

DISCURSO DE INGRESO

Tumores melánicos intraoculares: pasado y presente¹ *Intraocular Melanoma: The past and the present.*

José Luis Encinas Martín

Académico Correspondiente de la Sección de Medicina. Real Academia de Doctores de España

jose Luis Encinas649@gmail.com

RESUMEN

Presentamos un repaso histórico a la evolución conceptual de las neoformaciones melánicas intraoculares y los cambios de criterio diagnóstico y terapéutico surgidos a lo largo de los años. Se analizan las modificaciones de nomenclatura de estos tumores hasta ser denominados Melanomas Uveales, así como la evolución de las clasificaciones histopatológicas. Presentamos el cambio surgido en 1978 con la publicación de Zimmerman cuestionando la enucleación como única terapia de los melanomas uveales y abriendo el camino de las técnicas conservadoras del globo ocular. Describimos nuestra experiencia iniciada en 1983 mediante Braquiterapia con Ir-192 en el tratamiento de estos tumores malignos y la ulterior sustitución por nuevo isótopo radioactivo el I-125 con sus ventajas y desventajas. La conclusión nos permite establecer que los tratamientos conservadores con Braquiterapia o Resección Quirúrgica permiten mantener el globo ocular en un 90% de los casos, conservar una agudeza visual aceptable sin empeorar la curva de supervivencia. Se incluye en este repaso el Melanocitoma de Papila con descripción de la controversia existente en cuanto a su carácter de tumor benigno y posibilidades de malignización. Se presenta la experiencia personal sobre nuestra casuística.

ABSTRACT

We present a historical review of the conceptual evolution of the malignant intraocular melanoma and the changes of diagnostic and therapeutic criteria that have arisen over the years. The nomenclature modifications of these tumors to be called uveal melanomas as well as the evolution of histopathological classifications are analyzed. We present the change that emerged in 1978 with the publication of Zimmerman questioning enucleation as the only therapy for uveal melanomas opening the way for conservative techniques. We describe our experience started in 1983 by brachytherapy with Ir-192 in the treatment of these malignant tumors and the subsequent replacement by new radioactive isotope I-125 with its advantages and disadvantages. The conclusion allows us to establish that conservative treatments with brachytherapy or surgical resection allow to maintain the eyeball in 90% of the cases, conserving an acceptable visual acuity without worsening the survival curve. Included in this review is the melanocytoma of papilla with a description of the existent controversy regarding its benign tumor character and its possibilities of malignancy. The personal experience of the author in all these issues is also reviewed in the text.

PALABRAS CLAVE: Historia, Melanoma uveal, melanocitoma, Braquiterapia, resección quirúrgica.

KEYWORDS: History, uveal melanoma, melanocytoma, brachytherapy, surgical resection.

¹ Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Dr. D. José Luis Encinas Martín pronunciado el 19-11-2019.

1. INTRODUCCIÓN

Al estudiar la historia de la patología tumoral melánica de asiento intraocular es clásico decir que realmente estos tumores no tuvieron identificación específica hasta mediados del siglo XIX ;pero lo cierto es que, como ocurre siempre que ahondamos en la historia de cualquier tema, en lo más profundo de esa Historia de la Medicina aparecen descripciones de patologías con características morfológicas y comportamientos clínicos que corresponden de forma inequívoca a tumores melánicos, aún con las diferencias conceptuales de diagnóstico, tratamiento y nomenclatura propias de su la época. Sin embargo, en antiguos escritos, los autores ya señalan criterios pronósticos haciendo énfasis en la relación entre la presencia de estas lesiones de color oscuro y la aparición de graves complicaciones que, en ocasiones, presentaban una repercusión vital funesta. Dioscórides en su escrito "*De materia médica*" (69 d.C.) describe la existencia de "nubes oscuras" de los ojos aconsejando su tratamiento con resina de oliva bajo el epígrafe de remedios para tratar "*las flaquezas de la vista*" aportando una connotación que hoy nos sugiere más un matiz emocional que la que puede corresponder a un listado de patología orgánica.

Lo cierto es que han de pasar siglos para encontrar referencias específicas de estos tumores a lo largo de Historia de la Medicina. En los tratados médico-quirúrgicos de los siglos XIV a XVIII, *Cirugía Universal* 1580 (Daza Chacón), *Tratado de cirugía* 1560 (Guido de Chauliac), *Manual de cirugía* (A. Beamont) entre otros muchos, la patología ocular está representada por fístulas lacrimales, cataratas, úlceras corneales, glaucoma y oftalmías siendo este último apartado un compendio incluyente de patología infecciosa, inflamatoria y degenerativa, pero sin referencias concretas a las tumoraciones melánicas oculares.

Es en el año 1806 cuando René Laennec, médico de las guerras Napoleónicas y objeto de un sello de la República, en una conferencia impartida en la Sociedad de Facultativos de París⁽¹⁾ emplea por primera vez el término "*melanosis*" en referencia a lesiones de color marrón con ubicaciones anatómicas en piel y ojos; años más tarde publica un tratado con el título de "*Auscultation des maladies des poumons*"(1819)⁽²⁾ en el cual describe la coexistencia de neoformaciones pulmonares en pacientes portadores de lesiones melánicas, siendo posible referencia de metástasis pulmonares.

Savenco (1823)⁽³⁾ publica el caso de un paciente con una neoformación de color oscuro que afecta órbita y piel de vecindad, utilizando el mismo término genérico de "*melanosis extraocular*". Años más tarde Benz (1933)⁽⁴⁾ emplea, desde los Países Bajos, por primera vez, el término *Melanoma de Coroides* al describir el tumor de un ojo enucleado que cursaría con recidiva en órbita y meses más tarde presentó metástasis consecuencia de las cuales el paciente fallece. En estos años existen opiniones controvertidas a cerca de la eficacia terapéutica de la enucleación que serían aclaradas

en los años siguientes hasta conceder el carácter de tratamiento de elección a la enucleación del globo ocular.

Es Von Graefe (1863)⁽⁵⁾ quien realiza el primer estudio clínico-patológico de los tumores melánicos oculares abriéndose una etapa con nuevas aportaciones presentadas en publicaciones y conferencias referentes a los diferentes campos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Prácticamente al mismo tiempo Rudolf Virchow (1864)⁽⁶⁾, considerado por muchos el padre de la anatomía patológica, establece la teoría de “*célula a célula*” (toda célula proviene de otra célula) y presenta el primer estudio histopatológico con una clasificación en la que distingue varios tipos celulares incluyéndolos bajo la denominación de melanosarcomas en atención a un supuesto origen mesodérmico considerando que su origen es el tejido conectivo de la coroides. Virchow fue un médico de gran saber, pero señalado en la historia como polémico entre otras cosas por negar el origen bacteriano de la Tuberculosis que le generó una eterna enemistad con Kosch.

En los finales del siglo XVIII destaca la obra “*Das Sarkom des Uveal Tractus*” (Fusch. 1882)⁽⁷⁾ referente de la patología tumoral intraocular hasta principios del XIX. En el año 1889 el autor publica un tratado que abarca todo el saber oftalmológico existente hasta esas fechas que es traducido a numerosos idiomas entre ellos al español con el título de “*Tratado de las enfermedades de los ojos*”. En este compendio de oftalmología comprobamos como el autor denomina estos tumores como *sarcomas de coroides* describiendo una evolución en cuatro estadios: En el primero el tumor es de pequeño tamaño y no genera déficit funcional alguno; en el segundo estadio se observa un crecimiento progresivo que origina complicaciones secundarias como glaucoma o hemorragias; en el tercero invade esclerótica y se exterioriza a epiesclera y en el cuarto estadio presenta diseminación metastásica. Fuchs emplea el término *melanosarcoma* para los escasamente pigmentados. La edición en español de este libro correspondiente a 1958 es un claro ejemplo de la convivencia de distintas terminologías para designar a estos tumores melánicos a pesar de haber sido denominados por Benz, muchos años atrás, como melanomas. En estos años de transición entre el siglo XVIII y principios del XIX muchos tratados de Oftalmología siguen circunscribiendo los tumores intraoculares a tubérculos, condilomas, miomas de cuerpo ciliar, nevus de iris, sarcomas leucosarcomas, melanosarcomas o melanomas.

En el año 1931 Callender⁽⁸⁾ establece la clasificación anatomopatológica de los melanomas a partir de 111 casos recogidos en el registro de tumores del AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) de los EE.UU. La clasificación del tipo celular señala los siguientes tipos de células: Fusiformes A, fusiformes B, epiteloides, mixtos, necróticos, pigmentados y amelanóticos. La clasificación de Callender es modificada en 1978 por Mac Lean y Zimmerman simplificando los tipos celulares al establecer una correlación con el riesgo metastásico de cada tipo y quedando establecidos con los siguientes

criterios hoy vigentes: *Células fusiformes A con nula capacidad metastásica; células fusiformes B con débil capacidad metastásica y células epiteloideas con alta capacidad metastásica. Melanomas mixtos: Capacidad metastásica dependiente del predominio de células epiteloideas.* La publicación de Denecke (1936)⁽⁹⁾ en la revista *Klin Monatsbl Augenheilkd* de un estudio de supervivencia a 5 años de los pacientes con melanoma uveal supone la llamada de atención más influyente sobre la importancia de esta patología al establecer con estudio estadístico la relación de los melanomas intraoculares con la diseminación metastásica y el pronóstico vital.

La convivencia de diferentes sinonimias de los tumores melánicos intraoculares a lo largo del tiempo queda reflejada en el libro de Sanford catedrático de Oftalmología en la Northwestern University Medical School de Chicago en su edición de 1952. En su libro *Manual de Oftalmología* destinado tanto a docencia Universitaria como en otra edición ulterior dirigida a oftalmólogos ya formados, el autor separa los melanomas de los sarcomas. Así define el melanoma de coroides como “*una acumulación de cromatóforos en el estroma coroidal de carácter benigno de un tamaño no superior a la papila, plano y no evolutivo*” descripción y pronóstico que corresponden sin duda a un nevus de coroides. Define el sarcoma como la neoplasia más importante de la coroides, *en ocasiones pigmentada y otras con escaso pigmento que denomina leucosarcomas* con capacidad de crecimiento y diseminación metastásica; esta descripción clínica y pronóstica que realiza el autor en su texto como sarcoma, corresponde con exactitud al concepto actual de melanoma de coroides.

Las referencias a lo largo de la historia a los melanomas de piel próximos a área ocular ofrecen mayor atención con gran número de publicaciones que las neoformaciones melánicas intraoculares. Así John Hunter extirpó en 1787 un tumor maxilar con afectación cutánea, maxilar y orbitaria cuyo diagnóstico planteaba muchas dudas no permitiendo bajo parámetros científicos establecer certeza ;fue considerado como “*tumor fungoide*”; la pieza fue conservada en el Museo Hunteriano del Real Colegio de Médicos de Londres en el frasco 219. El Museo quedó prácticamente destruido por los bombardeos de la segunda guerra mundial pero el frasco 219 se salvó y ello permitió al patólogo Bodenham en 1968 realizar un estudio histopatológico con técnicas modernas llegando al diagnóstico de certeza de melanoma.

El gran salto en la eficacia diagnóstica de las neoformaciones intraoculares tiene lugar a principios de la década de los sesenta de la mano de instrumentaciones de alta tecnología que aportan datos clínicos hasta ese momento desconocidos o en otros casos difíciles de interpretar. Sin duda la aparición *del Oftalmoscopio Binocular Indirecto diseñado por Schepens (1960)* facilita la rápida y completa exploración del fondo de ojo permitiendo descubrir lesiones melánicas que antes pasaban desapercibidas y registrar las características anatómicas, tamaño, forma, color y ubicación con gran exactitud. La exploración de fondo de ojo mediante *angiofluoresceingrafía* introducida por *Novotny (1961)*⁽¹⁰⁾ utilizando Fluoresceína sódica al 20% mediante inyección en el

brazo añade la visualización de los tiempos hemodinámicos de llenado de la vascularización coroidea y retiniana así como la vascularización, si la hubiera, del tumor. A estas dos novedades tecnológicas de exploración se añade en las mismas fechas una prueba que resulta sin duda la de mayor influencia en elevar el nivel de eficacia diagnóstica de los tumores intraoculares permitiendo conocer su tamaño, morfología, densidad, reflectividad y estado de las estructuras de vecindad: La Ecografía A+B. Ciertamente es que desde siglos se conocía la propiedad de los murciélagos para orientarse mediante vibraciones sónicas que no eran sino ultrasonidos. Curi ya había señalado el efecto piezo-eléctrico del cuarzo para generar estímulos eléctricos. Pero es Dussik quien por primera vez detecta los ventrículos cerebrales mediante ultrasonidos y poco tiempo después se aplica al diagnóstico de patología mamaria y abdominal. En Oftalmología Mundt y Huges⁽¹¹⁾ son los primeros en emplear los ultrasonidos en la detección de patología tumoral intraocular si bien le debemos a (Oksala 1961)⁽¹²⁾ la creación de sondas de pequeño tamaño y alta sensibilidad idóneas para la exploración de neoformación situadas dentro del globo ocular aportando mayor exactitud en la medición y permitiendo detectar tumores de bajo espesor. Hasta 1978 la enucleación del globo ocular es el tratamiento de elección de los melanomas intraoculares admitido universalmente. A partir de 1978 se inicia la etapa de terapias conservadoras del globo ocular con aplicación de diferentes procedimientos sobre el tumor.

2. MELANOCITOMA DE PAPILA

Se define el melanocitoma de papila como una tumoración melánica que asienta en la cabeza del nervio óptico, presentando un carácter benigno y curso habitualmente estable. Sin embargo, la controversia en cuanto a posible malignización se ha puesto a debate con diferentes posiciones; hay autores que defienden la existencia de malignización en contadas ocasiones y los que consideran que los melanocitomas que ofrecen comportamiento de tumoración maligna son en realidad melanomas de la proximidad de la papila que acaban invadiéndola⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

Fue descrito por Zimmerman en 1962⁽¹⁵⁾ con la denominación de *melanocitoma*, tumor constituido por células muy pigmentadas, poliédricas que señala como variante de las c. névicas. Dos años más tarde se modifica su nomenclatura al establecer Cogan⁽¹⁶⁾ el término de *nevus magnocelular* en atención a estar constituido por elementos celulares de gran tamaño; esta terminología de nevus magnocelular es aceptada por la Organización Mundial de la Salud. Así se recoge en el registro Internacional de Tumores Intraoculares. Sin embargo, hemos de destacar que el término “melanocitoma” primitivamente empleado por Zimmerman sigue siendo el más utilizado en las publicaciones y tratados sobre este tema probablemente porque esta denominación no se refiere únicamente a un rasgo de su personalidad tumoral como es el caso de la nominación magnocelular centrada en el tamaño de sus células.

Prevalencia

La prevalencia de los melanocitomas resulta muy difícil de establecer por diferentes causas; por una parte, son tumores en gran parte de los casos asintomáticos y por tanto desconocidos siendo solo posible su detección en un examen rutinario; por otra parte, hay influencia en las estadísticas condicionadas a la raza al existir notable diferencia de frecuencia entre caucásica y negra más frecuente en esta última. Por este motivo es habitual que la prevalencia poblacional se establezca en relación con los melanomas y así Zografos⁽²⁰⁾ refiere una relación de 2.3 melanocitomas por 100 melanomas; en nuestra estadística la relación es de 4 /100 melanomas. Se diagnostican habitualmente entre los 40-50 años de la vida siendo ligeramente más frecuentes en la mujer con una tasa de 55% respecto al hombre⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. Las estadísticas europeas de prevalencia difieren notablemente de las europeas debido al perfil demográfico de la población; en ambas poblaciones se encuentra una prevalencia mayor en los pacientes melanodermicos que llega al 50%. Son tumores unilaterales sin preferencia de ojo y solamente se han registrado bilaterales de forma excepcional como el caso que publica Walsh en un niño que asociaba melanocitoma bilateral con un meningioma intracraneal⁽²⁰⁾.

La ubicación de los melanocitomas no es exclusiva de la papila óptica siendo descrita también en Iris, coroides, conjuntiva y esclerótica⁽²⁰⁾. En nuestra casuística solamente hemos registrado 1 caso de melanocitoma de iris que fue extirpado quirúrgicamente. (Fig. 1a y Fig. 1b)

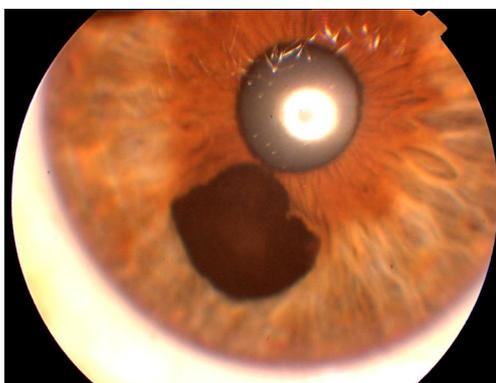


Fig. 1



Fig. 1b

Clínica

Oftalmoscópicamente (Fig. 2) (Fig. 3) el tumor se presenta con una coloración negra o marrón oscura localizado sobre la cabeza del nervio óptico con ubicación ligeramente descentrada respecto al centro de la papila y sobrepasando algo sus bordes siendo su asiento más fácil en el cuadrante temporal inferior de la papila. Su forma es habitualmente nodular con límites netos en la mayoría de su periferia si bien podemos observar formas aplanadas de borde escarpado. En superficie es frecuente observar

formaciones blanquecinas que corresponden a zonas del tumor infiltradas por fibras nerviosas de la retina.



Fig. 2

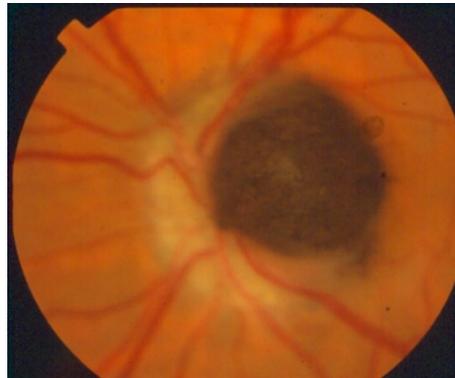


Fig. 3

El tamaño del tumor no suele sobrepasar una altura de 2 mm y una base de 6-7 mm. En otros casos vemos formas clínicas representadas únicamente por una pequeña pigmentación. Si bien la zona de papila óptica no afectada por el tumor se mantiene con aspecto normal, es fácil observar la repercusión anatómica en las estructuras de vecindad sobre los vasos cercanos originando un desplazamiento, envainamiento o distorsión de su curso (Fig. 4). Joffe⁽¹⁹⁾ refiere en su casuística un 30% de casos con edema papilar sectorial y Zografos⁽²⁰⁾ un 50%. El efecto ocasionado por la presión del tumor en los márgenes peripapilares puede generar alteraciones de epitelio pigmentario y retina con acúmulos serosos. Los pacientes portadores de melanocitoma asocian con frecuencia nevus coroides o cutáneos, así como algún caso de hipertrofia del epitelio pigmentario⁽²²⁾. Son mucho más frecuentes en pacientes con melanodermias sistémicas.

La agudeza visual es normal en gran parte de los casos con excepción de los tumores de gran tamaño que proyectan su extensión con grave afectación de la capilaridad de vecindad o por la génesis de un edema papilar (Fig. 5 a y Fig. 5 b) que no solo ocasiona disminución de visión central, sino que también provoca alteraciones del campo visual⁽²¹⁾. Shields señala un 30% de casos con un defecto temporal aferente. La agudeza visual también puede verse afectada por la exudación peritumoral que afecta mácula, trombosis de vena, necrosis del tumor o algún grado de neuroretinitis.

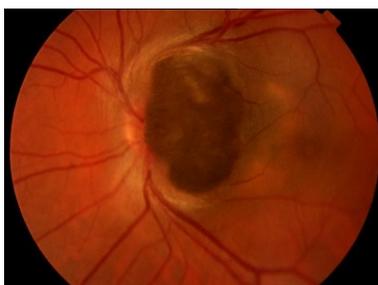


Fig. 4

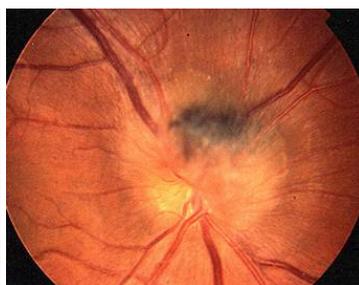


Fig. 5



Fig. 5b

La exploración con angi fluoresceingrafía aporta datos de gran interés diagnóstico por la personalidad del melanocitoma que difiere de otras formaciones neoplásicas intraoculares. El tumor es hipofluorescente no captando colorante pudiendo considerarlo en sentido estricto como un tumor angiográficamente *mudo*. (Fig. 6 y Fig. 6b). Las alteraciones anatómicas vecinas provocadas por la masa tumoral y que afectan a los vasos cercanos y al epitelio pigmentario peripapilar puede proyectar signos de hiperfluorescencia localizados en el área periférica del tumor en grado leve (Fig. 7) y en otras ocasiones telangetasias o neovascularizaciones.



Fig. 6a

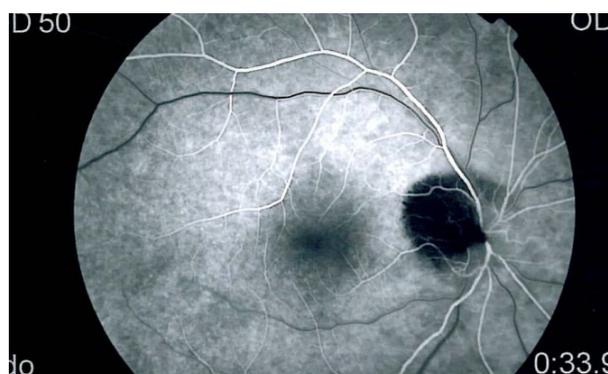


Fig. 6b

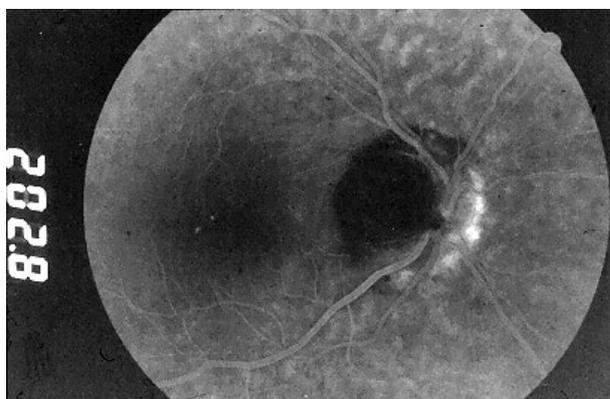


Fig. 7

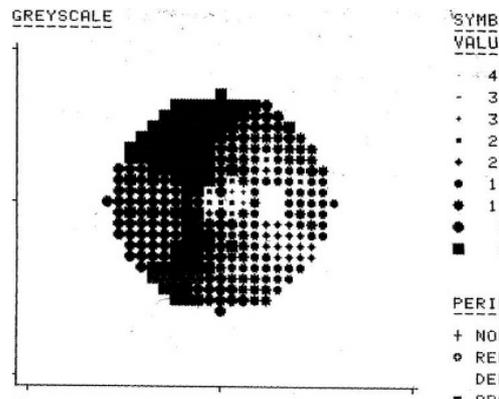


Fig. 8

El defecto campimétrico más frecuente es un aumento de la mancha ciega existiendo una relación directa de estas alteraciones del campo visual con el tamaño del tumor y sobre todo con la coexistencia de edema papilar (Fig.8)⁽²¹⁾⁽²⁰⁾.

La realización de una resonancia magnética es obligatoria para conocer el estado del nervio óptico y la posible extensión retrolaminar del tumor o la posible invasión del mismo que en la mayoría de los casos no se observa⁽²³⁾⁽²⁴⁾. La imagen aportada es la típica de una neoformación melánica: Imagen hiperintensa en T1 e hipointensa en T2 (Fig. 9a) (Fig. 9b) y (Fig. 10).



Fig.9a

Fig:9b

Fig.10

La ecografía A+B (Fig. 11) permite hacer un seguimiento del tamaño de la tumoración vigilando el posible crecimiento o de una posible afectación del nervio óptico si bien esta última complicación se detecta con más efectividad en ocasiones con la Resonancia Magnética. Es difícil mediante ecografía conocer la reflectividad por su pequeño tamaño. ⁽²⁵⁾. La O.C.T aporta datos valiosos del tumor y estado macular ⁽²⁶⁾. (Fig. 12)

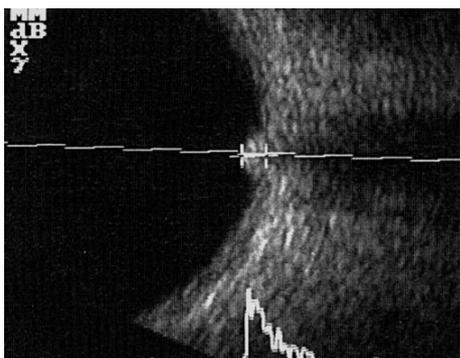


Fig. 11

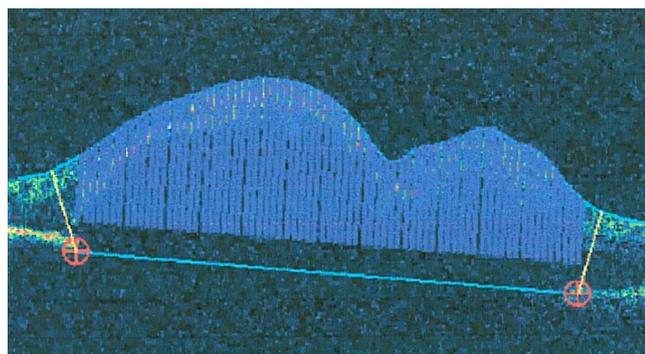


Fig. 12

Diagnóstico diferencial

La personalidad morfológica del melanocitoma de papila induce un fácil diagnóstico de certeza quedando siempre la duda de que pueda tratarse de un melanoma primario de papila tumor de muy escasa frecuencia y caracterizado por un crecimiento patente y rápido perdiendo pronto la morfología típica del melanocitoma.

Otros tumores con pigmentación como las hipertrofias de epitelio pigmentario parapilares o los hamartomas de retina no plantean problema de diagnóstico diferencial. Problema distinto es la existencia de los adenocarcinomas o adenomas de papila cuyo diagnóstico definitivo solo será posible establecerlo mediante anatomía patológica. Los angiomas de papila no solo se distinguen por su coloración sino también por la angiofluoresceingrafía que presenta un llenado total de la tumoración.

Anatomía patológica.

Es difícil encontrar estudios histopatológicos de estos tumores; el diagnóstico ofrece un alto nivel de certeza y por tanto la pauta que establece el oftalmólogo es de vigilancia periódica una vez realizadas todas las pruebas necesarias. Coincidiendo nuestra experiencia con las referencias de L. Zografos sobre aquellos casos que hacen posible este estudio proceden de tumores que han presentado crecimiento y este comportamiento ha sido interpretado como malignización indicando la enucleación; son escasos y por otro lado si realmente han mutado a melanoma el estudio histopatológico que se realiza ya nos sería de un melanocitoma sino de un melanoma. Chaques V y Font⁽²⁷⁾ publicaron un caso con necrosis tumoral y siembra en vitreo de gran interés. Generalmente el tumor presenta intensa pigmentación y sus células son de gran tamaño y redondeadas con núcleo redondo y prominente; es raro que presenten mitosis. Se han descrito igualmente melanocitomas con células más pequeñas, núcleo oval y menos cantidad de pigmento⁽²⁸⁾⁽³¹⁾. Solo en los casos estudiados por crecimiento notable y pertenecientes al controvertido grupo de melanocitomas malignizados se encuentran mitosis abundantes.

Complicaciones

La mayoría de los melanocitomas son diagnosticados con una agudeza visual normal y una alteración campimétrica leve. Las complicaciones del melanocitoma de papila están supeditadas a dos hechos: El *crecimiento* del tumor generando repercusión sobre las estructuras anatómicas vecinas trombosis, hemorragias, líquido seroso subretiniano afectado macula, edema papilar por compresión de las fibras nerviosas de la retina, neovascularizaciones, o necrosis de la masa tumoral con dispersión pigmentaria⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾; estas complicaciones son raras *siendo posible que se pueda observar crecimiento del tumor sin aparición de ninguna de las citadas complicaciones*⁽²¹⁾⁽³²⁾. El crecimiento aún sin estas complicaciones puede originar un déficit funcional sobre agudeza visual y campo visual de variable importancia en relación a la intensidad de las mismas. Es posible observar alteración campimétrica sin aparente modificación del tamaño del tumor. La posibilidad de crecimiento del tumor es referida por numerosas publicaciones coincidiendo en un 15% de los casos observados⁽³²⁾⁽³³⁾⁽²⁰⁾. No obstante, es necesario señalar el comportamiento habitualmente estable de estas tumoraciones melánicas de ubicación papilar, a pesar en ocasiones de su tamaño, como refleja el comportamiento de este caso de una mujer de 45 años a la que se le realiza la fotografía (Fig. 13a.) en 1995 manteniendo vigilancia periódica hasta practicarle la fotografía de la Fig. 13 b en el año 2018 conservando en esta última fecha una agudeza visual de 1. Son 24 años entre ambas fotografías. En nuestra experiencia hemos observado crecimiento en solamente tres casos sin más complicaciones que originar distorsión del curso de los vasos a nivel de papila y un caso con aparición de edema papilar.



Fig. 13 1995

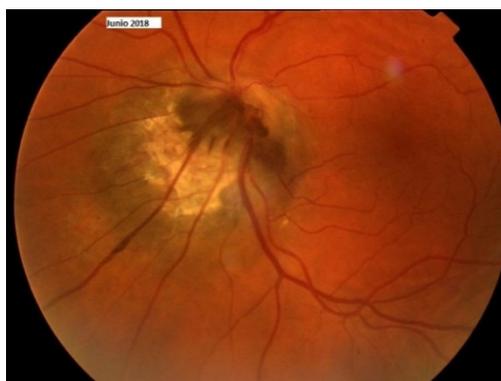


Fig. 13b 2018

El segundo hecho es la *malignización*, cuestión controvertida y fuente de argumentos a favor o en contra de esta transformación⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. Para unos autores los casos de malignización no serían tales a partir de un melanocitoma previo, sino que se trataría de melanomas que han crecido señalando la posibilidad de ser melanomas primitivos de papila o melanomas de coroides que invaden en su crecimiento papila óptica. Por otro lado, estudios histopatológicos han demostrado como en melanocitomas con crecimiento importante se ha llevado a cabo la enucleación y ha sido posible comprobar la convivencia en el mismo tumor de células benignas y malignas. Considerando que los melanocitomas aparecen en muchas ocasiones en el contexto de pacientes con melanodermias y estos pacientes tienen una probabilidad porcentual muy elevada de sufrir melanomas es una deducción lógica pensar que la presencia de melanoma puede corresponder a su capacidad primitiva para generar un tumor melánico maligno que no significaría la transformación de las células del melanocitoma a melanoma⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽¹⁵⁾.

La pauta a seguir ante este tumor es de vigilancia periódica y solamente en casos de gran crecimiento y alteraciones anatómicas importantes se indicará enucleación.

Las conclusiones sobre el melanocitomas de papila nos llevan a considerarlo como un tumor:

- Benigno con escasa probabilidad de malignización
- Con posibilidad de crecimiento en algunos casos
- Con capacidad de alteración campimétrica con y sin crecimiento.
- Con repercusión sobre agudeza visual sobre todo con crecimiento
- Mas frecuente en pacientes melanodérmicos

3. MELANOMAS UVEALES

La coroides es el asiento más frecuente del melanoma uveal (80%) frente a cuerpo ciliar (12%) e iris (8%).

La incidencia del melanoma uveal varía según el perfil demográfico arrojando cifras diferentes por países. La incidencia del melanoma uveal se considera de 5 casos /1 millón de habitantes año en estadísticas de Europa y Estados Unidos. En España el Grupo de Registro de Cáncer recoge una incidencia del melanoma uveal se sitúa en 4/1 millón de habitantes. Zografos⁽²⁰⁾ señala un leve ascenso de la incidencia en los últimos años que llegan a cifras de 1 caso/100.000 habitantes⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. No obstante, la curva de incidencia del melanoma uveal no presenta el curso ascendente que ofrece la de los melanomas de piel en las últimas décadas. No se ha detectado influencia de factores ambientales como la exposición excesiva al sol ni relación alguna con factores de profesión ligadas a diferentes materias de trabajo.

La edad media de aparición se sitúa sobre los 47 años con posibilidad de aparecer desde los 20 años hasta más de 70 y alcanzando en esta edad el punto de máxima incidencia con 24/ millón de h. y año. Son excepcionales en edad inferior a los 15. Es más frecuente en raza caucásica que en poblaciones de raza negra, asiática o hispana, en las cuales es rara su aparición⁽³⁸⁾. El COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) presenta una relación por raza de 8 casos de pacientes afroamericanos sobre un total de 1527 ojos enucleados por melanoma con estudio histopatológico. La mayor presencia de melanomas uveales en pacientes con iris claros frente a los oscuros ha sido señalada por numerosas estadísticas⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾ siendo preciso considerar en estos casos factores añadidos al color del iris, como es el predominio de este color por países y por tanto con distintas características demográficas. En cuanto a la distribución por sexo no se aprecia diferencia significativa.

Factores de riesgo. La mayoría de los melanomas de uvea son esporádicos sin hallazgos de relación hereditaria, pero si se asocian con mayor frecuencia a patologías névicas de carácter familiar y aparición de escasa frecuencia. Son factores de riesgo la existencia de nevus coroideo preexistente⁽³⁹⁾, melanosis oculi, enfermedades oculodérmicas de carácter familiar⁽³⁹⁾, el síndrome de nevus displásico familiar o el síndrome oculodérmico de Ota que, este último aún nevus cutáneo facial, nevus de iris, melanosis oculi y en ocasiones retinosis pigmentaria⁽¹⁴⁾⁽⁵⁰⁾.

Los estudios genéticos han comprobado la relación de empeoramiento pronóstico con la presencia de anomalías cromosómicas ligadas a la **monosomía del 3** y su asociación de polisomias o pérdidas de cromosomas.

DIAGNÓSTICO DEL MELANOMA DE COROIDES

Sintomatología

La repercusión funcional de los melanomas de uvea es dependiente de las características del tumor en relación a su localización, tamaño, coexistencia de desprendimiento de retina o hemorragias; la afectación de la agudeza visual aparece precozmente en los

casos de ubicación macular o paramacular mientras que en los de asiento alejado de mácula es habitualmente el desprendimiento exudativo de retina, extendido a área central el responsable de disminución de agudeza que puede manifestarse con antelación mediante la observación de metamorfopsia o micropsias; en nuestra experiencia el paciente acude con frecuencia a consulta por observar miodesopsia, incluso escotomas en campo visual originados por alteraciones vítreas o por un incipiente levantamiento seroso de retina peritumoral. Es raro que la aparición de dolor sea el motivo de consulta inicial en cuanto que la hipertensión intraocular de nivel alto solo la veremos en tumores de gran tamaño menos frecuentes que los de tamaño medio en el momento del diagnóstico⁽⁴⁰⁾⁽²⁰⁾.

En los melanomas de asiento en cuerpo ciliar la sintomatología subjetiva es mucho más silenciosa y tardía en aparición, siendo fácil que el diagnóstico se realice con el tumor avanzado en evolución y de considerable tamaño; en otras ocasiones el hallazgo tiene lugar en una exploración rutinaria. Con alta frecuencia los melanomas de cuerpo ciliar presentan en estadios precoces extensión a ángulo camerular e iris apareciendo una mancha oscura que observada por el propio paciente motiva la consulta. El crecimiento del tumor puede contactar con el cristalino dando lugar a una *catarata* con sensación de visión borrosa; en nuestra experiencia este último motivo de consulta es menos frecuente.

En definitiva, la repercusión funcional de los melanomas uveales estará definida por la influencia individual o combinada de los siguientes factores:

- *Localización.*
- *Tamaño.*
- *Desprendimiento de retina.*
- *Catarata.*
- *Grado de inflamación.*
- *Hemorragia*

Zografos⁽²⁰⁾ recoge en su amplia casuística del Hospital Jules Gonin los síntomas más frecuentes que son motivo de consulta y permiten el diagnóstico:

- | | |
|--|-------|
| • <i>Asintomático</i> | 10% |
| • <i>Disminución de agudeza visual</i> | 48,8% |
| • <i>Fosfénos</i> | 29,2% |
| • <i>Escotomas</i> | 19,2% |
| • <i>Miodesópsias</i> | 18,2% |
| • <i>Metamorfópsias</i> | 14,8% |

Manifestaciones externas

En la inspección externa de un globo ocular portador de un melanoma uveal es posible ver el llamado “*vaso centinela*” (Fig.14) representado por una ingurgitación de los vasos episclerales correspondientes al cuadrante de asiento interno del tumor⁽⁴¹⁾.



Fig.14

Invasión de la esclerótica: En escasas ocasiones se puede observar en episclera por simple inspección un nódulo de color oscuro generalmente redondeado que corresponde a una invasión de esclerótica por el melanoma uveal con extensión extraescleral; es siempre signo de mal pronóstico tanto por acrecentar las dificultades del tratamiento como en aumentar el riesgo de metástasis. Si bien la invasión escleral puede tener lugar por infiltración de la esclerótica por las células tumorales en la superficie de contacto; también son caminos de invasión las venas vorticosas, vasos ciliares y nervios ciliares posteriores; en los melanomas de cuerpo ciliar por las venas del acoso y v. ciliares⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾. El COMS refiere un estudio de ojos enucleados con un 55.7% de casos con invasión esclera en grado variable⁽⁴⁸⁾; el tipo celular influye en la capacidad de invasión de la esclera y así los fusiformes son el 51% frente a los epiteloideos con un 62.5%. Otro factor de influencia es el tamaño: Los tumores grandes presentan invasión 6X1 frente a los de tamaño medio o pequeños; en nuestra experiencia se confirma este comportamiento relativo a la capacidad de invasión si bien hemos registrado dos casos de extensión extraescleral en tumores de 4.5 y 5 mm de altura y 10 mm de base lo que apoyaría las opiniones de autores que consideran la probabilidad de extensión extraescleral independiente del tamaño del tumor.

La exteriorización de una invasión escleral es visible en inspección visual directa o en exploración con biomicroscopio observándose un nódulo de color negro y generalmente redondeado. No es infrecuente que sea multinodular. Son visibles en los melanomas de coroides precuatoriales o los de cuerpo ciliar; en los de ubicación retroecuatorial se detectan mediante ecografía y resonancia magnética si poseen un tamaño superior 1 mm mientras en los casos de invasiones microscópicas de tumores de coroides posterior solo se constatan con estudio

histopatológico. Actualmente la precocidad diagnóstica hace difícil el hallazgo de casos de extensión masiva. En nuestra experiencia los factores de influencia en la invasión y exteriorización en esclera de un melanoma uveal tanto coroideo como de cuerpo ciliar son⁽⁴¹⁾:

- Tumores de gran tamaño
- Predominio de células epiteloideas
- Tumores planos extensos
- Pigmentación intensa

Tamaño del tumor

La variabilidad de características anatómicas que puede presentar un melanoma uveal obligó a realizar una clasificación internacional con la finalidad de homogenizar criterios diagnósticos y pronósticos unificando conceptos. La Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) estableció la clasificación TNM en base a los parámetros de espesor y extensión a estructuras anatómicas vecinas:

Clasificación TNM.

Melanoma de cuerpo ciliar
<i>T1: Tumor limitado a cuerpo ciliar.</i>
<i>T2: Tumor invadiendo cámara anterior y/o iris.</i>
<i>T3: Tumor que invade coroides.</i>
<i>T4: Tumor con extensión extraescleral</i>
Melanoma de coroides
<i>T1: Tumor < a 10 mm en diámetro mayor.</i>
<i>T2: Tumor >10 mm y < 15 en diámetro mayor. Alt: 3-5 mm</i>
<i>T3: Tumor >15 mm con altura > a 5 mm</i>
<i>T4: Tumor con extensión extraescleral.</i>

Oftalmoscopia

Morfología. El melanoma coroideo se presenta generalmente como una tumoración **abovedada** (Fig. 15a) con mayor diámetro en su base que en su espesor; su forma está condicionada a la mayor o menor resistencia que ofrece la membrana de Bruch a su crecimiento; no obstante, la morfología del melanoma de coroides puede ser muy variada como se aprecia en la Fig. 15b. Cuando esta membrana es muy elástica o rompe con facilidad por la presión del tumor en su avance las células tumorales crecen a través de la apertura conformando una morfología en **“champiñón”** (Fig. 16); en estos casos la altura puede ser igual o mayor que la base. En los ojos donde la m. de Bruch tiene un espesor homogéneo y denso, el tumor mantiene la forma en bóveda redondeada ya señalada. La rotura de la lámina de Bruch que sirve de extensión del tumor hacia espacio subretiniano suele ser única y localizada en zona central sin descartar algún caso con múltiples roturas que generan varios nódulos en el ápex.

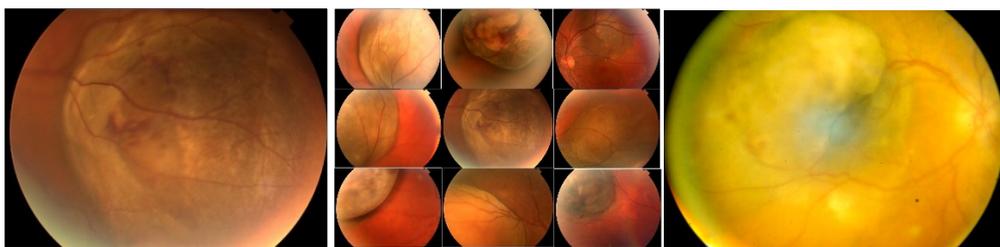


Fig. 15a

Fig. 15b

Fig. 16

En su crecimiento el melanoma de coroides puede adoptar formas variadas como la que presenta cuando llega a la proximidad de la papila óptica (Fig. 17) encontrando una línea de resistencia a su expansión y tomando una forma en semiluna. Zografos⁽²⁰⁾ consideran el grado de actividad mitótica como un factor añadido que acelera el crecimiento favoreciendo la ruptura de la m. de Bruch y aumento su tamaño.

La forma **plana o difusa** (Fig. 18) es de mucho menos frecuente que la nodular con localización en polo posterior y un espesor que no supera habitualmente los 2 mm de altura; en cuanto a la extensión en superficie resulta muy variable pudiendo llegar a tener 14-16 mm de base. Son tumores de alta agresividad siendo más frecuentes la diseminación a través de las v. vorticosas o la extensión al nervio óptico.

Localización. La localización del tumor proyecta una importante repercusión sobre la precocidad del diagnóstico y por tanto sobre la instauración del tratamiento; aquellos localizados en la proximidad de mácula generan pronto repercusión sobre la agudeza visual y motivan consulta; los melanomas coroides de pequeño tamaño o situados en zona preecuatorial son los de detección más tardía. En el 40% de los casos asientan en cuadrante temporal; el 58% son postecuatoriales y n 3% se sitúan a menos de 3 mm de papila óptica⁽⁴⁵⁾.

Pigmentación. En la mayoría de los casos el melanoma de coroides se presenta con un color marrón oscuro en intensidad de grado variable pueden se hipopigmentados constituyendo el grupo de los “*amelanóticos*” (Fig. 19) término inexacto al existir siempre cierto grado de pigmento. En superficie es frecuente la presencia de manchas de color rosado llamadas universalmente “manchas asalmonadas” dispersas en grado variable y que corresponden a restos de lipofuscina y células de epitelio pigmentario degeneradas⁽⁴⁵⁾⁽⁴¹⁾. El grado de pigmentación del melanoma corioideo o de cuerpo ciliar está determinado por la densidad del epitelio pigmentario y del epitelio ciliar con influencia de la cantidad de melanina. En nuestra experiencia el grado de pigmentación se distribuye:

- Pigmentación débil:20%
- Pigmentación media 70%
- Pigmentación fuerte:10%

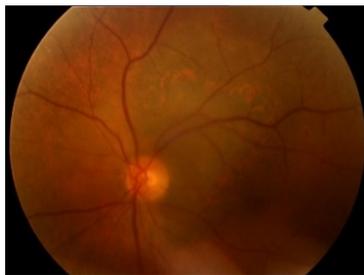


Fig. 17



Fig. 18

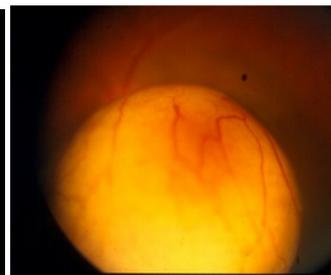


Fig. 19

Bilateralidad. En las estadísticas posteriores al año 1978, las cuales reflejan tumores sometidos a tratamientos conservadores es difícil establecer con certeza absoluta que el tumor melánico observado bilateralmente sea con plena seguridad un melanoma bilateral, en ausencia de estudio histopatológico. En estos casos es razonable instalar la duda de error diagnóstico considerando que, si bien en los tumores medios y grandes la certeza de ese diagnóstico es del 99% de exactitud, no ocurre así en tumores de pequeño tamaño donde la confusión de diagnóstico es más elevada. Son muy poco frecuentes habiendo sido publicados por Shing con incidencia de 0.18% y Bhourri del 0.2% en formas y tamaños variables. En nuestra experiencia sobre 800 casos solamente cuatro de los cuales uno presentaba un melanoma de cuerpo ciliar-iris confirmado mediante histopatología y en el ojo congénere un tumor melánico coroideo que fue tratado con Braquiterapia.

Desprendimiento de retina. La presencia de un desprendimiento de retina en el melanoma de coroides es de alta frecuencia generándose por la presión del crecimiento tumoral hacia el espacio intraocular levantando la retina y separándola del epitelio pigmentario; se sitúa por regla general en las zonas inferiores de la masa tumoral siendo generalmente *de tipo exudativo*; la extensión del desprendimiento es muy variable pudiendo ser pequeños levantamientos peritumorales en zonas declives del tumor o desprendimientos masivos que enmascaran el tumor; en estos últimos casos puede no visualizarse la masa tumoral directamente mediante oftalmoscopia o biomicroscopia planteando dificultades tanto para la medición como para la ubicación exacta, datos obligatorios para la aplicación de tratamiento con Braquiterapia. Es necesario recurrir a un estudio minucioso con Ecografía A+B y el empleo intraquirúrgico de transiluminación.

El tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina concomitante con un melanoma uveal ha sido punto controvertido; por un lado se aportan la hipótesis de una posible diseminación hematogena de las células tumorales provocada por el traumatismo de la propia intervención; por otro lado numerosos autores han referido un buen resultado en intervenciones quirúrgicas del D. R que acompaña a un melanoma uveal⁽⁵⁰⁾⁽⁴⁰⁾. En la indicación de terapia de estos desprendimientos de retina secundarios a un tumor uveal se ha de tener en cuenta que la acción de la radioterapia ejerce en ocasiones una reabsorción del líquido subretiniano y no es infrecuente comprobar la reaplicación de la misma en el postoperatorio tardío de la radiación.

Ecografía

La ecografía A+B representa sin duda la técnica de exploración más útil para el diagnóstico de los tumores intraoculares. *Uniendo los datos aportados por la Oftalmoscopia y la Ecografía A+B se alcanza una certeza diagnóstica del 99.7% en melanomas de tamaño grande y medio*⁽⁵⁰⁾⁽⁵³⁾. Es cierto que la universalización del oftalmoscopio de imagen invertida en la década de los sesenta supuso un avance innegable en la facilidad diagnóstica del melanoma de coroides al permitir detectar la neoformación en un examen rápido del fondo de ojo incluyendo periferia; pero la oftalmoscopia no aportaba datos relativos a la característica anatómica que no fueran los de la superficie del tumor. La ecografía A+B nos permite conocer la forma, el grado de densidad, tamaño y tipo de reflectividad con alto nivel de exactitud.

Las sondas de 15 MHz. permiten el estudio de un tumor localizado en polo posterior si bien en el caso de localizaciones periféricas ofrecen mejor resultado la utilización de sondas de alta sensibilidad entre 25-50 MHz. El Ecógrafo maneja tres parámetros básicos sometidos en los modelos actuales a un sofisticado sistema informatizado: *Ganancia* en decibelios que nos permite modificar el grado de intensidad en la emisión de ecos siendo variable en dependencia de la patología en estudio; en tumores emplearemos sensibilidad baja y en hemorragias intraoculares media o alta. *Modo A+B* que, si bien es posible practicar la ecografía en ambos modos de forma independiente, A o B, en la práctica resulta más eficaz su utilización combinada. Y el *tipo señal*, lineal o logarítmica⁽⁵⁰⁾.

La ecografía A+B aporta imagen de la forma del melanoma de coroides siendo el más frecuente la del tumor en “bóveda” esférica o ligeramente ovalada (Fig. 20) ;en los casos de melanoma en “botón de camisa” o “champiñón” (Fig. 21) permite una exacto conocimiento de su extensión y constatación de la rotura de la lámina de Bruch, única o múltiple a partir de las cuales se inicia el crecimiento de la cabeza de la neoformación unida por un cuello estrecho a una base tumoral amplia; esta morfología es considerada por muchos autores como patognomónica del melanoma. Igualmente nos aporta las formas bilobuladas en ocasiones difíciles de perfilar mediante oftalmoscopia.

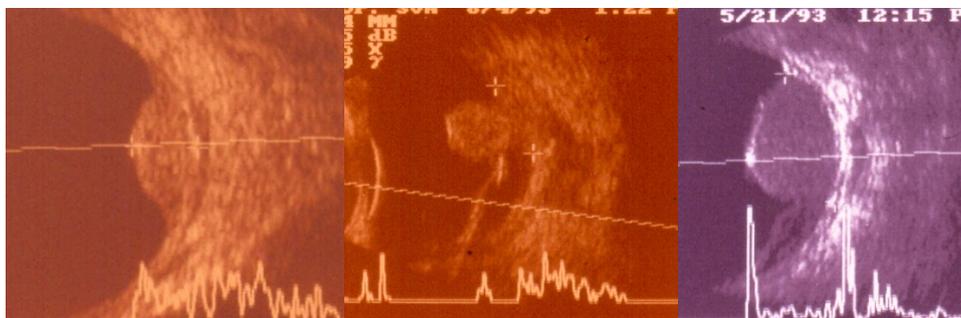


Fig. 20

Fig. 21

Fig. 22

La reflectividad de los ecos en su paso por el tumor constituye un dato de máximo interés al establecer diagnóstico diferencial con otros tumores ;el grado de reflectividad de la

respuesta ecográfica de un melanoma de coroides viene determinada por el tipo celular y su característica de masa compacta que origina una *reflectividad baja o media* dibujando el llamado *ángulo Kapa* definido por el descenso progresivo que sufren los ecos al chocar con la superficie del tumor hasta marcar el punto de máximo declive en su salida de la neoformación (Fig. 22)⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾. La imagen de la ecografía nos permite conocer si existen zonas **necróticas intratumorales, hemorragias peritumorales, excavación coroidea o sombra orbitaria** esta última propia de tumores muy compactos y con alta densidad.

El desprendimiento de retina generado por un melanoma de coroides es otro de los datos que nos aporta la ecografía (Fig. 23) generalmente situado en las zonas declives del tumor y con extensión muy variable, en ocasiones solo observamos levantada la retina peritumoral en la zona inferior de la neoformación en forma de un pequeño “alerón” y en otras existe un desprendimiento más amplio⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾.

Medición. (Fig. 24) La ecografía A+B es sin duda el procedimiento más eficaz para **la medida** de los melanomas; es aconsejable que la exploración sea realizada por el mismo físico y utilizando en cada caso los mismos parámetros de trabajo en la revisión de seguimiento. La medida de la altura se establece con la distancia que nos señala la posición del cursor en el ápex del tumor y en la base escleral; la medida en los tumores planos con alturas no superiores a 2 mm y base irregular ofrece mayor dificultad de realización siendo aconsejable realizar dos medidas de la base en los diámetro mayor y menor.

Resonancia magnética.

Es una prueba complementaria que refuerza los hallazgos de la ecografía y la oftalmoscopia pero que no aporta mayor valor diagnóstico que las anteriores. Como en todo tumor melánico la respuesta de la RM es de una imagen hiperintensa en T1 en relación a vitreo y una imagen hipointensa en T2 en relación a vitreo (Fig. 25) que aparecen de forma típica en tumores de pigmentación media o alta; no así en los tumores sin pigmento en los que la imagen de T1 puede ser menos específica. La realización con contraste de Gadolinio ayuda a conocer su grado de vascularización en dependencia de la captación observada⁽⁴⁰⁾⁽⁵⁰⁾.

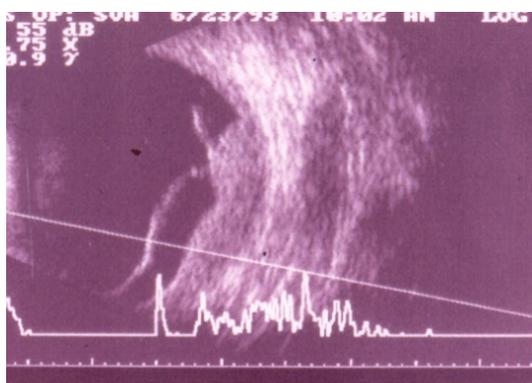


Fig. 23



Fig. 24

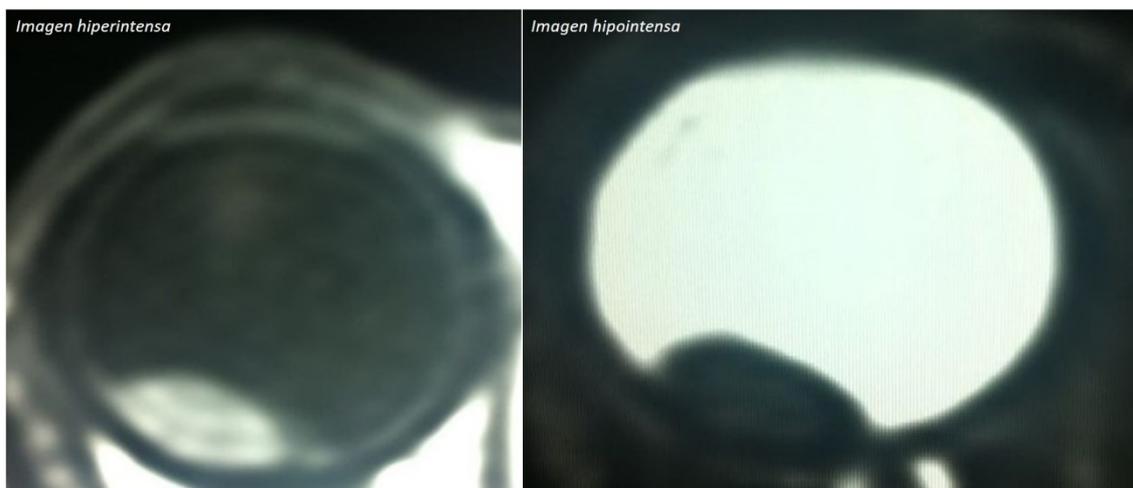


Fig. 25

Angiofluoresceingrafía.

La imagen habitual de la esta prueba de contraste es la presencia de puntos hiperfluorescentes en forma de *moteado* sobre la superficie del tumor alternando con otros hipofluorescentes; las zonas de hipofluorescencia pueden corresponder a áreas necróticas, acúmulos pigmentarios o de hemorragias intratumorales; en ocasiones se puede apreciar la vascularización del tumor con algún vaso paralelo a los de retina creando una imagen en “rail”. Todas las experiencias coinciden que la imagen de A.F.G. no es patognomónica del melanoma tanto en estática como en angio dinámica siendo en cualquier caso prueba complementaria de cierta utilidad⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾.

HISTOPATOLOGÍA Y PRONÓSTICO METÁSTASICO

Tipos celulares. Los primeros estudios histopatológicos fueron realizados por Virchow en 1864 con la denominación de sarcomas; sus criterios fueron sometidos a diferentes cambios conceptuales durante el siglo XVIII y principios del XIX. En el año 1931 Callender establece una clasificación vigente hasta 1983 cuando es modificada por Mac Lean, Forster, Zimmerman y Gamel⁽⁶⁵⁾ no solo simplificando los tipos sino también estableciendo una correlación pronóstica entre el tipo celular y el riesgo metastásico. Así se establece la siguiente clasificación hoy vigente:

- *Melanomas de células fusiformes A y B:* Escasa capacidad metastásica (Fig. 26)
- *Melanomas mixtos:* Capacidad metastásica proporcional al predominio de células epiteloideas (Fig. 27) y considerando que más de un 50% de formas epiteloideas en un tumor eleva notablemente el riesgo vital.

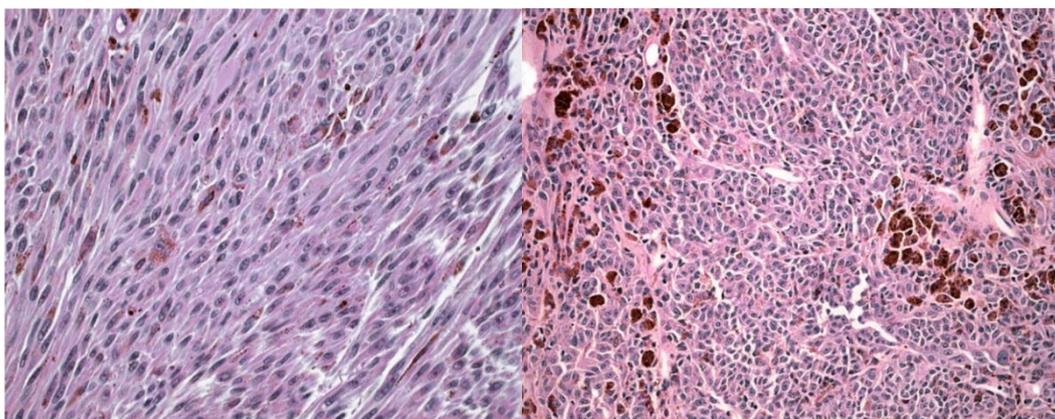


Fig. 26

Fig. 27

En la determinación del riesgo metastásico no solo influye el tipo celular sino también otros factores con acción individual o combinada: Extensión extraescleral, actividad mitótica, infiltración linfocitaria, patrón vascular y alteraciones cromosómicas.

La actividad mitótica en conteaje por campo mediante inmunohistoquímica es una técnica efectiva para definir la actividad mitótica global factor igualmente de empeoramiento pronóstico. Otros hallazgos de empeoramiento son: Presencia de asas vasculares dibujando un **patrón en red**; **las extensiones** a través de la esclerótica a epiesclera; **infiltración linfocitaria** y presencia de macrófagos⁽⁶²⁾⁽⁶⁴⁾.

Los avances en **genética** han permitido establecer datos citogenéticos de indudable valor pronóstico. La existencia de **monosomía del 3 es** indicativa de un empeoramiento de supervivencia incrementado cuando asocia pérdida en los cromosomas 1, 6, 8 y 9. La coexistencia de monosomía del 3 y polisomía del 8 marca una de las situaciones de peor índice de supervivencia⁽⁶⁴⁾. Se considera que el inicio de la anomalía génica tiene lugar en una fase precoz creando dos perfiles que corresponderían a los melanomas tipo 1 y tipo 2. Los primeros presentan disomía del 3 con ganancia de 8q y 6q y que proyectarían **bajo riesgo** de malignidad. El tumor tipo 2 con monosomía del 3 y pérdida del 1p y 8p ofrecen **alto riesgo** de transformación maligna y deseminación metastásica⁽⁶⁶⁾.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA UVEAL

A lo largo de la historia de la Oftalmología comprobamos que los tumores intraoculares diagnosticados como melanoma eran bien conocidos como portadores de un riesgo no solo invasivo del globo ocular sino también con capacidad metastásica y generadores de grave compromiso vital. Históricamente el tratamiento de elección aplicado a la inmensa mayoría de estos tumores fue **la enucleación** al entender que representaba la opción de mayor eficacia en la prevención de su diseminación vía hematogena. Es en el año **1978 cuando Zimmerman** observa la evolución de pacientes tratados mediante enucleación por melanoma intraocular comprueba la existencia de un aumento de la mortalidad en el segundo año postenucleación;

Zimmerman publica estos resultados en el Am J Ophthalmol 1979⁽⁶⁷⁾ originando un cambio de criterios terapéuticos en todo el mundo. Diferentes hipótesis intentan explicar en esos momentos el mecanismo por el que la enucleación puede contribuir a la elevación de la curva de mortalidad ;se consideró válido el argumento por el cual sería la propia intervención quirúrgica de enucleación la que originaría una diseminación de las células malignas a través de las vorticosas en el manejo de los tejidos y/o las tracciones sobre el nervio óptico, vasos y músculos de vecindad; otras teorías basan el empeoramiento pronóstico en la modificación del sistema inmunitario del paciente tras la eliminación del tumor. Vencidas las confrontaciones de opinión con otros autores⁽⁶⁸⁾ que defendían la enucleación como terapia idónea se instaura definitivamente como terapia de elección **los tratamientos conservadores** quedando la enucleación relegada a casos concretos en los que no resulte posible otra medida; poco tiempo después los resultados confirman que estas *terapias conservadoras no empeoran la curva de mortalidad, permiten mantener el globo ocular y en muchos casos logran una visión aceptable*.

Actualmente las terapias conservadoras más utilizadas bien individualmente o en combinación son:

- Termoterapia transpupilar
- Braquiterapia
- Radioterapia con partículas cargadas
- Resección local

Termoterapia transpupilar.

Indicada en tumores de altura inferior a 4 mm o aquellos localizados en la proximidad del papila óptica o mácula en los cuales el tratamiento con radiación puede inducir lesión cicatrizal que anula la posibilidad de conservación funcional. Otra indicación es la aplicación en recurrencias focales de tumores tratados previamente con radioterapia. Se ha utilizado en terapias combinadas con Braquiterapia en casos de tumores de gran diámetro o como terapia complementaria de los resecaos⁽⁶⁹⁾.

La TTT emplea el calor como energía conseguida a través de un Laser Diodo de 810 nm que permite aplicar al tumor temperatura de 47°C; el efecto citotóxico se ejerce mediante dos acciones fundamentales: Una inhibiendo la secuencia de ADN y otro por oclusión de la microcirculación del tumor induciendo su necrosis. Se aplica mediante tiempos de exposición por impacto de 1 minuto y ubicación confluyente sobre toda la masa tumoral pudiéndose aplicar en varias sesiones.

En nuestra experiencia sufrimos un contraste notable entre la gran confianza que otorgamos a esta técnica en los primeros años de su utilización y la realidad menos optimista que aportaron los resultados ulteriores al observar importantes limitaciones de eficacia. Pronto registramos un 40% de recurrencias a los tres años del tratamiento en el caso de aplicaciones primarias y un 12% en aplicaciones complementarias en recurrencias de Braquiterapia. Otros autores corroboraron estos resultados⁽⁷⁰⁾. Otras complicaciones descritas son la retracción de la retina

de vecindad o la infiltración escleral en casos de aplicaciones complementarias a ojos ya tratados con radioterapia⁽⁷¹⁾. Las complicaciones observadas en polo anterior como lesiones en cristalino o iris son excepcionales y en nuestra casuística solamente un caso presentó una leve afectación en esfínter de iris por el calor sin repercusión en su funcionalidad⁽⁶⁹⁾.

Braquiterapia.

Las primeras terapias con radiación de los melanomas uveales data de 1920 de la mano de Jeneway en New York empleando *radium* en una recidiva orbitaria postenucleación. Foster en 1931 utiliza agujas de radom en un melanoma de coroides en aplicación mediante inserción en esclera procedimiento empleado hasta 1948; el *radom* presentaba graves inconveniente como el de tener una vida media muy corta, 3.5 días, factor que limitaba notablemente su uso en tiempos de eficacia en cuanto a la necesidad de tener preparado un segundo aplicador originando la imposibilidad de lograr una dosificación homogénea; por otro lado generaba importante yatrogenia sobre tejidos de vecindad obligando en muchos casos a realizar enucleación en escaso tiempo⁽²⁰⁾.

La braquiterapia propuesta por Stallard con Co⁶⁰ (1948), mediante placas suturadas a esclera en la zona del tumor consiguieron un buen control de la masa tumoral inactivándola ;las placas de Stallard ofrecían ventajas notables como la mencionada efectividad en la regresión del melanoma y una vida media de larga duración, 5.6 años, que permitían utilizar el mismo elemento para varios casos ;en contra su acción nociva sobre tejidos sanos originando necrosis de retina y neovascularizaciones en uvea anterior con aparición de glaucoma neovascular. A pesar de las limitaciones y cautelas necesarias en el empleo del Co⁶⁰ constituye durante algunos años la técnica más empleada.

Desde 1948 en adelante son utilizados numerosos isótopos en forma de braquiterapia con I¹³¹, Ta¹⁸², Or¹⁹⁸, Pd¹⁰³, entre otros, siempre en series muy cortas y sin lograr unos resultados que desplazaran por completo la indicación terapéutica de enucleación.

A partir de la publicación referida de Zimmerman en 1979 señalando el aumento de mortalidad en pacientes enucleados sobre una amplia casuística del Instituto de las Fuerzas Armada en EE. UU., se gestó un cambio radical de actitud direccionando las terapias hacia *técnicas conservadoras* que permitieran la conservación del globo ocular y por tanto abrir la posibilidad de mantener función visual. Se lograría así no solo evitar la eliminación del globo ocular con la grave repercusión psicológica sobre el paciente sino además mantener o mejorar las curvas de supervivencia aportadas hasta esa fecha por los tratamientos al uso.

Nos corresponde ser los primeros en España y los primeros en Europa con casuística amplia en utilizar un isótopo el **Ir-192** en la entonces llamada Clínica Puerta de Hierro hoy Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Se realizaron los primeros tratamientos en el año 1980 abriéndose un camino de dedicación a la patología intratumoral melánica al que se incorporaron de inmediato la Dra. Josefina Bañuelos seguida de la Dra. Suarez Leoz, Dr. Sergio

Valverde, Dra. Clara Cajigal y Dra. Isabel Sánchez Ronco. Sin ellos nunca hubiera sido posible este trabajo que ha permitido realizar publicaciones, libros y cuatro Tesis Doctorales.

El Iridio-192 ofrecía grandes ventajas al poseer una vida media de 74,2 días que nos permitía poder utilizar el mismo elemento varias veces, unido a una fácil disponibilidad y un bajo costo. Como vehículo de implantación diseñamos unos tubos huecos, de plástico, con un diámetro de 0.4 mm situando los hilos del isótopo dentro del espacio vacío. Diseñamos a su vez placas de metacrilato que permitían establecer la distancia entre los hilos con mayor exactitud y menor esfuerzo si bien su colocación en tumores de localización muy posterior resultaba más dificultosa que la implantación de los hilos. (Fig. 28) Fueron empleados durante 15 años con excelentes resultados como reflejan la (Fig. 29a) corresponde al preoperatorio y la (Fig. 29b) del postoperatorio con un año de evolución.

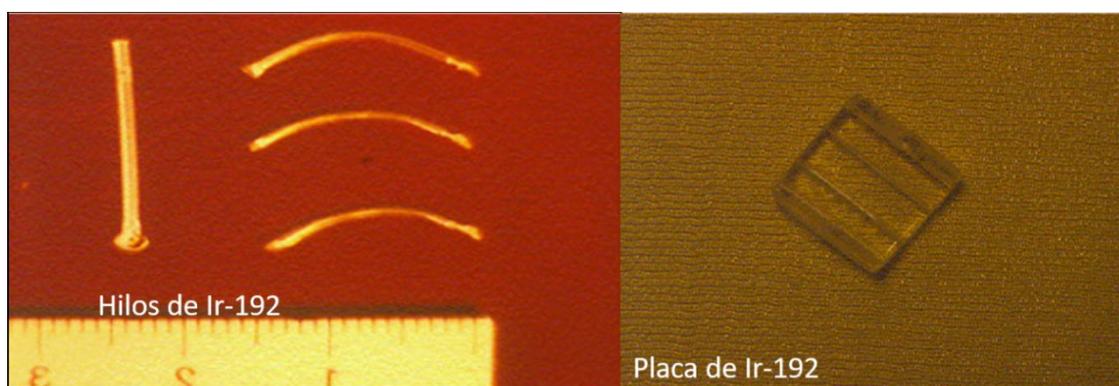


Fig. 28

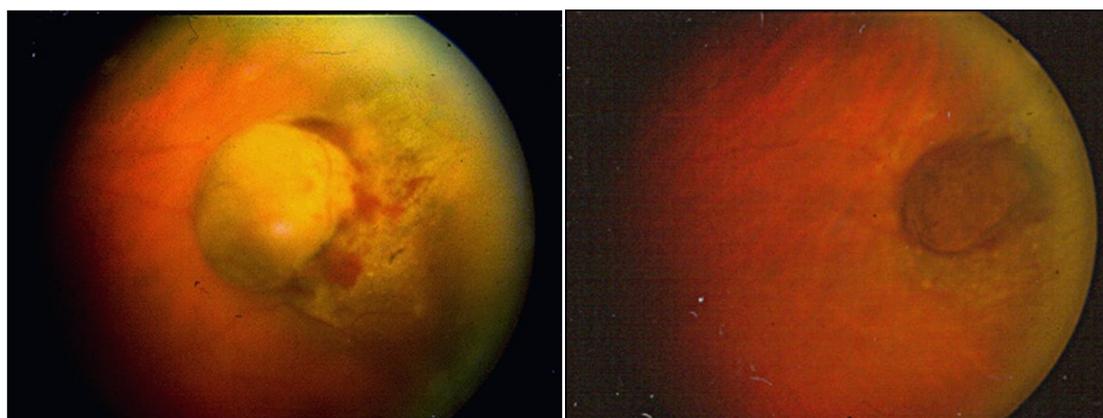


Fig. 29a

Fig. 29b

En 1984 Packer y Rotman⁽⁷²⁾ presentan los resultados sobre 29 melanomas tratados con I-125 acoplados en una placa suturable a esclera. Este isótopo radiactivo tiene una vida media de 60 días y alcanza una penetración de 10 mm. Unos años más tarde el COMS (*Collaborative Ocular Melanome Study*) presenta los resultados sobre una casuística más amplia quedando instaurado el I-125 como isótopo de elección para la Braquiterapia de estos tumores. La ventaja del I-125

sobre el Iridio-192 viene reflejada en tener una repercusión ambiental de emisión nociva muy baja tanto para los propios facultativos que realizan la intervención como para los radiofísicos que lo preparan o el personal que atiende al paciente no precisando las medidas de protección del entorno que obliga el Iridio. Como desventaja el I-125 resulta mucho más costoso y su disponibilidad es menor. La placa de oro portadora del Iodo-125 precisa ser montada con las semillas del isótopo insertadas en una placa de silicona ranurada que se adapta al diámetro de la placa. (Fig. 30) (Fig. 31); el diámetro de la placa varía de 10 a 20 mm

Como isótopo alternativo se utiliza el Ru-106 cuyo alcance de penetración es de 5-6 mm y una vida media de 374 días. Se emplea en una placa sólida que no precisa montaje de elemento radioactivo al disponer la propia placa de actividad.

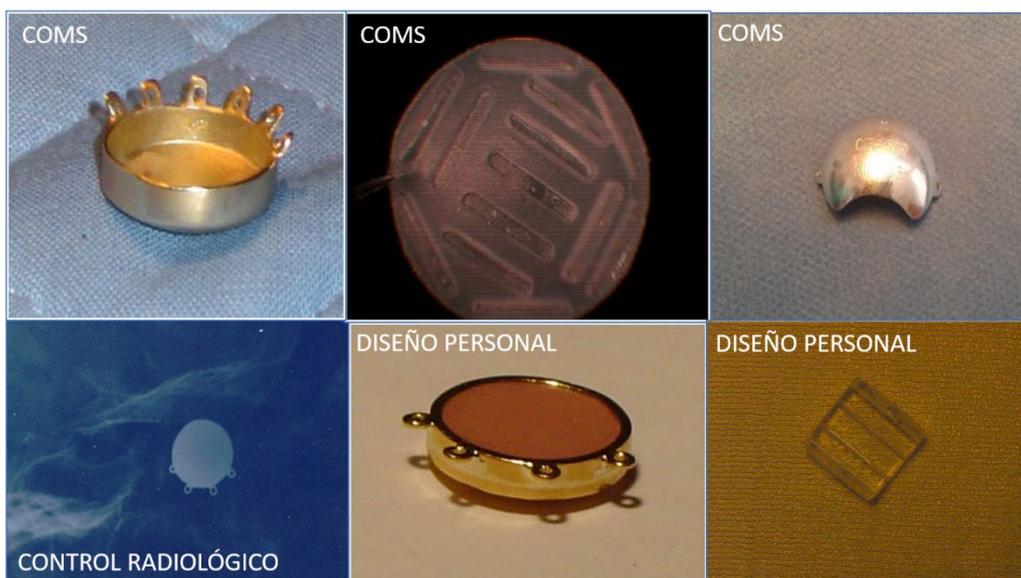


Fig. 30

Indicaciones. Se han ampliado en los últimos años y en la actualidad son susceptibles de terapia con I-125 los tumores *localizados en coroides, cuerpo-ciliar-iris y algunos casos de localización yuxtapapilar*. Previa a la indicación de terapia con placa de Iodo se debe de realizar un *estudio sistémico* valorando el *estado general* del paciente ante la posibilidad de existencia de metástasis que empobrecen su pronóstico vital; la presencia de metástasis no contraindica el empleo de braquiterapia excepto en casos de informe del servicio de Oncología como paciente de riesgo vital extremo.

Por su *tamaño* siguiendo el COMS está indicada en tumores con altura de 2-10 mm y base que supere los 16 mm. Los criterios que rigen las *contraindicaciones son controvertidos*. Hay experiencias que defienden la braquiterapia en tumores contactando con la papila óptica mediante placa de diseño específico tallando una escotadura en el centro que engloba el nervio óptico; en nuestra experiencia la acción de la radioterapia con estas placas produce una oclusión de la circulación peripapilar y una lesión de las fibras nerviosas que a su vez generan un grave

déficit visual y neovascularización en iris con glaucoma neovascular. La existencia de extensión extraescleral no es una contraindicación absoluta siempre en extensiones de un tamaño inferior a 4-5 mm de diámetro y que sea empleada como tratamiento complementario de la resección quirúrgica.

La dosis aplicada estará siempre sujeta a los datos del diagrama del tumor que será estudiado por el servicio de radiofísica. Habitualmente se sitúan en 85 Gy liberados en apex a lo largo de 2-5 días durante los cuales la placa se mantiene suturada a la esclerótica cubriendo la extensión de la base tumoral con dos mm de sobremargen tumoral. El programa de cálculo dosimétrico de radiofísica indicará con exactitud el día y la hora de retirada siendo obligatorio u cumplimiento para evitar hipo o hiperdosificaciones.

Resultados con Braquiterapia (I-125). Todas las estadísticas publicadas coinciden en unas cifras de supervivencia semejantes siendo el COMS una de las más amplias y mejor patronadas sirviéndonos de referencia⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾.

Supervivencia en tumores de tamaño medio:

- 5 años 90%
- 10 años 82%
- 15 años 79%

La *regresión y control del tumor* se alcanza en el 87% de los casos a 5 años frente a estadísticas que registran un 92%. La *conservación del globo ocular* sin precisar enucleación se consigue en el 87.5% de los tratados. Las variables de incidencia en el resultado final de las estadísticas a 5 o 10 años son numerosas precisando por tanto realizar estudios muy parcelados en cuanto a *el tamaño, localización, tipo celular y existencia de extensión extraescleral* al representar diferente grado de repercusión en el resultado. Así los melanomas en contacto con el nervio óptico suponen un grupo de empeoramiento de la supervivencia y de conservación del globo ocular precisando enucleación en el 80%; también son de peor pronóstico los tumores de altura superior a 9 mm o más en los que desciende la posibilidad de conservación anatómica del globo ocular a n 76%⁽⁷⁶⁾⁽⁵⁰⁾.



Fig. 31a pretratamiento

Fig. 31b postratamiento

Resección quirúrgica: Ad externo. Endoresección.

En los melanomas de **ubicación coroidea** se pueden aplicar estas dos técnicas. Están **indicadas** preferentemente en tumores de *base pequeña y gran altura* en los cuales la braquiterapia precisa una dosificación muy alta para alcanzar una dosis efectiva en el ápex tumoral lo que representa una sobredosificación de la base tumoral creando riesgo de neovascularizaciones focales incluso de necrosis escleral.

La intervención quirúrgica tanto en el método ad externo como en endoresección presentan riesgo de hemorragia intraoperatoria y de desprendimiento de retina postoperatorio. Se trata de intervenciones complejas quedando reservada para cirujanos muy expertos en vitrectomía. Ambas técnicas aportan unos resultados sobre supervivencia y conservación del globo ocular semejantes a la braquiterapia.

Los melanomas de cuerpo ciliar de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidos con facilidad a no visualizarse en inspección o lámpara de hendidura; cuando presentan un tamaño medio se observan con la pupila dilatada como en el caso de las Fig. 32 y 33 donde se añade el signo de alerta visible, en simple inspección externa, de un vaso centinela; el tumor se confirma con Resonancia Magnética. Otro signo de alerta es la presencia de extensión del tumor a través de esclera a espacio extraocular. Fig. 34.

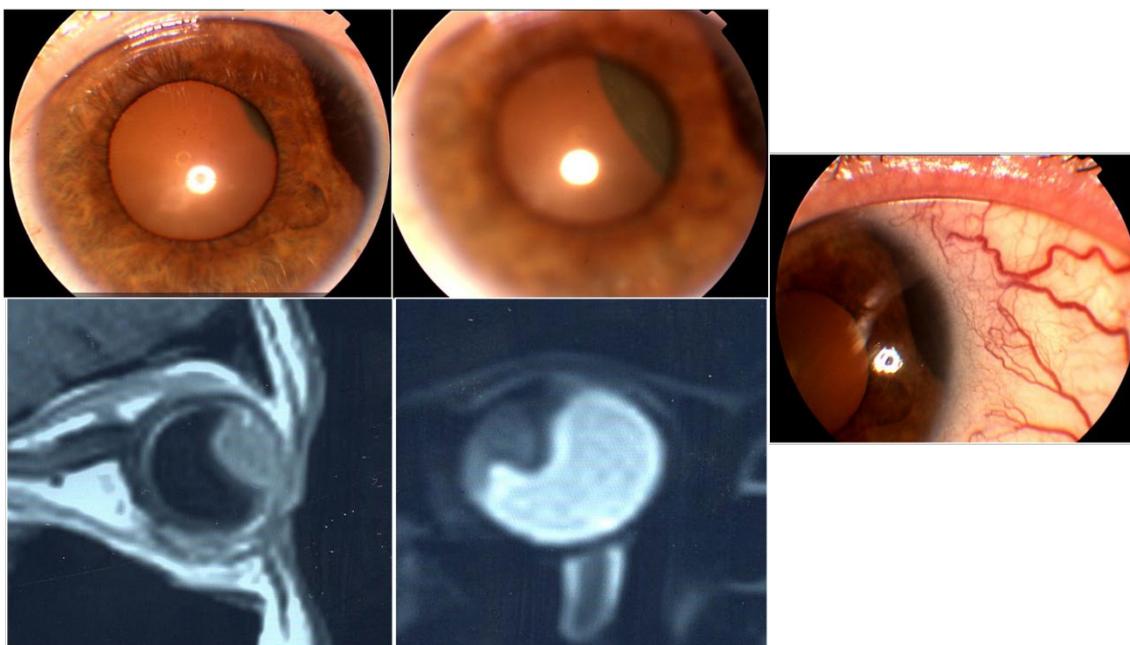


Fig. 32

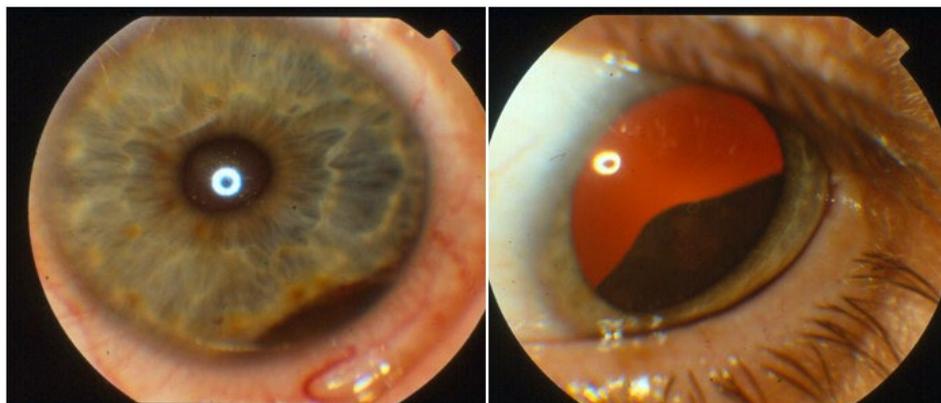


Fig. 33

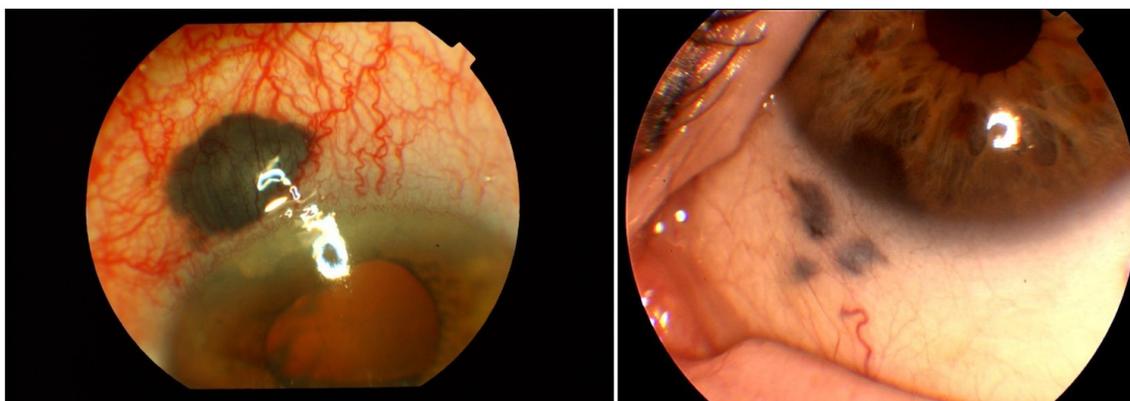


Fig. 34

La prueba exploratoria de máxima eficacia diagnóstica en las localizaciones específicas de cuerpo ciliar es la Biomicroscopía Ultrasónica (BMU) que nos permite conocer la morfología, el tamaño, la densidad aportando los datos de mayor utilidad para diseñar la técnica quirúrgica de elección como indican la Fig. 35.

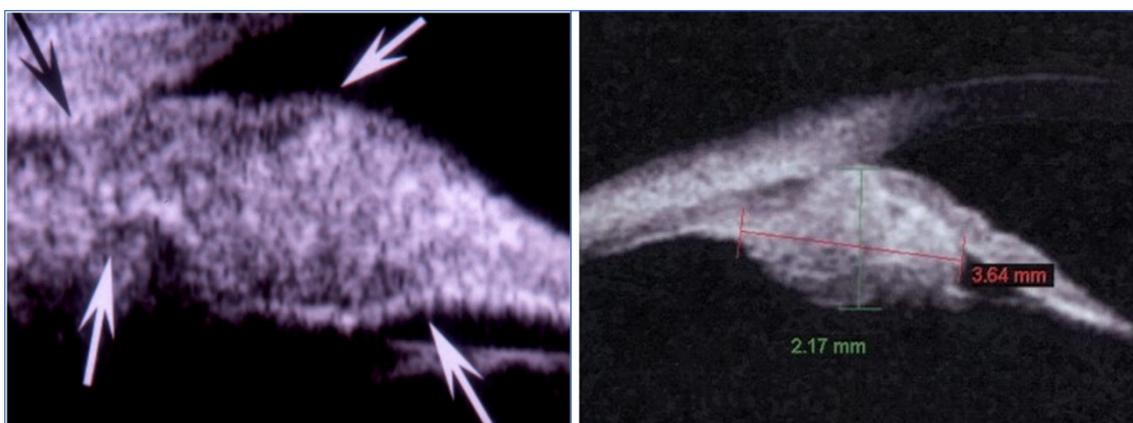


Fig. 35

En los melanomas de **ubicación en cuerpo ciliar-iris** la resección quirúrgica es la técnica de elección actualmente combinada con braquiterapia. En el caso de tumores que afecten exclusivamente a iris se realizará una *Iridectomia* extirpando el tumor con un diámetro 2-3 mm más amplio que la masa. En los de asiento común a cuerpo ciliar e iris o específicos de cuerpo ciliar la técnica indicada es la *Iridociclectomia* mediante los pasos que se establecen en el dibujo de la Fig. 36. Esta terapia quirúrgica combinada con braquiterapia permite la conservación del globo ocular en el 93% de los casos y una supervivencia a 10 años de un 91 %. Fig. 37.



Fig. 36

Fig. 37 pre y postquirúrgico

Enucleación

En la actualidad la enucleación como tratamiento del melanoma uveal está muy restringido quedando reducida su indicación a no más del 10% de las tumoraciones melánicas malignas. Podemos resumir sus indicaciones a los siguientes casos:

1. Tumores de gran tamaño no tratables con radiación/cirugía
2. Invasión del nervio óptico probada.
3. Ojo ciego por patología irreversible asociada.
4. Extensión extraescleral con diámetro amplio.

Es necesario señalar que los casos de tumores con extensión extraocular de solo un nódulo y un diámetro no superior a 6 mm aporta buen resultado anatómico y funcional la resección quirúrgica externa siempre que la ubicación sea en iris-cuerpo ciliar.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Laennec R.T.H. Extrait du mémoire de M. Laennec sur les mëlanozes. Bull Ecole Soc. 1806, 2:24-26.
2. Laennec R.T.H. De l'auscultation médiante ou traité du diagnostic des maladies des poumons. JA. Brosson. Paris 1819
3. Savenko. Untersuchungen uber die anomale Kohlen und Pigmentbildung menschlichen Korper. Eisenach.1923
4. Benz J.C. Nogle iagttagelser af melanose samt bemaerknin sygdom i almindelighd. J M Og 1833,2:1-33
5. Von Graefe. Zusatze uber intraokulare Tumoren. Arch f Ophthalmol 1868,14:103-144.
6. Virchow R. Die Kranhafien Geschwulste. Vol 2. Hirschwald, Berlin,1864-65:756.
7. Fuchs E. Das Sarcom des uveal Tractus. Viena. Wilhem. Braumuller.1882.
8. Callender G.R. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1931,36. Annual Meeting:131-141
9. Denecke F.H. Prognose des Uvealsarkom. Arch Ophthalmol, 1937,18:972-997.
10. Novotny J., Alvis D.L. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. Circulation 1961,24:82-86
11. Mundt G.H., Hugues W.F. Ultrasonics in ocular diagnosis. Am J Ophthalmol 1956;41:488-498
12. Oksala A. Melanoma of the choroid examined with an acoustic biomicroscope. Br J Ophthalmol 1961, 45:218-222.
13. De Veer J.A. Juxtapapillary malignant melanoma of the choroid and-socaled malignant of optic disc. Arch Ophthalmol, 1954, 51:147-160.
14. Francois J. Melanocytoma of the optic disc. Ophthalmologica 1980,180:314-327
15. Sharma P.M., Sangal K., Malik P., Mathur M.B. Malignant transformation of optic disc melanocytoma? A clinical dilemma at presentation with a review of the literature. Ophthalmologica. 2002;216(4):292-5. 5];86(5).
16. Shripaad Y.; Shukla, M.D.; Jerry A.; Shields, M.D.; Ralph C.; Eagle, M.D.; et al Carol L. Shields, M.D. Transformation of Optic Disc Melanocytoma Into Melanoma Over 33 Years. Arch phthalmol.201230(10):1344-1347
17. Zimmerman L.E., Garron Lk. Melanocytoma of the optic disc. Int Ophthalmol Clin 1962,2 nº 3:431-440.

18. Cogan D.C. Discussion of pigmented ocular tumors. Ocular of adnexal tumors: new and controversial aspects. Mosby, Saint Louis,1964:385
19. Joffe L., Shields J.A., Clinical and follow-up studies of melanocytomas of the disc optic. *Ophthalmology*, 1979,86:167-1078
20. Zografos L. Tumeurs intraoculaires. SFO. Masson. Paris. 2002:82-93
21. Joffe L., Shields J.A., Osher R.H., Gass J.D. Clinical and follow-up studies of melanocytomas of the optic disc. *Ophthalmology*. 1979 Jun;86(6):1067-83.
22. Eldaly H., Eldaly Z. Melanocytoma of the Optic Nerve Head, Thirty-Month Follow-Up. *Semin Ophthalmol*. 2015; 30:464-9.
23. Ryan S.J., Schachat A., Wilkinson Ch., Hinton D., Sadda S., Wiedemann P. *Retina*. 5ed. Filadelfia: Elsevier; 2013.24.Rajan Paul, Manoj Kulshrestha, S. Shanmugalingam, Dai Barr¹
24. Melanocytoma of Optic Disc: Clinical Manifestations, Imaging Characteristics and Follow Up. *American Journal of Medical Case Reports*. Vol. 3, No. 4, 2015, pp 113-116.
25. Gologorsky D. Clinical imaging and high-resolution ultrasonography in melanocytoma management. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 855–859
26. Apinyawasisuk S., McCannel T., Arnold A. C. Clinical and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Appearance of Optic Disc Melanocytoma: A New Classification and Differentiation from Pigmented Choroidal Lesions. *Ocul Oncol Pathol* 2017; 3:142-148
27. Font R.L., Chaqués Alepuz V. Melanocitoma gigante de la papila óptica complicado con siembra intraocular masiva. *Arch Soc Esp Oftalmol*. vol 86, nº 5, mayo 2011 :158-161
28. Saro F., Clua A., Esteva E., Carreras A., Adán A., Lerma E. Cytologic diagnosis of ocular melanocytoma. A case report. *Acta Cytol*. 2008;52(1):87-90.
29. Shields J.A., Shields C.L., Eagle R.C. Jr, et al. Central retinal vascular obstruction secondary to melanocytoma of the optic disc. *Arch. Ophthalmol*. 2001;119(1):129-133.
30. García-Arumí J., Salvador F., Corcostegui B., Mateo C. Neuroretinitis associated with melanocytoma of the optic disk. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 1994;14(2):173-176.
31. Mansour A.M., Zimmerman L., La Piana F.G., Beauchamp G.R. Clinicopathological findings in a growing optic nerve melanocytoma. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(6):410-415.
32. Wiznia R.A., Price J., Recovery of vision in association with a melanocytoma of the optic disk. *Am. J. Ophthalmol*. 1974;78(2):236-238
33. Gupta V., Gupta A., Dogra M.R., Pandav S.S. Progressive growth in melanocytoma of the optic nerve head. *Indian J Ophthalmol*.1995;43(4):198-200.

34. Singh S.R., Mehta A., Dogra M., Dogra M.R. Melanocytoma of the optic disc - Clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jul;67(7):1186. doi: 10.4103/ijo.IJO_61_19. Review.
35. Meyer D., Ge J., Blinder K.J., Sinard J., Xu S. Malignant transformation of an optic disk melanocytoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;127(6):710-714.
36. Singh A.D., Damato B.E., Peer J., Murphree, A.L., Perry J. Oncología Clínica oftálmica. Tumores de la úvea: Aspectos epidemiológicos. Editorial Elsevier. 2009; 35: 78-80.
37. Perucha J., Sánchez M.J., Martínez C. Grupo de Registros de cáncer de población españoles. Melanoma maligno de úvea en 11 registros de cáncer de población españoles. *Gac Sanit* 2006 (Espec Cong); 11: 149.
38. Ryan S.J., Hinton D.R., Schachat A.P. Retina. Epidemiología del melanoma uveal. Editorial Marbán. 2009;1(33): 621-626.
39. Bañuelos J. Tumores intraoculares. Edit. CERASA. Madrid.2002 :107-128
40. Encinas J.L. Tumores intraoculares. Edit. CERASA. Madrid.2002 :129-147.
41. Khan S., Finger P.T., et al. Clinical and pathologic characteristics of-biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study. *Archives of Ophthalmology.* 2012,130(1):57-64
42. N. Vicente, M.A. Saornil, C. García-Álvarez, A. Almaraz, P. Alonso Martínez, J.M. Frutos-Baraja y F. López-Lara. Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes. *Arch Soc Esp.* 2013; 88(11): 433-438.
43. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., Capocaccia R., Biggeri A., Crocetti E., et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.*2007;114:2309-15.
44. Singh, A.D., Kalyani, P. & Topham, A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 112, 1784-9 (2005).
45. Lederer D.E., Edelstein C. Choroidal melanoma: clinical presentation and differential diagnosis. *Can J Ophthalmol.* 2004 Jun;39(4):358-64.
46. Goh, A. et al. Orbital inflammation in a patient with extrascleral spread of choroidal malignant melanoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 29(2):97-99, April 2001.
47. Shields J.A. Materin M., Shields C.L., Eagle R.C. Jr., Adenoma of the retinal pigment epithelium simulating a juxtapapillary choroidal neovascular membrane. [Case Reports. Journal Article] *Archives of Ophthalmology.* 119(2):289-92, 2001 Feb.
48. COMS, Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study Report nº 6. *Am J Ophthalmol Jun Vol 125,* (6):745-766

49. Char D.H., Riley Bove R., Phillips T.L. Laser and proton radiation to reduce uveal melanoma-associated exudative retinal detachments. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 136, Issue 1, July 2003, Pages 180-182.
50. Melanoma uveal. Guía de Práctica Clínica de la SERV. Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2016:10-15.
51. Byrne S.F., Marsh M.J., Boldt H.C., Green R.L., Johnson R.N., Wilson D.J. Consistency of observations from echograms made centrally in the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS Report No. 13. *Ophthalmic Epidemiol.*2002; 9:11-27.
52. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Comparison of clinical, echographic, and histopathological measurements from eyes with medium-sized choroidal melanoma in the collaborative ocular melanoma study: COMS report no. 21. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1163-1171.
53. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, Boldt H.C., Byrne S.F., Gilson M.M., Finger P.T., Green R.L., Straatsma B.R., Simpson E.R., Hawkins B.S. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS report no. 29. *Ophthalmology* 2008;115:1390-1397.
54. Wang T., Yang C., Laio S., Ho T., Huang C., Lin C., Yang C., Chen M., Lin L. Characteristic ultrasonographic findings of choroidal tumors. *J Med Ultrasound* 2003;11:55-59.
55. Byrne S.F., Green R.L. *Ultrasound of the Eye and Orbit*. St. Louis, Missouri, 2002. 2nd edition.
56. Minning C.A. Jr, Davidorf F.H. Ossoining's angle of ultrasonic absorption and its role in the diagnosis of malignant melanoma. *Ann Ophthalmol* 1982;14:564-568.
57. Valverde S. *Tumores intraoculares*. Edit. CERASA. Madrid.2002:158-170.
58. Sobottka B, Kreissig I. Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. *Curr Op Ophthalmol* 1999;10:164-167.
59. Gómez-Ulla F., López-López F., Fernández M., Charlón P. "Autofluorescencia del fondo de ojo" En: Armaá Maresca F., Fonseca Sandomingo A., Encinas Martín J.L., García Arumí J., Gómez-Ulla F., Ruiz Moreno J.M., Vilaplana D. (eds.) *PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA MÁCULA*. LXXXVI. SEO. 2010:161-170.
60. Almeida A., Kaliki S. and Shields C.L. Autofluorescence of intraocular tumours. *Current Opinion* 2013;24(3):222-32.
61. Shields C.L., Pirondini C., Bianciotto C., Materin M.A., Harmon S.A., Shields J.A. Auto-fluorescence of choroidal nevus in 64 cases. *Retina*.2008; 28: 1035-43.

62. Herwig, M.C., C. Bergstrom, J.R. Wells, T. Holler and H.E. Grossniklaus. M2/M1 ratio of tumor associated macrophages and PPARgamma expression in uveal melanomas with class 1 and class 2 molecular profiles. *Exp Eye Res* 2013;107:52-58.
63. Al-Jamal, R.T. and T. Kivela. KI-67 immunopositivity in choroidal and ciliary body melanoma with respect to nucleolar diameter and other prognostic factors. *Curr Eye Res* 2006;31:57-67.
64. Kujala E., Damato B., Coupland S.E., et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 2013;31: 2825-31.
65. McLean I.W., Foster W.D., Zimmerman L.E., Gamel J.W. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983;96: 502-509.
66. Scholes A.G.M., Damato B.E., Nunn J., Hiscott J., Grieson, Field, J.K. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors or survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1008-11
67. Zimmerman L.E., MacLean I.W. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1979;87,741-760
68. Manhot W.A., Van Peperzeel H.A. Choroidal melanoma-enucleation or observation? A new Approach. *Arch Ophthalmol* 1980;98:71-77
69. Cajigal C. Tumores intraoculares. Edit. CERASA. Madrid. 2002:217-225.
70. Aaberg T.M. Jr, Bergstrom C.S., Hickner Z.J., Lynn M.J. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 741-6.
71. Mashayekhi A., Shields C.L., Rishi P., et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases. Importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology* 2015; 122:600-609.
72. Packer S., Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with clinical experience. *Ophthalmology* 1984,91:1700-1708
73. Earle J. and al. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol* 1987,105:763-764
74. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma III: Initial mortality findings. COMS report No. 10. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:969-982.
75. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) 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.

76. Shields C.L., Naseripour M., Cater J., et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002; 109:1838-1849.
77. Sánchez R.I. Tumores intraoculares. Edit. CERASA. Madrid. 2002:87-1036.