et al. Uveal melanoma biopsy: a review. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(8):1075

6. Aspectos anatomopatológicos e moleculares

O melanoma uveal (MU) pode se apresentar à histopatologia como uma lesão pigmentada ou não pigmentada, frequentemente às custas de um componente misto de células tumorais, macrófagos, linfócitos e fibroblastos. O MU é classificado histologicamente em três tipos: melanoma de células fusiformes, de células epitelióides e de celularidade mista (células fusiformes e epitelióides). O tipo celular é considerado um fator prognóstico de sobrevida. A presença de células epitelióides se correlaciona com pior prognóstico.[1,2]

O MU é caracterizado por alterações genômicas recorrentes e bem definidas, bem como aberrações cromossômicas no número de cópias. O mecanismo de tumorigênese mais comum é a ativação de vias metabólicas a partir de mutações dos genes *GNAQ* ou *GNA11*. A ativação de outros genes (*CYSLTR2* ou *PLCB4*), participantes da mesma via, também pode ser observada. Essas alterações gênicas levam à ativação constitucional de vias como a *MAPK*, *PI3K* ou *AKT*.

Dois subgrupos mutuamente excludentes podem ser caracterizados a partir do número de cópias do cromossomo 3. Em tumores com dissomia do cromossomo 3, observam-se mutações dos genes *EIF1AX* ou *SF3B1*. Os tumores com monossomia do cromossomo 3 frequentemente carregam alterações do gene *BAP1* remanescente, conseqüentemente causando a falta da proteína derivada deste. Especificamente, a mutação do *BAP1* está relacionada à desregulação de outros processos e, eventualmente, à deficiência de função oriunda de uma mutação germinativa.[3,4]

O perfil molecular desses subgrupos aparentemente está associado a padrões relacionados ao microambiente imunológico. Pacientes com dissomia do cromossomo 3 sem ganho de função do cromossomo 8q apresentam mínimo infiltrado inflamatório. Naqueles em que há ganho de função do cromossomo 8, o infiltrado é mais frequente. Aproximadamente 30% dos tumores com monossomia do cromossomo 3 apresentam um padrão de infiltração linfocitária limitada por componente imunossupressor, sugerindo um padrão de exaustão celular. A complexa integração de informações moleculares levou ao desenvolvimento de testes que comparam perfis gênicos com impacto prognóstico, como será discutido no capítulo que abordará parâmetros para o risco de recidiva.

Referências bibliográficas

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal Melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:24-49.
2. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Feb;20(2):99-115.
3. Johansson PA, Brooks K, Newell F et al. Whole genome landscapes of uveal melanoma show an ultraviolet radiation signature in iris tumours. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1-8.
4. Horsthemke B, Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Loss of chromosome 3 alleles and multiplication of chromosome 8 alleles in uveal melanoma. *Genes Chromosom Cancer*. 1992;4(3):217-21.
5. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017;32:204-20.

7. Estadiamento e variáveis de risco

A adequada classificação do melanoma uveal (MU) é de extrema importância para se determinar o tratamento, seguimento e o prognóstico dos pacientes. O sistema mais amplamente utilizado para MU é o estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que foi atualizado para a 8ª edição em 2017.[1] Este sistema de classificação leva em consideração o tamanho do tumor (qualificado em categorias de acordo com espessura e diâmetro da lesão primária) e extensão da invasão no olho (T), presença de linfonodos regionais comprometidos (N) e metástases à distância (M). Existem dois sistemas de classificação pT separados para MU, um para o melanoma da íris e um para os melanomas de corpo ciliar e de coroide. Tumores com < 50% de seu volume localizado na íris devem ser categorizados usando a classificação pT do corpo ciliar/coroide. De acordo com a AJCC 8ª edição, o melanoma uveal é classificado em estágios de I a IV, sendo o estágio I o mais inicial (tumores pequenos e localizados apenas no olho) e o estágio IV o mais avançado (presença de metástases em outros órgãos) (Tabela 2).

Tabela 2. Estadiamento do melanoma uveal* [1]

Estadiamento TNM do Melanoma Coroide e do Corpo Ciliar - 8ª edição AJCC/UICC

Tumor primário (T)	
Categoria T	Critério T
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1	Tumor de categoria de tamanho 1
T1a	Tumor de categoria 1 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
T1b	Tumor de categoria 1 com envolvimento do corpo ciliar
T1c	Tumor de categoria 1 sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T1d	Tumor de categoria 1 com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T2	Tumor de categoria de tamanho 2
T2a	Tumor de categoria 2 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
T2b	Tumor de categoria 2 com envolvimento do corpo ciliar
T2c	Tumor de categoria 2 sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T2d	Tumor de categoria 2 com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro

*Estadiamento T válido para o melanoma de coroide e de corpo ciliar; o estadiamento T do melanoma da íris é específico e difere do apresentado.

T3	Tumor de categoria de tamanho 3
T3a	Tumor de categoria 3 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
T3b	Tumor de categoria 3 com envolvimento do corpo ciliar
T3c	Tumor de categoria 3 sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T3d	Tumor de categoria 3 com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T4	Tumor de categoria de tamanho 4
T4a	Tumor de categoria 4 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
T4b	Tumor de categoria 4 com envolvimento do corpo ciliar
T4c	Tumor de categoria 4 sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T4d	Tumor de categoria 4 com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm no maior diâmetro
T4e	Qualquer tumor com extensão extraocular > 5 mm no maior diâmetro

Classificação do Melanoma Uveal do Corpo Ciliar e Coroide com base na Espessura e no Diâmetro

Espessura (mm)	$\leq 3,0$	3,1 a 6,0	6,1 a 9,0	9,1 a 12,0	12,1 a 15,0	15,1 a 18,0	$> 18,0$
	Diâmetro basal maior (mm)						
$> 15,0$	4	4	4	4	4	4	4
12,1 a 15,0	3	3	3	4	4	4	4
9,1 a 12,0	2	2	3	3	4	4	4
6,1 a 9,0	1	2	2	3	3	4	4
3,1 a 6,0	1	1	2	2	3	3	4
$\leq 3,0$	1	1	1	2	2	3	4

Linfonodos Regionais (N)

Categoria N	Critério N
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem envolvimento de linfonodo regional
N1	Metástases em linfonodo regional ou depósitos tumorais discretos na órbita
N1a	Metástases em um ou mais linfonodos regionais
N1b	Nenhum linfonodo regional é positivo, mas há depósitos tumorais discretos na órbita que não são contínuos ao olho (corpo ciliar e coroide)

Grupos Prognósticos de Estadiamento

Quando T é...	EN é...	EM é...	Então o estágio é...
T1a	N0	M0	I
T1b-d	N0	M0	IIA
T2a	N0	M0	IIA
T2b-d	N0	M0	IIB
T3a	N0	M0	IIB
T3b-d	N0	M0	IIIA
T4a	N0	M0	IIIA
T4b-d	N0	M0	IIIB
T4e	N0	M0	IIIC
Qualquer T	N1	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1a-c	IV

Notas

1. O melanoma do corpo ciliar e coroide é classificado em quatro categorias de tamanho com base na espessura e no diâmetro.

2. Na prática clínica, o maior diâmetro basal do tumor pode ser estimado em diâmetros ópticos (DO), onde 1 DO = 1,5 mm. A espessura do tumor pode ser estimada em dioptrias (média: 2,5 dioptrias = 1 mm). Exames de ultrassonografia e fotografia do fundo de olho fornecem medições mais precisas.

3. Em exames histopatológicos, após a fixação do tecido, o diâmetro e a espessura do tumor podem ser subestimados devido ao encolhimento do tecido.

Para tumores grandes, próximos ao nervo óptico ou com suspeita de extensão extraocular, a RNM de órbitas deve ser realizada para confirmar a extensão extraocular e auxiliar no planejamento do tratamento do tumor primário. O envolvimento do corpo ciliar ou a extensão extraocular devem ser avaliados e documentados, pois essas características podem afetar a viabilidade, a segurança e a eficácia das opções terapêuticas. É raro que pacientes diagnosticados com MU tenham doença metastática detectável no momento do diagnóstico do tumor primário. Para a maior parte dos pacientes, o estadiamento sistêmico antes de se tratar o tumor primário deve ser oferecido. Imagens como a ressonância magnética do abdome e opções alternativas como a ultrassonografia ou a tomografia computadorizada do abdome podem ser utilizadas a depender do risco do paciente. Em pacientes sem evidências de metástases hepáticas, a doença extra-hepática é incomum. Portanto, o estadiamento inicial para doença extra-hepática usando imagens do tórax e pelve pode ser omitido, a menos que o paciente esteja apresentando sintomas. Em pacientes com MU, as características clínicas e histopatológicas do tumor primário que estão associadas a um pior prognóstico incluem a idade do paciente, o maior diâmetro basal do tumor, o envolvimento do corpo ciliar, a extensão do tumor extraescleral, o subtipo epitelióide e padrões de mimetismo vasculogênico.

Além da AJCC, novos sistemas de classificação baseados em características moleculares do MU estão sendo desenvolvidos e aprimorados para aumentar a precisão do diagnóstico e prognóstico.[2] Estes sistemas consideram a presença de alterações específicas no tumor primário, que podem influenciar o comportamento biológico do mesmo e a resposta ao tratamento. Estes exames requerem biópsia do tumor (que pode ser realizada por agulha fina ou através de técnicas de vitrectomia). Dois sistemas de classificação de risco são utilizados em vários países, embora não sejam de ampla disponibilidade no Brasil: o Gene Expression Profile (GEP) e a pesquisa de alterações cromossômicas. O GEP é uma ferramenta inovadora e poderosa no campo da oncologia ocular e analisa a expressão de genes específicos no tumor do paciente, fornecendo informações sobre o risco de recorrência e metástase.[3] A importância do GEP na classificação de risco do MU está na sua capacidade de identificar subgrupos de pacientes com diferentes prognósticos. Com base nos padrões de expressão gênica detectados pelo GEP, os pacientes podem ser estratificados em grupos de baixo, intermediário e alto risco de recorrência e metástase. Todavia, frente à ausência de alternativas para o tratamento adjuvante no MU, a principal aplicabilidade da informação prognóstica resultante do GEP, ao menos até o momento, consiste na adequação da estratégia de acompanhamento.

A classificação do MU baseada em características cromossômicas do tumor, como a monossomia do cromossomo 3 e o ganho/amplificação do cromossomo 8q, também tem se mostrado eficaz na presunção de prognóstico e na recidiva da doença. Estudos mostraram que pacientes com MU que apresentam monossomia do cromossomo 3 e ganho/amplificação do cromossomo 8q têm maior probabilidade de desenvolver recidivas e metástases. Essas alterações estão associadas a um perfil mais agressivo do tumor e podem indicar a necessidade de um acompanhamento mais próximo, com exames de imagem de forma mais frequente e de estratégias terapêuticas mais intensivas.[3,4] Estes sistemas de classificação estão em constante evolução e prometem melhorar a precisão do diagnóstico e a individualização do tratamento para cada paciente com MU.

Referências bibliográficas

1. Amin, M. B., Edge, S., Greene, F., et al. (Eds.). (2017). AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). Springer.
2. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(2):171-181. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00983.x
3. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond).* 2017;31(2):241-257. doi: 10.1038/eye.2016.270
4. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(3):234-239. doi: 10.1097/ICU.0000000000000053

8. Abordagem da doença localizada

Frente à variabilidade na apresentação do melanoma uveal (MU), diferentes formas de tratamento são consideradas eficazes para o controle da doença primária, com morbidade aceitável. De maneira geral, estes tumores são tratados com cirurgia de enucleação ou de braquiterapia ocular.

Enucleação: A enucleação é o tratamento mais antigo e amplamente utilizado para o MU e consiste na remoção do globo ocular. São seccionados os músculos extraoculares e o nervo óptico, o olho é removido e no mesmo tempo cirúrgico costuma-se inserir um implante orbital que permanece pelo resto da vida. A cirurgia geralmente é realizada sob anestesia geral. Algumas semanas depois, é adaptada uma prótese ocular, permitindo reabilitação estética bastante satisfatória com certa mobilidade que acompanha o olho saudável, além de manter a funcionalidade das pálpebras, incluindo o lacrimejamento. Este procedimento, apesar de eficaz, resulta em perda total e imediata da visão no olho afetado e pode trazer repercussões psicológicas e estéticas. Ainda assim, é uma solução definitiva que garante o controle da doença. De maneira geral, a enucleação é utilizada sempre que a braquiterapia não está disponível ou não se mostra indicada/aplicável em função das dimensões ou disposição do tumor. A enucleação também é o tratamento de escolha em apresentações associadas à sintomatologia exuberante e que demande tratamento com urgência (olho doloroso) ou nos casos já com perda total da visão.[1,2]

Braquiterapia ocular: A braquiterapia ocular é uma alternativa conservadora que oferece altas chances de controle tumoral local com uma única aplicação. Acredita-se que 95% dos melanomas sejam controlados localmente com uma única braquiterapia ocular. A grande vantagem deste método em relação à enucleação é a preservação anatômica do olho e possibilidade de visão residual. A braquiterapia, no entanto, pode levar à piora progressiva e perda da visão, dependendo de fatores como a localização e a espessura do tumor. Como resultado da braquiterapia e efeito da radiação, graus variáveis de retinopatia e neuropatia podem ocorrer. A placa de braquiterapia utiliza fontes radioativas, como Rutênio ou Iodo, e é suturada à esclera, justaposta ao tumor, por um período

pré-determinado, geralmente com o objetivo de administrar uma dose de 85 Gy no ápice tumoral. Após o tempo programado, a placa é removida em um segundo procedimento cirúrgico. De maneira geral, são tratadas com braquiterapia de Rutênio lesões de até 5 mm e com terapia de iodo lesões que podem atingir até 15 mm. O melhor nível de evidência que embasa o uso da braquiterapia vem do estudo de não-inferioridade Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), no qual a enucleação foi comparada à braquiterapia; o estudo demonstrou taxas de metástases à distância e sobrevida semelhantes entre os grupos, o que reforça a viabilidade de optar pela preservação do olho em muitos casos.[1,3,4]

Exérese tumoral (Endorresecção): A exérese tumoral por via escleral ou por vitrectomia (endorresecção) é uma abordagem cirúrgica que pode ser empregada em casos selecionados. No entanto, essa técnica para tumores de corpo ciliar e coróide apresenta uma alta taxa de complicações e recidiva tumoral, sendo considerada menos eficaz do que a enucleação ou a braquiterapia ocular. Portanto, é usada com cautela e em situações muito específicas.[5]

Termoterapia Transpupilar (TTT): A termoterapia transpupilar, muito utilizada no passado como monoterapia, atualmente não é considerada uma forma adequada de tratamento isolado para o MU. Embora possa proporcionar controle inicial da doença, estudos científicos indicam que até 30% dos casos tratados com TTT isolada apresentam falha local ou controle insuficiente do tumor com maior intervalo de acompanhamento.[6,7]

Terapias em avaliação: Dentre as terapias em investigação, convém mencionar o belzupacap sarotalocano (bel-sar), que consiste em um medicamento inovador da classe dos conjugados de fármacos semelhantes a vírus (VDC, do inglês virus-like drug conjugate), desenvolvido como uma terapia de primeira linha para o tratamento do MU em estágio inicial e de reduzidas dimensões. Esse tratamento também está sendo estudado em combinação com outras terapias para potencializar a resposta tumoral. Este tratamento ainda é experimental.

A escolha do tratamento para o MU deve ser individualizada, levando em consideração o tamanho e a localização do tumor, a visão do olho afetado e do olho contralateral, assim como as preferências e expectativas do paciente, além de acesso. A enucleação e a braquiterapia permanecem como os tratamentos mais eficazes e amplamente utilizados, com resultados semelhantes no que diz respeito ao controle local da doença e ao risco de metástase. No entanto, o avanço de novos tratamentos pode, futuramente, oferecer alternativas ainda menos invasivas e com melhores resultados funcionais.

Referências bibliográficas

1. Damato B. et al. Patient-reported outcomes and quality of life after treatment of choroidal melanoma: a comparison of enucleation versus radiotherapy in 1596 patients. *Am J Ophthalmol* 2018; 193: 230–251
2. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal Melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:24-49.
3. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of Iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report no. 28. *Arch. Ophthalmol* 2006; 124: 1684–1693

4. Augsburger JJ, Correa ZM, Freire J, et al. W. Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology* 105: 1670–1678 (1998).
5. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br. J. Ophthalmol* 2014; 98: 82–85.
6. Mashayekhi A et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology* 2015; 122: 600–609.

9. Acompanhamento do paciente após o diagnóstico do melanoma uveal

Após o diagnóstico e tratamento do melanoma uveal (MU), o adequado acompanhamento do paciente é de suma importância frente aos potenciais efeitos do tratamento local, bem como ao elevado risco de recidiva à distância. As avaliações devem ser integradas entre o oftalmologista e o oncologista clínico; além disso, acompanhamento multidisciplinar com psicólogo e outros profissionais médicos muitas vezes se mostra necessário.

De maneira geral, a avaliação oftalmológica completa deverá ser realizada trimestralmente no primeiro ano. Na ausência de alterações, essa frequência poderá ser aumentada para de 6 em 6 meses nos primeiros 5 anos, tornando-se anual a partir de então. Nos pacientes submetidos à braquiterapia, a biomicroscopia pode demonstrar catarata, uma complicação frequentemente associada a essa modalidade terapêutica. A fundoscopia é essencial para avaliação de complicações como a retinopatia da radiação, assim como eventuais mudanças nas características clínicas tumorais, como o surgimento de novas áreas pigmentadas ou aumento do tamanho da lesão, que podem significar recidivas tumorais. Retinografia e angiografia fluoresceínica podem auxiliar nessa comparação, assim como a ultrassonografia ocular – o principal método para se avaliar o aumento do tamanho tumoral. A tomografia de coerência óptica é o método mais sensível para diagnóstico de fluido e edema macular, permitindo a programação precoce de terapia antiangiogênica ou terapia a laser, que podem melhorar a acuidade visual e, consequentemente, a qualidade de vida do paciente. Em pacientes submetidos a enucleação, avaliação do sítio cirúrgico e liberação precoce para adaptação de prótese (em geral, após 6 semanas de cirurgia) devem ser realizadas. Além disso, os mesmos devem ser auxiliados para adaptação à perda de estereopsia e visão monocular.

A disseminação do MU se dá, sobretudo, por via hematogênica, sendo os principais sítios acometidos: fígado (90%), pulmões (24%) e ossos (16%), o que justifica a estratégia de seguimento com ênfase em imagens hepáticas; metástases extrahepáticas isoladas ocorrem em menos de 10% dos casos. A presença de metástases à apresentação inicial é incomum e ocorre em menos de 5% dos casos, porém o risco de recidiva pode exceder 50%. O intervalo mediano entre o diagnóstico da lesão inicial e o desenvolvimento de

lesões secundárias é de aproximadamente 3 a 5 anos, porém pode variar significativamente, com alguns pacientes desenvolvendo metástases além de 10 anos do diagnóstico inicial.[3]

Embora não exista um protocolo padrão para o rastreamento de metástases validado, com condutas variando de acordo com as instituições de saúde, advoga-se o rastreamento de metástases hepáticas através de exame de imagem abdominal, quer seja por ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância, tendo a última a vantagem da maior sensibilidade e especificidade, além de maior acurácia na definição de diagnósticos diferenciais. A melhor rotina de realização de exames permanece incerta, podendo ser considerado intervalo de 3-6 meses nos primeiros anos, e menos frequentemente após, passando a ser anual após o quinto ano. Frente à possibilidade de recidivas tardias, o seguimento prolongado por até 10 anos é recomendado. O papel de exames laboratoriais para o seguimento, assim como de tomografias ou ressonâncias de outros segmentos, permanece incerto. Frente à elevada probabilidade de achados falso-positivos ou falso-negativos, o PET/CT com FDG não é um exame recomendado de rotina no seguimento do melanoma uveal, mas pode ser considerado para a complementação do estadiamento em pacientes com doença metastática estabelecida. [3]

Conforme previamente discutido, a incorporação de ferramentas prognósticas genômicas, tais como painéis de expressão gênica (GEP) ou moleculares, pode viabilizar estratégias de seguimento adaptadas ao risco, com vigilância menos intensiva e, naturalmente, menos custosa, para indivíduos com baixa probabilidade de recidiva. No momento, a principal implicação prática dos painéis de expressão gênica no melanoma uveal consiste no descalonamento do seguimento naqueles com lesões de baixo risco, aos quais o seguimento anual pode ser considerado desde o princípio.

Referências bibliográficas

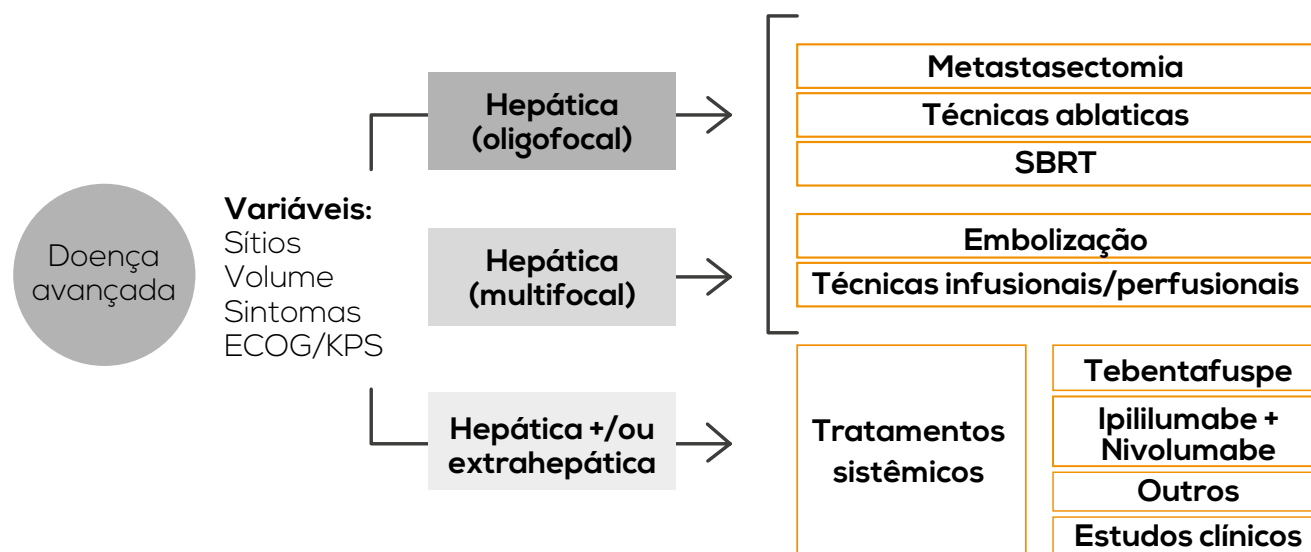
1. Francis JH, Patel SP, Gombos DS, Carvajal RD. Surveillance options for patients with uveal melanoma following definitive management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;382-7.
2. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438-44.
3. Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, et al. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:780-784.
4. Almeida SRA, Correa Z. Melanoma de coroide: segmento clínico e monitoramento de metástases. In: *Oculoplástica e Oncologia Ocular - tema oficial do 65o Congresso Brasileiro de Oftalmologia*

10. Tratamento da doença avançada

Conforme discutido previamente, apesar de raramente se apresentar com doença a distância no momento do diagnóstico, o risco de evolução para doença metastática no melanoma uveal (MU) pode ultrapassar 50%, sobretudo na forma de lesões secundárias hepáticas. Frente a achados suspeitos ou sintomas sugestivos de recidiva, recomenda-se a realização de uma biópsia confirmatória e o adequado estadiamento com exames de imagem, incluindo avaliação dirigida ao fígado, avaliação funcional e laboratorial e a tipagem do HLA, tendo por objetivo a identificação de pacientes caracterizados pela presença do HLA-A02:01. No momento, não há mutações-alvo de relevância terapêutica no melanoma uveal, e o emprego de técnicas moleculares (painéis de NGS, PCR, etc.) não é indicado rotineiramente; convém salientar que mutações envolvendo o gene BRAF tipicamente não são encontradas no MU.[1]

Diferentes opções terapêuticas podem ser consideradas para o tratamento do MU avançado, e o plano terapêutico deve ser concebido, idealmente, de forma multidisciplinar, ponderando variáveis que incluem a apresentação, status do HLA-A02:01, volume e sítios de doença, sintomatologia e comorbidades/funcionalidade, dentre outros aspectos (figura 1).[1]

Figura 1: Fluxograma para escolha de tratamento para o melanoma uveal avançado



10.1 Terapias locais ou locorregionais

Frente ao padrão de disseminação peculiar do MU, e para aqueles pacientes com doença hepática exclusiva, sobretudo se HLA-A*02:01 negativo ou de baixo volume, o papel de terapias dirigidas ao fígado deve ser considerado, incluindo técnicas perfusionais ou infusionais, embolização, terapias ablativas, radioterapia ou mesmo ressecção cirúrgica. Todavia, a disponibilidade de algumas dessas opções segue limitada em diferentes cenários no Brasil, e o impacto em sobrevida global (SG) permanece incerto.

Quimioterapia intra-arterial hepática – Essa técnica consiste na administração de agentes citotóxicos diretamente às metástases hepáticas através de um cateter de longa permanência com extremidade final na artéria hepática, usualmente com o emprego da fotemustina ou melfalan. No estudo EORTC 18021, o uso da fotemustina intra-arterial foi comparado à infusão endovenosa do mesmo agente; apesar de maior taxa de resposta (11% versus 2%), o uso da técnica intra-arterial resultou em ganho modesto na mediana de sobrevida livre de progressão (SLP; 5 versus 4 meses) e nenhum impacto em SG.[2]

Embolização – Diferentes modalidades de embolização podem ser consideradas, e têm por princípio a nutrição predominantemente arterial das lesões metastáticas. Alternativas incluem a quimioembolização (TACE) com cisplatina, fotemustina, BCNU ou irinotecano, e radioembolização com Ítrio-90 (radioterapia interna seletiva - SIRT). Em pacientes selecionados, técnicas de embolização podem resultar em taxas de resposta relativamente elevadas e medianas de SLP superiores a 6 meses.[1,3] Em um pequeno estudo de fase II randomizado, as taxas de resposta com TACE ou SIRT foram semelhantes, porém observou-se maior controle hepático e mediana de SLP com a radioembolização.[4]

Técnicas perfusionais – As técnicas perfusionais consistem na administração de altas doses de agentes citotóxicos, tipicamente o melfalan, à circulação hepática, que, por sua vez, é isolada da circulação sistêmica. A perfusão hepática isolada (IHP) é um procedimento cirúrgico, associada a morbidade considerável, que permite a perfusão com melfalan a 40° por 60 minutos. Tal procedimento foi avaliado no estudo fase III randomizado multicêntrico SCANDIUM, que incluiu 87 pacientes com metástases hepáticas. O uso da IHP resultou em uma taxa de resposta objetiva de 40% versus 4,5% com terapia de escolha do investigador (quimioterapia, imunoterapia e outras terapias locais) e sobrevida livre de progressão (SLP) de 7,4 versus 3,3 meses (HR 0,21; IC 95% 0,12 – 0,6; $p < 0,0001$). [5] Uma alternativa potencialmente menos complexa é a perfusão hepática percutânea (PHP), que utiliza, como alternativa ao acesso cirúrgico à vasculatura hepática, catéteres de inserção percutânea. No estudo de fase III FOCUS, a PHP resultou em melhor taxa de resposta versus terapia de escolha do investigador (36% versus 13%), porém com SG semelhante (19 versus 15 meses; HR 0,70; IC 95% 0.43-1,13).[6]

Outras terapias locais – Apesar da carência de estudos randomizados, opções que podem ser consideradas para o tratamento de oligometástases hepáticas do UM em casos selecionados incluem a metastasectomia cirúrgica, técnicas de radioterapia como SBRT ou mesmo modalidades ablativas percutâneas.[1]

10.2 Tratamentos sistêmicos

Devido às características epidemiológicas, fenotípicas e moleculares distintas, o MU apresenta uma resposta inferior aos tratamentos estabelecidos para o melanoma cutâneo, o que constitui um desafio para a terapia sistêmica nessa população. Além de intrinsecamente menos imunogênico e marcado por baixa carga mutacional, o MU não apresenta mutações envolvendo o gene BRAF ou, até o momento, outros potenciais alvos e oncogenes de relevância terapêutica. [7,8]

Diante de sua raridade, o corpo de evidências que suporta os diferentes tratamentos sistêmicos era baseado principalmente em estudos retrospectivos ou prospectivos fase II, e apontando apenas uma modesta eficácia com terapias como agentes anti-PD-1 ou combinações. Mais recentemente, o tebentafuspe se consolidou como a única terapia

sistêmica avaliada em um estudo de fase III randomizado a demonstrar ganho em SG no MU, porém restrita a pacientes HLA-A*02:01 positivos.

Tebentafuspe – O tebentafuspe é uma imunoterapia biespecífica que possui, na mesma molécula, um receptor para células T e um receptor para um antígeno tumoral, neste caso o gp100 expresso pelo HLA-A02:01. Seu uso está aprovado para o paciente portador de MU avançado que tenha a presença do HLA-A02:01, o que ocorre em cerca de 45% dos pacientes dos Estados Unidos e Europa, e em aproximadamente 21% no Brasil. [9] A pesquisa deste biomarcador é fundamental no momento do diagnóstico para determinar a escolha do tratamento, e deve ser feita através de amostra do sangue periférico. Após dados promissores em estudos de fase I e II, o tebentafuspe foi avaliado em um estudo fase III no qual 378 pacientes com UM metastático positivos para HLA-A*02:01 foram randomizados, na proporção de 2:1, para tebentafuspe ou terapia da escolha do investigador (pembrolizumabe, ipilimumabe ou dacarbazina). [10] O uso do tebentafuspe resultou em ganho em SG, com proporção de pacientes vivos em 1 ano de 73% no grupo do tebentafuspe versus 59% no grupo controle, e mediana de SG de 21,7 versus 6 meses (HR 0,51; IC 95% 0,37 – 0,71; $p < 0,001$). Na atualização mais recente, após mediana de seguimento de 43 meses, a proporção de pacientes vivos em 3 anos era de 27% dentre aqueles tratados com tebentafuspe versus 18%, com significância estatística mantida e benefício observado em essencialmente todos os subgrupos. [11] A taxa de resposta também se mostrou superior com tebentafuspe, porém ainda limitada (11% versus 5%). Todavia, a dissociação entre respostas radiológicas e o benefício do tebentafuspe é um desafio ao manejo clínico, dado que mesmo pacientes apresentando progressão de doença com tebentafuspe apresentaram maior sobrevida. [11]

O tebentafuspe é administrado por via intravenosa com doses semanais escalonadas de 20 µg no D1, 30 µg no D8, e 68 µg semanalmente após. A principal atenção com relação aos efeitos adversos deve-se à síndrome de liberação de citocinas, que ocorreu em 89% dos pacientes, sobretudo nas primeiras semanas de tratamento, bem como às toxicidades cutâneas. Como tais toxicidades se concentram nas primeiras 3 a 4 infusões do tebentafuspe, a hospitalização e monitoramento intensivos são recomendados nesse período, após o qual a transição para o cuidado ambulatorial pode ser realizada.

Outras formas de imunoterapia e demais tratamentos sistêmicos – Para os pacientes negativos para o HLA-A*02:01 com doença não passível de tratamento locorregional, a terapia de escolha é a combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1mg/kg por 4 doses seguido por nivolumabe de manutenção. Em um estudo fase II de braço único com 52 pacientes, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe demonstrou uma SG em 1 ano de 51,9%, com mediana de SG de 12,7 meses. [12] Em um estudo retrospectivo com 89 pacientes foi possível observar uma taxa de resposta de 11,6%, com 1 paciente apresentando resposta completa e uma mediana de SG de 15 meses. [13] Ainda que possa ser considerada em pacientes não candidatos à combinação, a imunoterapia com agentes anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 isolados se associa a baixa eficácia. [14] Quanto à quimioterapia citotóxica, não há dados que embasem seu uso na rotina, dado que se associa a taxas de resposta inferiores a 10% e medianas de SG inferiores a 12 meses.

Referências bibliográficas

1. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(2): 99–115
2. Leyvraz, S. et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 2014; 25, 742–746.
3. Gupta S, Bedikian AY, Ahrar J, et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2010; 33:474.
4. Anna Peuker CA, De Bucourt M, Gebauer B, et al. First interim analysis of the SirTac trial: A randomized phase II study of SIRT and DSM-TACE in patients with liver metastases from uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2022; 40:16S.
5. Olofsson Bagge, R. et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol* 2023; 41: 3042–3050.
6. Zagar JS, Orloff MM, Ferrucci PF, et al. FOCUS phase 3 trial results: Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases (PHP-OCM-301/301A). *J Clin Oncol* 2022; 40:16S.
7. Royer-Bertrand, B. et al. Comprehensive Genetic Landscape of Uveal Melanoma by Whole-Genome Sequencing. *The American Journal of Human Genetics* 2016; 99: 1190–1198.
8. Cruz, F. et al. Absence of BRAF and NRAS mutations in uveal melanoma. *Cancer Res* 2003; 63: 5761–5766.
9. Melo ACM, Lucena E, Oliveira DCM, et al. Frequency of HLA-A*02:01 in the Brazilian population and its impact on uveal melanoma systemic treatment. *The Oncologist* 2024; Advance access publication 24 May 2022
10. Nathan, P. et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385: 1196–1206.
11. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafuspe in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2023; 389:2256.
12. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 2021; 39:586.
13. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer* 2020; 8.
14. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016; 122:3344.



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

APOIO

MEDISON