

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

19 | Melanoma Uveal

19 | Melanoma Uveal

'In examining disease, we gain wisdom about anatomy and physiology and biology. In examining the person with disease, we gain wisdom about life'

Oliver Sacks (1933-2015)

Coordinadores

María José Blanco Teijeiro

Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Universidad de Santiago de Compostela.

Antonio Piñeiro Ces

Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Universidad de Santiago de Compostela.

La validación de esta Guía ha sido realizada por los siguientes revisores externos:

Miguel N Burnier Jr

The Henry C Witelson Ocular Pathology Laboratory,
McGill University, Montreal, QC, Canadá

Sonia Callejo

Departamento de oftalmología, Universidad de McGill,
Quebec, Canadá

Carmen Capeans Tomé

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Universidad de Santiago de Compostela

José Luis Encinas Martín

Hospital Puerta de Hierro. Madrid
Universidad Autónoma de Madrid

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo 2016
Fecha próxima revisión: Marzo de 2020

Este documento debe ser citado como: Guía de "Melanoma Uveal. Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es

Copyright © 2016, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C 179-2016

ISBN: 978-84-608-6002-0

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Grupo de trabajo

Mónica Asencio Durán

Servicio de Oftalmología
Hospital La Paz. Madrid

Manuel Bande Rodríguez

Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Olivier Bergès

Fondation Rothschild. París

José María Caminal Mitjana

Hospital Universitario Bellvitge.
Centro Médico Teknon. Barcelona

Laura Distefano

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Javier Elizalde Montagut

Instituto Oftalmológico Barraquer. Barcelona

Francisco Espejo Arjona

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

María Isabel Fernández Rodríguez

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Santiago

Ciro García Alvarez

Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

José García Arumí

Instituto de Microcirugía Ocular (IMO)
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
Universidad Autónoma de Barcelona

Francisco Gómez-Ulla de Irazzábal

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Santiago
Universidad de Santiago de Compostela

Jorge Mataix Boronat

FISABIO Oftalmología Médica (FOM). Valencia

María Pardo Pérez

PI Grupo Obesidómica (IDIS). Laboratorios de Investigación del IDIS
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Universidad de Santiago de Compostela

Josep M Piulats Rodriguez

Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia.

Francisco Ruiz-Oliva Ruiz

Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

María Santiago Varela

Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

M^a Antonia Saornil Alvarez

Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Miguel Angel Zapata Victori

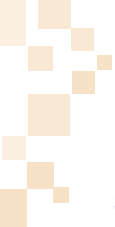
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Índice de contenidos



Objetivos de la Guía	5
Niveles de evidencia y grados de recomendación	6
Lista de Abreviaturas	7
Declaración de conflicto de interés de los participantes	9
Contenido	
1. Epidemiología y factores de riesgo	10
2. Biomarcadores pronóstico en el Melanoma Uveal (MU)	15
3. Estudio anátomo-patológico	24
4. Lesiones melanocíticas de pequeño tamaño de la úvea	31
5. Técnicas diagnósticas en lesiones melanocíticas uveales	45
5.1. Oftalmoscopia. Biomicroscopia de segmento anterior	45
5.2. Ecografía Ocular	48
5.3. Ecografía de muy alta frecuencia (EMAF)	55
5.4. Eco-Doppler Color	60
5.5. Angiografía fluoresceínica. Angiografía con verde de indocianina	63
5.6. Autofluorescencia	67
5.7. Tomografía de coherencia óptica	71
5.8. Tomografía computarizada y Resonancia Nuclear Magnética	76
6. Biopsia en Melanoma Uveal: diagnóstica y pronóstica	78
7. Tratamiento del Melanoma Uveal primario	85
7.1. Enucleación	85
7.2. Tratamiento conservador	88
7.2.1. Fotocoagulación. Terapia fotodinámica	88
7.2.2. Termoterapia transpupilar	89
7.2.3. Radioterapia	90
a. Braquiterapia	90
b. Partículas cargadas	98
c. Cirugía y radiación estereotácticas	99
d. Resección local	101
d.1 Resección ab externo	101
d.2 Endo-resección	105
7.3. Tratamiento de los melanomas de iris y cuerpo ciliar	108





8. Rastreo sistémico y seguimiento	114
9. Cirugía vítreo-retiniana en MU por complicaciones tras tratamiento conservador	118
9.1 Cirugía vítreo-retiniana en MU por complicaciones tras braquiterapia	118
9.2 Cirugía vítreo-retiniana en MU por complicaciones tras tratamiento quirúrgico	121
10. Tratamiento de la retinopatía de radiación. Terapia antiangiogénica	124
11. Tratamiento de la enfermedad sistémica	130
12. Anexos	136
12.1. Algoritmo de actuación para Melanoma Uveal	136
12.2. Indicaciones de tratamiento para Melanoma Uveal	137
12.3. Direcciones de páginas WEB para información sobre Melanoma Uveal	138
12.4. Estadía de Melanoma Uveal	139
12.5. Clasificación de MU según tamaño por el COMS	144



Objetivos de la Guía

El objetivo de esta Guía es optimizar la atención al paciente con Melanoma Uveal en su diagnóstico, pronóstico y tratamiento proporcionando recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible.

Las directrices aquí expuestas deberían ayudar a planificar la atención del paciente con Melanoma Uveal, proporcionar información sobre los posibles resultados clínicos, así como facilitar el asesoramiento del paciente y contribuir a la toma de decisiones informada.

Esta Guía sugiere líneas de actuación para las diferentes variantes clínicas, pero no pretende establecer criterios de obligado cumplimiento, ni limitar en modo alguno la libertad del profesional en la toma de decisiones para el tratamiento de determinados pacientes. Sin embargo, cuando la atención difiera significativamente de las directrices propuestas, debería ser justificable.

Cuando faltó la evidencia adecuada, el Grupo de trabajo ha llegado, en las cuestiones que ha sido posible, a un consenso de expertos.

Para conseguir establecer las directrices se ha realizado una amplia revisión de la literatura así como de Protocolos y Guías existentes de otras sociedades científicas y se han discutido las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad y su indicación más aceptada, de forma que las recomendaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas se basan en conocimientos científicos y niveles de evidencia.

Nuestro Grupo de Trabajo también ha revisado la evidencia actual para las siguientes cuestiones clave:

- Actuación ante lesiones coroides melanocíticas de pequeño tamaño (LCMPT)
- Indicaciones y objetivos de la biopsia pronóstica
- Uso y eficacia de las nuevas tecnologías como la citogenética/análisis molecular para el pronóstico del MU
- Uso y eficacia de las nuevas terapias y ensayos clínicos en el tratamiento de la enfermedad sistémica



Niveles de evidencia y Grados de recomendación



Los niveles de Evidencia y Grados de Recomendación mencionados en este texto se basan en los publicados por la US Agency for Health Research and Quality:

Nivel de evidencia 1:

1a: La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

1b: La evidencia proviene de al menos un ensayo controlado aleatorizado.

Nivel de evidencia 2:

2a: La evidencia proviene de al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

2b: La evidencia proviene de al menos un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.

Nivel de evidencia 3:

La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

Nivel de evidencia 4:

La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Grado de Recomendación:

A: Basada en un nivel de evidencia 1.
Extremadamente recomendable.

B: Basada en un nivel de evidencia 2.
Recomendación favorable.

C: Basada en un nivel de evidencia 3.
Recomendación favorable pero no concluyente.

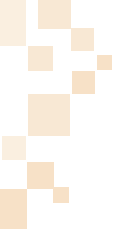
D: Basada en un nivel de evidencia 4.
Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.

Lista de abreviaturas



AF:	Autofluorescencia
AF-LOC:	Autofluorescencia de longitud de onda corta
AF-LOCIR:	Autofluorescencia de longitud de onda cercana al infrarrojo
AGF:	Angiografía fluoresceínica
AJCC:	<i>The American Joint Committee on Cancer</i>
ABS-OOTF:	American Brachytherapy Society Ophthalmic Oncology Task Force
AV:	Agudeza visual
AVI:	Angiografía con verde de indocianina
BAAF:	Biopsia-aspiración con aguja fina
BT:	Braquiterapia
COMS:	<i>Collaborative Ocular Melanoma Study</i>
DeCOG:	<i>Dermatologic Cooperative Oncology Group</i>
DMAE:	Degeneración macular asociada a la edad
DR:	Desprendimiento de retina
DRE:	Desprendimiento de retina exudativo
DRT:	Desprendimiento de retina traccional
DVP:	Desprendimiento del vítreo posterior
EDI-OCT:	<i>Enhanced Deep Image Optical Coherence Tomography</i>
EM:	Edema macular
EMAF:	Ecografía de muy alta frecuencia
EAF:	Ecografía de alta frecuencia
ECOG-PS:	Easter Cooperative Oncology Group- Performance Status
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPR:	Epitelio pigmentario de la retina
FDA:	<i>Food And Drug Administration</i>
FISH:	Hibridación in situ fluorescente (<i>fluorescent in situ hybridization</i>)
GEM:	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma
HAI:	<i>Hepatic arterial infusion</i>
H&E:	Tinción anatomopatológica hematoxilina-eosina
HV:	Hemorragia vítrea
IHP:	<i>Isolated hepatic perfusion</i>
GEP:	<i>Gene expression profiling</i>
Gk:	<i>Gamma Knife</i>
Gy:	Gray
IrMA:	<i>Intraretinal Microvascular Abnormality</i>
LCMPT:	Lesiones coroideas melanocíticas de pequeño tamaño
LF:	Lipofucsina





LINAC:	<i>Linear particle accelerator</i>
LSR:	Líquido subretiniano
MAPK:	Mitogen-Activated Protein Kinase
MC:	Melanoma de coroides
MLE:	Membrana limitante externa
MLI:	Membrana limitante interna
MLPA:	<i>Multiplex ligation dependent probe amplification</i>
MSA:	Análisis de microsatélites para cromosomas <i>(microsatellite analysis)</i>
MC:	Melanoma de coroides
MCC:	Melanoma de cuerpo ciliar
MI:	Melanoma de iris
MU:	Melanoma uveal
NO:	Nervio óptico
PC:	Partículas cargadas
PIO:	Presión intraocular
PLSU:	<i>Partial lamellar sclerouvectomy</i>
PN:	Pigmento naranja
RET:	Radiación estereotáctica
RMN:	Resonancia magnética nuclear
RR:	Retinopatía de radiación
SG:	Supervivencia global
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SNP:	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SS-OCT:	<i>Swept Source Optical Coherence Tomography</i>
SUMIT:	<i>Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma</i>
TC:	Tomografía computerizada
TF:	Terapia fotodinámica
TSFOM-UHH:	<i>To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints daily</i>
TTT:	Termoterapia transpupilar
VEGF-A:	Factor de crecimiento endotelial vascular A

Declaración de conflicto de interés de los participantes



Los autores de esta Guía de Práctica Clínica de Melanoma Uveal declaran no tener ningún interés comercial o económico en ninguno de los productos mencionados en el texto.



1. Epidemiología y factores de riesgo

El melanoma ocular representa el 5% del total de los melanomas. El 85% de los melanomas oculares se originan en la úvea, convirtiéndolo en el tumor intraocular primario maligno más frecuente en adultos; la localización más común es la coroides (80% del total), seguida del cuerpo ciliar (12%) e iris (8%). Es muy rara la afectación primaria orbitaria y conjuntival.

1.1. Epidemiología

1.1.1 La **Inciden**cia del melanoma uveal (MU), varía según la metodología empleada. En la Tabla 1.1 ⁽¹⁾, se refleja el autor, el período evaluado por orden cronológico, el país (Finlandia y EE.UU. con diferentes estudios), la ubicación del melanoma, el número de casos, los criterios empleados para tipificarlos (clínicos o histológicos) y la incidencia por millón de habitantes (global o específica por sexos) ⁽¹⁾.

En España, no hay datos publicados de incidencia global ni por comunidades autónomas. La incidencia estimada es de 4/1.000.000 habitantes y año (164 casos) según datos procedentes de 11 registros españoles de tumores ⁽²⁾.

La incidencia del MU oscila entre los 4,3 (a excepción de Japón; 0,3) y los

10,9 casos por millón de habitantes y año en función de las poblaciones estudiadas (Tabla 1.1).

En EE.UU., en un estudio reciente y fiable, basado en el programa SEER (Surveillance and Epidemiology and End Result) del Instituto Nacional de Salud, la incidencia global del MU fue de 4,3 casos por millón de habitantes y año, con una tasa más alta en varones (4,9) que en mujeres (3,7) ⁽³⁾. En Europa varía entre 5 - 7,4 casos por millón y año.

1.1.2 Sexo y edad

En todos los estudios hay una leve predominancia por el **sexo** masculino, salvo en Israel ⁽⁴⁾ y España: HCU Valladolid (51,2% mujeres ⁽⁵⁾) y Hospital de Bellvitge ⁽⁶⁾, donde se observa una tendencia muy discreta a ser más elevada en mujeres.

Se diagnostica generalmente en la sexta década de la vida, siendo la **edad** media de aparición alrededor de los 55 años en la mayor parte de las series, observándose una incidencia mayor con el aumento de la edad y alcanzando el pico máximo a los 70 años (24,4/millón, hombres; 17,8/millón, mujeres) ⁽¹⁾.



Tabla 1.1: Incidencia Nacional del Melanoma Uveal Publicada.

Autor	Período	País	Melanoma: ubicación	Nº	Criterios	Incidencia /millón		
						Hombre	Mujeres	
<i>Perucha</i>	2006	España	Uveal (Iris - C. Ciliar - Coroides)	164	Clínicos	4		
<i>Mork</i>	1953-1960	Noruega	Uveal Conjuntival y Párpado	220	Histológicos	9		
<i>Jensen</i>	1943-1952	Dinamarca	Uveal (Iris - C. Ciliar - Coroides)	305	Histológicos	7,4		
<i>Swerdlow</i>	1962-1977	Reino Unido	Uveal Conjuntival- Párpado	4284	Histológicos	7,2 H	5.7 M	
<i>Gislason</i>	1955-1979	Islandia	C. Ciliar y coroides	29	Clínicos	7 H	5 M	
<i>Raivio</i>	1953-1973	Finlandia	C. Ciliar y coroides	359	Histológicos	5,3		
<i>Teikari</i>	1973-1980	Finlandia	C. Ciliar y coroides	382	Clínicos	7,6		
<i>Vidal</i>	1992	Francia	Uveal (Iris - C. Ciliar - Coroides)	412	Clínicos	7		
<i>Bergman</i>	1960-1998	Suecia	Uveal (Iris - C. Ciliar - Coroides)	2997	Clínicos	9.4 H	8.8 M	
<i>Kaneko</i>	1977-1979	Japón	Uveal (Iris - C. Ciliar - Coroides)	82		0.3		
<i>Iscovich</i>	1961-1989	Israel	C. Ciliar y coroides	502	Clínicos	Judíos	5.7 H	5.7 M
						Otros	1.6 H	1.3 M
<i>Scotto</i>	1969-1971	EEUU	Uveal y conjuntival.	341	Clínicos	5.6		
<i>Strickland</i>	1950-1974	EEUU	Uveal y conjuntival.			9 H	8 M	
<i>Singh</i>	1973-1997	EEUU	Uveal (Iris - C. Ciliar - Coroides)	2493	Clínicos	4.9 H	3.7 M	
<i>Kriker</i>	1996-1998	Australia	Coroides	539	Clínicos	11 H	7.8 M	



1.1.3 Estabilidad temporal

La incidencia del MU se ha mantenido estable en las últimas décadas, a diferencia del incremento que ha experimentado el melanoma cutáneo y de conjuntiva.

1.2 Factores de riesgo ^(1,7,8)

1.2.1 Factores relacionados con el PACIENTE

a. La raza es el factor más significativo, al observar que el MU es 150 veces más frecuente en la raza blanca que en la raza negra. También se evidencia una menor incidencia entre los hispanos y los asiáticos que en la raza blanca.

b. La latitud geográfica se correlaciona con la pigmentación de la piel en población nativa, lo que explicaría por qué la incidencia es mayor en países más alejados del ecuador, con poblaciones de menor pigmentación. Se ha descrito un aumento de la incidencia de melanoma del 8% cada 10° de latitud en el hemisferio norte ^(9,10,11).

c. Color de la piel y de los ojos: Se consideran la piel clara, el pelo rubio y los ojos claros como factores de riesgo para el desarrollo de MU. El iris es la única parte de la úvea, situada por delante del cristalino que es un filtro ultravioleta efectivo.

Singh *et al.* en 2003 ⁽³⁾ buscaron la relación entre iris claros, exposición solar y aparición de melanoma sin llegar a una conclusión clara al respecto.

En las series nórdicas y estadounidenses, el iris azul es el color más prevalente. Sin embargo, en la población espa-

ñola se ha observado que la incidencia era mayor en iris más oscuros (verde-avellana, 41,2%; marrón, 34%) que en claros (azul-gris), probablemente porque la distribución del color de los ojos es distinta, con un porcentaje de ojos oscuros más elevado ^(5,9).

d. Nevus coroideo preexistente: La mayoría de los MU proceden de nevus ya existentes, estimándose que la tasa de transformación de nevus a MU es aproximadamente de 1/ cada 8.500 ⁽¹⁴⁾.

e. Predisposición genética:

Aunque se han descrito en la bibliografía varios casos de MU en parientes consanguíneos, la mayoría de los casos son esporádicos, sin antecedentes familiares conocidos de la enfermedad.

Entre los casos raros de predisposición genética estarían:

- **MU familiar:** La afectación a través de muchas generaciones, típica de la herencia autosómica dominante es rara. Se considera un factor de riesgo porque da lugar al 0,6 de todos los MU.
- **MU en el joven:** Aproximadamente el 1% de todos los tumores uveales se dan en menores de 20 años. Pueden asociarse con melanocitosis ocular u oculodérmica o lunares cutáneos atípicos.
- **MU bilateral:** Es muy poco frecuente (1 caso cada 18 años en EE.UU.) y por ello no se ha podido relacionar con predisposición genética a padecer otros tumores. Debe diferenciarse de las proliferaciones melanocíticas paraneoplásicas, como la proliferación melanocítica uveal difusa benigna.



- **MU primario multifocal**

f. Asociaciones fenotípicas:

- **Melanocitosis ocular (*melanosis oculi*) y oculodérmica (nevus de Ota).**

Normalmente son congénitos y unilaterales. En la melanocitosis **ocular** presentan hiperpigmentación de la episclerótica y de la úvea y en la **oculodérmica** además de lo anterior, de la piel periorcular, la órbita y las meninges. Uno de cada 400 pacientes con **nevus de Ota**, desarrollan MU; y aproximadamente un 3% de los pacientes con MU sufren esta enfermedad ^(15,16).

- **Síndrome del nevus displásico familiar y melanoma.**

Se define como la concurrencia de más de 50 nevus cutáneos y presencia de melanomas cutáneos en familiares de 1º ó 2º orden. En el MU, se ha observado que la incidencia de este síndrome es mucho mayor que en la población general. Sin embargo no se ha encontrado una mayor incidencia de MU en las series de pacientes afectados de esta entidad.

Por otro lado, la mutación en el gen CDKN2A que aparece en el 50% de los pacientes afectados del síndrome del nevus displásico familiar, no se ha encontrado en los pacientes afectados de MU.

1.2.2 Factores AMBIENTALES.

a. Exposición a luz solar: Se han realizado diversos estudios que han resultado contradictorios. En líneas generales se ha observado una correlación positiva entre la exposición a la luz solar y el desarrollo de MU, pero que no alcanza la significación estadística a diferencia de lo que ocurre con el melanoma cutáneo. En los escasos estudios realizados para evaluar el efecto de la **luz ultravioleta**, tampoco se encuentra significación estadística.

b. Profesión: No hay indicios significativos de que la exposición laboral a la luz solar o ultravioleta u otros agentes en algunas profesiones o industrias (agricultores, secretarías, maestros, químicos,...) incremente la incidencia de MU.



Bibliografía

1. Singh A.D., Damato B.E., Pe'er J., Murphree A.L., Perry J. Oncología Clínica oftálmica. Tumores de la úvea: Aspectos epidemiológicos. Editorial Elsevier. 2009; 35: 78-80.
2. 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.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110 (5): 956-61.
4. Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *The Israel Medical Association Journal/ IMAJ*. 2009; 11: 280-5.
5. 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.
6. Graell X, Caminal JM, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pujol O, et al. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival. *Arch Soc Esp*. 2007; 82: 343-7.
7. Alonso Martínez Pilar. Estudio de la supervivencia en pacientes con melanoma uveal de una unidad referencial de tumores intraoculares. Epidemiología. Factores de riesgo. Tesis doctoral. Universidad de Valladolid. 2013.
8. Ryan S.J., Hinton D.R., Schachat A.P. Retina. Epidemiología del melanoma uveal. Editorial Marbán. 2009; 1(33): 621-626.
9. 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.
10. Yu G-P, Hu D-N, McCormick S. Latitude and incidence of ocular melanoma. *Photochem Photobiol*. 2006;83:985.
11. Relethford JH. Hemispheric difference in human skin color. *Am J Phys Anthropol*. 1997;104:449-57.
12. Muiños Díaz Y, Saornil M, Almaraz A, Muñoz-Moreno MF, García C, Sanz R. Iris color: validation of a new classification and distribution in a Spanish population-based sample. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19: 686-9.
13. Yanoff, M. & Zimmerman, L. E. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer* 20, 493-507 (1967).
14. Singh, A. D., Kalyani, P. & Topham, A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 112, 1784-9 (2005).
15. López-Caballero C, Saornil-Alvarez MA, Blanco-Mateos G, Frutos-Baraja JM, López-Lara F, González-Sansegundo C. [Choroidal melanoma in ocular melanosis]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 78, 99-102 (2003).
16. Carreño E, Saornil MA, Garcia-Alvarez C, Lopez-Lara F, De Frutos-Baraja JM, Almaraz A.. Prevalence of ocular and oculodermal melanocytosis in Spanish population with uveal melanoma. *Eye (London, England)* 26, 159-62 (2012).



2. Biomarcadores pronóstico en el Melanoma Uveal (MU)

En comparación con otros tipos tumorales, el MU ha sido tradicionalmente un tumor cuyo estudio a nivel molecular se ha visto muy limitado debido a su relativa baja incidencia, y difícil acceso. Sin embargo, se han hecho grandes esfuerzos y avances en las últimas décadas que han permitido conocer factores moleculares implicados en el desarrollo y progresión del MU, identificar qué tumores tienen riesgo de metastatizar, vías de señalización implicadas y posibles dianas terapéuticas que podrían ser objeto de terapias sistémicas ⁽¹⁾. Así, en la actualidad ya se conocen algunos de los eventos genéticos tempranos que causan la alteración del ciclo celular y el control apoptótico de los melanocitos uveales así como aquellos que llevan a la transformación maligna y el desarrollo de metástasis ⁽²⁾.

Los avances realizados hasta la fecha indican que varias alteraciones genéticas y epigenéticas ocurren a lo largo de la transición melanoblasto-melanocito-nevus-melanoma uveal que llevan a la transformación maligna y a su diseminación metastásica. Todavía no está claro si células de melanoma iniciadoras o células madre cancerosas encontradas recientemente en líneas celulares de MU ⁽³⁾, proceden directamente de progenitores melanocíticos oculares o de melanocitos más maduros que se han de-diferenciado. Estudios de expresión

génica recientes sugieren este último supuesto durante el desarrollo del MU ^(4,5). Tampoco está claro si el estadio de nevus es un prerrequisito para el desarrollo del MU; se estimó que menos de 1 en 8000 nevus se transforman para dar lugar a MU ⁽⁶⁾. Así, es excepcionalmente raro encontrar a nivel histológico restos de un nevus adyacente al tumor o en el propio MC ⁽²⁾.

A pesar del gran desconocimiento inicial sobre el desarrollo del MU, varios grupos han demostrado a través de diferentes metodologías incluida la proteómica, que la mayoría de los factores distintivos del cáncer se pueden aplicar a la patogénesis del MU ⁽⁷⁻¹²⁾. Así, los eventos genéticos y epigenéticos como las mutaciones o amplificaciones de proto-oncogenes, mutaciones neutralizantes o deleciones de genes supresores tumorales y aberraciones cromosómicas implicados en el desarrollo del MU y su diseminación permiten a los melanocitos malignos uveales proliferar y sobrevivir de manera autónoma ⁽⁴⁾ (Tabla 2.1).

Cabe destacar las mutaciones en el supresor de tumor BAP1 asociadas con el desarrollo de metástasis, y en las subunidades alfa de las proteínas G asociadas a receptor, los GPCR GNAQ y GNA11 que son muy frecuentes en los melanomas uveales (>80%). El hecho de que las alteraciones en GNAQ/11 se

Tabla 2.1. Alteraciones genéticas y epigenéticas descritas en Melanoma Uveal. Adaptada de *Clinical Ophthalmic Oncology-Uveal Tumors* por Damato y Singh; Springer Ed.

Proto-oncogenes implicados	Mecanismo	Cromosoma	Frecuencia (%)
NRAS	Mutación	1p13	Rara
BRAF	Mutación	7q34	Rara
NSB1	Amplificación	8q21	50
MYC	Amplificación	8q24	43
DDEF1 (ASAP1)	Amplificación	8q24	50
GNAQ/GNA11	Mutación	9p21	>80
CCND1	Amplificación	11q13	65
MDM2	Amplificación	12q15	65
BCL-2	Amplificación	18q21	>95
Genes supresores de tumores			
LZTS1	Delección	1p13	-
CDKN2A-esporadico	Delección/mutación	9p21	Rara
CDKN2A-familiar	Delección/mutación	9p21	Rara
PTEN	Delección/mutación	10q23	15
BAP1	Mutación inactivante	3p21	0-84
Alteraciones epigenéticas			
CDKN2A	Hipermetilación	9p21	4–33
RASSF1	Hipermetilación	3p21.3	13–70
hTERT	Hipermetilación		52
Alteraciones de MicroRNA			
let-7b	Sobre-expresión	-	ND
miR18a	Sobre-expresión	-	ND
miR-199	Sobre-expresión	-	ND
miR495	Sobre-expresión	-	ND
miR549	Sobre-expresión	-	ND

encuentren también en nevus benignos, melanomas de todos los estadios e incluso en metástasis sugiere que este tipo de alteración es un evento muy temprano o iniciador en el desarrollo del tumor.

En concreto las características citogenéticas y moleculares de las células tumorales han demostrado tener un gran valor pronóstico en el MU en muestras obtenidas tras biopsia-aspiración con aguja fina (BAAF), en tejido parafinado post-enucleación y en tumor resecado. La anomalía más notable en el MU es la pérdida total o parcial del cromosoma

Tabla 2.2. Frecuencia de las anomalías cromosómicas más comunes en el Melanoma Uveal. Adaptado de *Clinical Ophthalmic Oncology-Uveal Tumors* por Damato y Singh; Springer Ed.

Cromosoma	Frecuencia
pérdida 1p	28–34%
ganancia 1q	24%
pérdida 3	50–61%
ganancia 6p	28–54%
pérdida 6q	35–37%
pérdida 8p	17–28%
ganancia 8q	36–63%



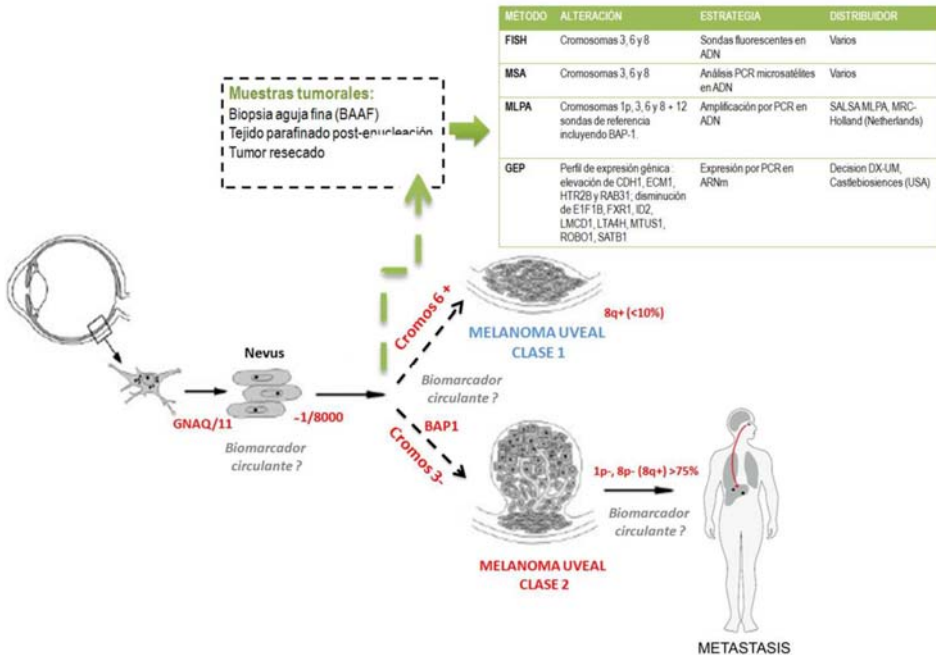
3. Otras anomalías genéticas comunes incluyen la pérdida del 1p, 6q y 9p así como la ganancia del 1q, 6p y 8q (2,13,14) (Tabla 2.2). Estas alteraciones cromosómicas son clínicamente importantes en el MU primario por su correlación con el riesgo de muerte por metástasis. La pérdida del cromosoma 3 se asocia con una reducción de la probabilidad de supervivencia a 5 años de aproximadamente del 100% al 50% (15-26). A su vez, la ganancia del cromosoma 8 y la pérdida del 1 se correlacionan significativamente con una peor supervivencia (17,27,28). Ambos, pérdida de cromosoma 3 y polisomía del 8q están también asociados con otros factores de peor pronóstico como un aumento del diámetro basal del tumor, afectación del cuerpo ciliar, presencia de células tipo epitelial, alto número de figuras mitóticas y

presencia de bucles de tejido conectivo (17,27,29). Al contrario, ganancias en el cromosoma 6p parecen correlacionarse con un mejor pronóstico, lo que sugiere que esta aberración debe tener funcionalmente un efecto protector (17,27,30).

Algunas de estas alteraciones genéticas se cree que ocurren en estadios tempranos, y otras en más tardíos antes de la diseminación hematogena. Se ha propuesto que esta vía de alteraciones genéticas se bifurca en el estadio temprano dando lugar a dos patrones genéticos divergentes y a dos tipos de tumores de MU (Figura 2.1):

- **Tumores de clase 1:** Caracterizados por la disomía 3 con ganancia del cromosoma 6p y 8q con **bajo riesgo** de transformación maligna.

Figura 2.1 Clasificación molecular del Melanoma Uveal. FISH: *Fluorescent In Situ Hybridization*; MSA: *MicroSatellite Analysis*; MLPA: *Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*; GEP: *GeExpression Profiling*; PCR: *Polymerase Chain Reaction*.



- **Tumores de clase 2:** Caracterizados por la monosomía del cromosoma 3, pérdida de 1p y 8p, ganancia de 8q y **alto riesgo** de metástasis.

Durante los últimos años se han desarrollado diferentes métodos para la determinación de alteraciones genéticas en el MU. Las técnicas más usadas son la hibridación *in situ* fluorescente conocida como FISH de su abreviatura en inglés⁽³¹⁾, amplificación dependiente de sondas múltiples para la determinación de cambios en los cromosomas 1, 3, 6 y 8 (MLPA: *multiplex ligation dependent probe amplification*)⁽³²⁾, análisis de microsatélites para cromosomas 3,6 y 8 (MSA)⁽³³⁾, *array/matriz* de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP: *single nucleotide polymorphism*)⁽¹⁸⁾ y perfil de expresión génica basado en un ensayo de PCR de 12 genes (GEP: *gene expression profiling*)⁽²³⁾. Esta última técnica es capaz de dividir los MU según la huella de expresión del ARN mensajero en clase 1A con muy bajo riesgo (riesgo del 2% a los 5 años), clase 1B con bajo riesgo (riesgo del 21% a los 5 años) y clase 2 con riesgo alto (72% a los 5 años)^(23,34). Recientemente se ha descrito que los tumores de mayor riesgo clasificados como de tipo 2 están fuertemente asociados con mutaciones que inactivan la proteína BAP1 que se localiza en el 3p21⁽³⁵⁾.

El test basado en el perfil de expresión génica (GEP) ha sido patentado y comercializado para su uso en la práctica clínica (DecisionDx-UM; www.castlebiosciences.com/test_UM.html) y en la actualidad se usa en la mayoría de las unidades de oncología ocular en Norte América⁽³⁶⁾. Por otro lado, el test de sondas mutliplex, MLPA, comercializado como SALSA MLPA (MRC-Holland;

<http://www.mlpa.com>) ha mostrado una gran utilidad en el pronóstico del MU junto con otros factores diagnóstico^(27,32,37). Así permite determinar un riesgo de mortalidad a los 10 años del 0% en aquellos tumores que no presentan monosomía del cromosoma 3, un 55% en aquellos casos con pérdida del cromosoma 3 pero sin ganancia del cromosoma 8q, y de un 71% en pacientes con monosomía del 3 y ganancia del 8q. En este último caso, aquellos con citomorfología epitelial, arcos de vasos cerrados y un alto número de figuras mitóticas se correlacionaron con una supervivencia baja así como la falta de ganancia del cromosoma 6p⁽²⁷⁾.

Evidencias bibliográficas

Un estudio prospectivo colaborativo reciente valida el test GEP indicando que mejora significativamente la precisión en el pronóstico comparado con la clasificación clínica Tumor-Node-Metastasis (TNM) y con el estado del cromosoma 3; de hecho afirma que el estudio del cromosoma 3 no provee información pronóstica⁽²³⁾. Por otro lado, el uso del test de MLPA también se ha justificado en la bibliografía describiendo su utilidad para el pronóstico del MU en la rutina clínica sobre todo si tienen en cuenta también otros factores clínicos e histológicos^(27,32,37).

El uso de la biopsia de aguja fina para el pronóstico del MU asume que la muestra de tejido extraída representa a la totalidad del tumor. Sin embargo, existen dudas sobre este procedimiento debido a la potencial heterogeneidad tumoral ya que análisis de FISH en tumores parafinados han mostrado heterogeneidad de la monosomía 3

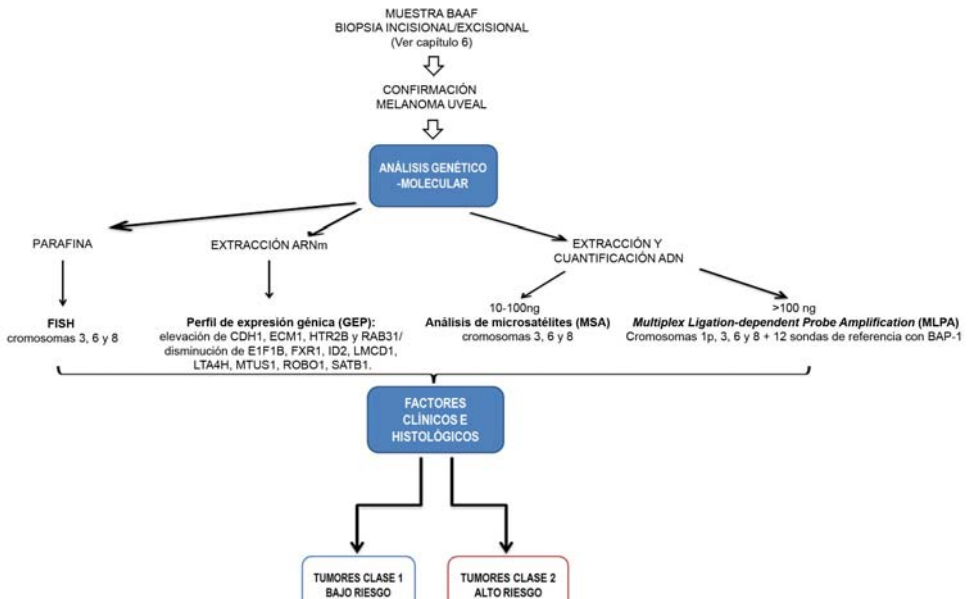


(38–41). Sin embargo, estudios realizados con MLPA en ojos enucleados y fijados en parafina mostraron que en la mayoría de los MU, a pesar de existir variaciones en los resultados de algunos de los locus individuales analizados, el estado citogenético del cromosoma 3 se encontraba estable a lo largo del tumor (42). Datos preliminares también han mostrado una buena correlación entre los resultados obtenidos con MLPA y MSA en biopsias intraoculares de MU que fueron posteriormente enucleados y re-examinados con estas mismas técnicas (43); aunque existen casos poco frecuentes que indican lo contrario (44).

pronóstico son válidos para estratificar los pacientes de MU en bajo y alto riesgo sin necesidad de ningún otro factor pronóstico, en general se recomienda que la interpretación de los resultados citogenéticos y moleculares se tenga también en consideración datos clínicos y el historial así como las características histomorfológicas del tumor a examen (45, 46). Los resultados de disomía 3 o la clasificación del tumor como de clase 1 deben ser interpretados con cautela si la muestra no fue examinada también para contenido o tipo celular (2). En la Figura 2.2 se muestra un ejemplo de protocolo para el análisis molecular de muestras de MU.

Aunque los promotores del análisis GEP aseguran que los resultados del kit de

Figura 2.2 Protocolo con el procesamiento de muestra para el análisis molecular del MU. Adaptado de *Identification of biomarkers of metastatic disease in uveal melanoma using proteomics analyses*; Tesis doctoral M. Angi, University of Liverpool. BAF: *Biopsia de Aguja Fina*; BSS: *Balance Salt Solution*; MSA: *MicroSatellite Analysis*; MLPA: *Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*; GEP: *Gene Expression Profiling*.



Perspectivas futuras

Los esfuerzos de investigación actuales se deben centrar ahora en la identificación de biomarcadores más sensibles, específicos y menos invasivos ⁽⁴⁷⁾. Durante los últimos años se han propuesto algunos marcadores serológicos asociados a un peor pronóstico en el MU y a los melanomas de alto riesgo como MIA-1 ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾; S-100B ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, osteopontin ^(50,53); TPS ⁽⁵⁰⁾; GDF-15 ⁽⁵⁴⁾; B2-microglobulin ⁽⁵⁵⁾; oncoproteína DJ-1 ⁽⁵⁶⁾; la forma soluble de PMEL/ME20-S ⁽⁵⁷⁾ y ADN libre circulante ⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, estos biomarcadores circulantes están todavía en fases muy tempranas de la investigación para poder ser utilizados en el manejo clínico.

Conclusiones/recomendaciones

- Los factores pronósticos del MU son multifactoriales e incluyen características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.
- Existen diferentes técnicas citogenéticas y moleculares para identificar los cambios genéticos en el MU pero los datos comparativos son insuficientes. No existe evidencia para asegurar que una técnica sea superior a otra. Se demostró que FISH no es tan sensible para mostrar pérdida del cromosoma 3 como MLPA y GPA. Entre MLPA y GPA, no se demostró que una es superior a otra. Hay pocas publicaciones que las comparan. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.
- Actualmente se están investigando nuevos biomarcadores serológicos pero todavía no existe una aplicación clínica. **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B.

Bibliografía



1. Patel SP. Latest developments in the biology and management of uveal melanoma. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 509–16.
2. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond)* 2013; 27: 230–42.
3. Kalirai H, Damato BE, Coupland SE. Uveal melanoma cell lines contain stem-like cells that self-renew, produce differentiated progeny, and survive chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8458–66.
4. An J, Wan H, Zhou X, Hu D-N, Wang L, Hao L *et al.* A comparative transcriptomic analysis of uveal melanoma and normal uveal melanocyte. *PLoS One* 2011; 6: e16516.
5. Onken MD, Ehlers JP, Worley LA, Makita J, Yokota Y, Harbour JW. Functional gene expression analysis uncovers phenotypic switch in aggressive uveal melanomas. *Cancer Res* 2006; 66: 4602–9.
6. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112: 1784–9.
7. Pardo M, Dwek R a, Zitzmann N. Proteomics in uveal melanoma research: opportunities and challenges in biomarker discovery. *Expert Rev Proteomics* 2007; 4: 273–86.
8. Pardo M, García Á, Thomas B. Proteome analysis of a human uveal melanoma primary cell culture by 2 DE and MS. *Proteomics* 2005; 5: 4980–93.
9. Pardo M, Pineiro A. Abnormal cell cycle regulation in primary human uveal melanoma cultures. *J Cell Biochem* 2004; 93: 708–20.
10. Pardo M, García Á, Antrobus R. Biomarker discovery from uveal melanoma secretomes: identification of gp100 and cathepsin D in patient serum. *J Proteome Res* 2007; 6: 2802 – 11.
11. Pardo M, García A, Thomas B, Piñeiro A, Akoulitchev A, Dwek R a *et al.* The characterization of the invasion phenotype of uveal melanoma tumour cells shows the presence of MUC18 and HMG-1 metastasis markers and leads to the identification of DJ-1 as a potential serum biomarker. *Int J Cancer* 2006; 119: 1014–22.
12. Gill HS, Char DH. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol* 2012; 47: 246–53.
13. Couturier J, Saule S. Genetic determinants of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012; 49: 150–65.
14. Shields CL. The hunt for the secrets of uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36: 277–80.
15. Prescher G, Bornfeld N, Horsthemke B, Becher R. Chromosomal aberrations defining uveal melanoma of poor prognosis. *Lancet (London, England)* 1992; 339: 691–2.
16. Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Two subclones in a case of uveal melanoma. Relevance of monosomy 3 and multiplication of chromosome 8q. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 77: 144–6.
17. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I *et al.* Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007; 114: 1925–31.
18. Onken MD, Worley LA, Person E, Char DH, Bowcock AM, Harbour JW. Loss of heterozygosity of chromosome 3 detected with single nucleotide polymorphisms is superior to monosomy 3 for predicting metastasis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2923–7.
19. Shields CL, Ganguly A, Materin MA, Teixeira L, Mashayekhi A, Swanson LA *et al.* Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 43–52; discussion 52–3.



20. Young TA, Burgess BL, Rao NP, Gorin MB, Straatsma BR. High-density genome array is superior to fluorescence in-situ hybridization analysis of monosomy 3 in choroidal melanoma fine needle aspiration biopsy. *Mol Vis* 2007; 13: 2328–33.
21. Young TA, Rao NP, Glasgow BJ, Moral JN, Straatsma BR. Fluorescent in situ hybridization for monosomy 3 via 30-gauge fine-needle aspiration biopsy of choroidal melanoma in vivo. *Ophthalmology* 2007; 114: 142–6.
22. Damato B, Coupland SE. Genomic typing of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 2009; 127: 113–4; author reply 114–5.
23. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E *et al.* Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012; 119: 1596–603.
24. Singh AD, Aronow ME, Sun Y, Bebek G, Saunthararajah Y, Schoenfield LR *et al.* Chromosome 3 status in uveal melanoma: a comparison of fluorescence in situ hybridization and single-nucleotide polymorphism array. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3331–9.
25. Thomas S, Pütter C, Weber S, Bornfeld N, Lohmann DR, Zeschnigk M. Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma: a long-term follow-up study. *Br J Cancer* 2012; 106: 1171–6.
26. van den Bosch T, van Beek JGM, Vaarwater J, Verdijk RM, Naus NC, Paridaens D *et al.* Higher percentage of FISH-determined monosomy 3 and 8q amplification in uveal melanoma cells relate to poor patient prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 2668–74.
27. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6083–92.
28. Sisley K, Rennie IG, Cottam DW, Potter AM, Potter CW, Rees RC. Cytogenetic findings in six posterior uveal melanomas: involvement of chromosomes 3, 6, and 8. *Genes Chromosomes Cancer* 1990; 2: 205–9.
29. Scholes AGM, Damato BE, Nunn J, Hiscott P, Grierson I, Field JK. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1008–11.
30. White VA, Chambers JD, Courtright PD, Chang WY, Horsman DE. Correlation of cytogenetic abnormalities with the outcome of patients with uveal melanoma. *Cancer* 1998; 83: 354–9.
31. Aronow M, Sun Y, Saunthararajah Y, Biscotti C, Tubbs R, Triozzi P *et al.* Monosomy 3 by FISH in uveal melanoma: variability in techniques and results. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 463–73.
32. Damato B, Dopierala J, Klaasen A, van Dijk M, Sibbring J, Coupland SE. Multiplex ligation-dependent probe amplification of uveal melanoma: correlation with metastatic death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3048–55.
33. Tschentscher F, Prescher G, Zeschnigk M, Horsthemke B, Lohmann DR. Identification of chromosomes 3, 6, and 8 aberrations in uveal melanoma by microsatellite analysis in comparison to comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 122: 13–7.
34. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn* 2010; 12: 461–8.
35. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA *et al.* Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330: 1410–3.
36. Harbour JW. A prognostic test to predict the risk of metastasis in uveal melanoma based on a 15-gene expression profile. *Methods Mol Biol* 2014; 1102: 427–40.
37. Vaarwater J, van den Bosch T, Mensink HW, van Kempen C, Verdijk RM, Naus NC *et al.* Multiplex ligation-dependent probe amplification equals fluorescence in-situ hybridization for the identification of patients at risk for metastatic disease in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2012; 22: 30–7.
38. Sandinha T, Farquharson M, McKay I, Roberts F. Correlation of heterogeneity for chromosome 3 copy number with cell type in choroidal melanoma of mixed-cell type. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5177–80.



39. Maat W, Jordanova ES, van Zelderen-Bhola SL, Barthen ER, Wessels HW, Schali-Delfos NE *et al.* The heterogeneous distribution of monosomy 3 in uveal melanomas: implications for prognostication based on fine-needle aspiration biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 91–6.
40. Mensink HW, Vaarwater J, Kiliç E, Naus NC, Mooy N, Luyten G *et al.* Chromosome 3 intratumor heterogeneity in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 500–4.
41. Schoenfield L, Pettay J, Tubbs RR, Singh AD. Variation of monosomy 3 status within uveal melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1219–22.
42. Dopierala J, Damato BE, Lake SL, Taktak AFG, Coupland SE. Genetic heterogeneity in uveal melanoma assessed by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4898–905.
43. Coupland SE, Kalirai H, Ho V, Thornton S, Damato BE, Heimann H. Concordant chromosome 3 results in paired choroidal melanoma biopsies and subsequent tumour resection specimens. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1444–50.
44. Callejo SA, Dopierala J, Coupland SE, Damato B. Sudden growth of a choroidal melanoma and multiplex ligation-dependent probe amplification findings suggesting late transformation to monosomy 3 type. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 2011; 129: 958–60.
45. Klufas MA, Itty S, McCannel CA, Glasgow BJ, Moreno C, McCannel TA. Variable Results for Uveal Melanoma-Specific Gene Expression Profile Prognostic Test in Choroidal Metastasis. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 1073–6.
46. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J *et al.* Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2404–12. <http://melanomafocus.com/>
47. Triozzi PL, Singh AD. Blood biomarkers for uveal melanoma. *Future Oncol* 2012; 8: 205–15.
48. Schaller UC, Bosserhoff A-K, Neubauer AS, Buettner R, Kampik A, Mueller AJ. Melanoma inhibitory activity: a novel serum marker for uveal melanoma. *Melanoma Res* 2002; 12: 593–9.
49. Reiniger IW, Schaller UC, Haritoglou C, Hein R, Bosserhoff AK, Kampik A *et al.* 'Melanoma inhibitory activity' (MIA): a promising serological tumour marker in metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1161–6.
50. Barak V, Frenkel S, Kalickman I, Maniotis AJ, Folberg R, Pe'er J. Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Anticancer Res* 2007; 27: 1897–900.
51. Missotten GS, Korse CM, van Dehn C, Linders TC, Keunen JE, Jager MJ *et al.* S-100B protein and melanoma inhibitory activity protein in uveal melanoma screening. A comparison with liver function tests. *Tumour Biol* 2007; 28: 63–9.
52. Missotten GS, Beijnen JH, Keunen JE, Bonfrer JM. Proteomics in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2003; 13: 627–9.
53. Kadkol SS, Lin AY, Barak V, Kalickman I, Leach L, Valyi-Nagy K *et al.* Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 802–6.
54. Suesskind D, Schatz A, Schnichels S, Coupland SE, Lake SL, Wissinger B *et al.* GDF-15: a novel serum marker for metastases in uveal melanoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 887–95.
55. Triozzi PL, Elson P, Aldrich W, Achberger S, Tubbs R, Biscotti C V *et al.* Elevated blood -2 microglobulin is associated with tumor monosomy-3 in patients with primary uveal melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23: 1–7.
56. Bande MF, Santiago M, Blanco MJ, Mera P, Capeans C, Rodríguez-Alvarez MX *et al.* Serum DJ-1/PARK 7 is a potential biomarker of choroidal nevi transformation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 62–7.
57. Bande MF, Mera P, Mar J, Blanco J, Capeans C, Pi A. ME20-S as a Potential Biomarker for the Evaluation of Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:7007-11.
58. Metz CH, Scheulen M, Bornfeld N, Lohmann D, Zeschnigk M. Ultradeep sequencing detects GNAQ and GNA11 mutations in cell-free DNA from plasma of patients with uveal melanoma. *Cancer Med* 2013; 2: 208–15.





3. Estudio anátomo-patológico

El estudio anátomo-patológico de los ojos enucleados por MU en las últimas décadas del siglo XX jugó un papel muy importante en el conocimiento de esta neoplasia y sobre todo en la determinación de factores pronósticos (1-3). Pero las técnicas para evaluar el pronóstico de un paciente con MU han evolucionado y, además de factores histopatológicos, se han añadido factores citogenéticos, por lo que puede estar indicada la realización de una biopsia en pacientes sometidos a tratamiento conservador, que le permita participar en futuros ensayos clínicos de terapias adyuvantes que ayuden a mejorar su supervivencia (4-8).

3.1 Tipos de especímenes

Los tipos de especímenes que pueden estudiarse procedentes de pacientes con diagnóstico de MU son:

- Resecciones locales
- Endo-resecciones
- Enucleaciones
- Exenteraciones
- Biopsias

3.2 Objetivos del estudio anátomo-patológico

Los objetivos del estudio anátomo-patológico son:

- Confirmar el diagnóstico y estadiar la enfermedad
- Proporcionar información pronóstica
- Colaborar en la selección de pacientes que puedan ser incluidos en futuros ensayos clínicos de terapias adyuvantes
- Proporcionar datos en los registros de cáncer para investigación

3.3 Confirmación del Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se realiza por las características morfológicas celulares y se puede corroborar por inmunohistoquímica. Las células melanocíticas, y por lo tanto las que componen los melanomas, expresan las proteínas *S100*, *HMB45* y *Melan A* siendo útiles en el diagnóstico diferencial de tumores indiferenciados para identificar su origen (9,10).

3.4 Factores Pronósticos Histopatológicos

3.4.1 Tamaño, localización e invasión de cuerpo ciliar

El tamaño del melanoma, la localización (iris, cuerpo ciliar, coroides) e invasión del cuerpo ciliar son importantes factores pronósticos que se deben tener en cuenta tanto en el estudio macroscópico como en el microscópico a bajo aumento. Se deben registrar las medidas de la base y la altura del tumor y el grado de afectación del cuerpo ciliar, así como la forma nodular, en champiñón o infiltrativa difusa (Figuras 3.1 y 3.2).

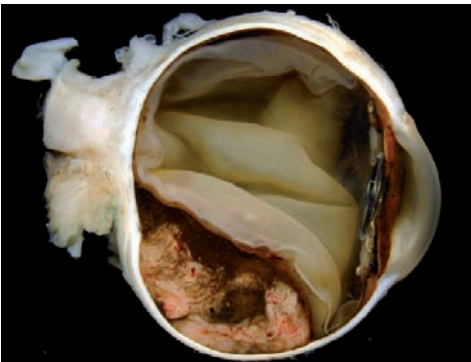


Figura 3.1. Estudio macroscópico MC nodular

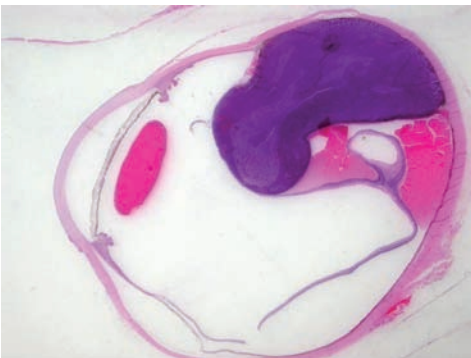


Figura 3.2. H&E a bajo aumento: melanoma en champiñón con DR asociado

Tanto la clasificación por tamaños propuesta por el *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) ⁽¹¹⁾ como la *Tumor Node Metastasis* (TNM) establecida en la 7ª edición del *AJCC Cancer Staging Manual* ⁽¹²⁾ demuestran el valor del tamaño como factor pronóstico. Cualquiera que sea la clasificación utilizada, el pronóstico del paciente empeora cuanto mayor sea el tamaño tumoral y la afectación del cuerpo ciliar ^(2,4).

3.4.2 Tipo celular

El tipo celular es uno de los indicadores pronósticos más fiables. Según la modificación de la clasificación de Callender de 1931 ⁽¹³⁾, realizada por McLean *et al.* en 1983 ⁽¹⁴⁾, los tipos celulares que se pueden encontrar en los melanomas de la úvea son (Figuras 3.3 y 3.4):

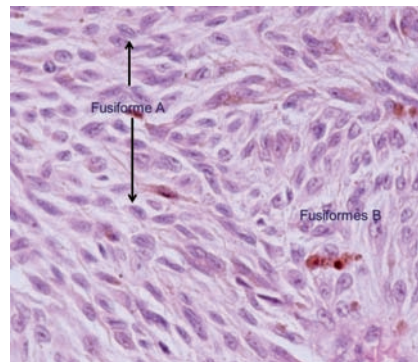


Figura 3.3. H&E: Células fusiformes A y B

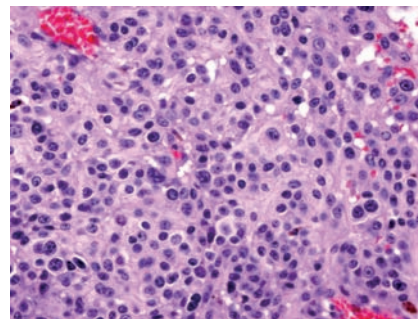


Figura 3.4. H&E: Células epitelioides



- Células fusiformes A: núcleo fusiforme homogéneo con pliegue longitudinal, cromatina fina y nucléolo indistinguible.
- Células fusiformes B: núcleo ovoideo, cromatina en acúmulos y nucléolo prominente.
- Células epitelioides: más grandes, redondeadas o poliédricas, con citoplasma abundante y borde celular bien definido. El núcleo es redondeado, grande y con un nucléolo grande eosinofílico.

Dependiendo de la proporción de los tipos celulares que compongan el tumor se clasifican en ⁽¹²⁾:

- Fusiformes (>90% fusiformes)
- Mixto (>10% epitelioides y <90% fusiformes)
- Epitelioides (>90% epitelioides)

El pronóstico del paciente se encuentra en relación directa con la presencia de células epitelioides que componen el tumor; cuanto mayor proporción, peor supervivencia ^(1,2,4).

3.4.3 Actividad proliferativa

La actividad proliferativa tumoral se puede medir contando el número de mitosis por campo de gran aumento o mediante técnicas de inmunohistoquímica, método más objetivo y preciso de medir la proliferación. Los anticuerpos monoclonales para *Ki-67/Mib-1* y *PCNA* han demostrado ser un parámetro con valor pronóstico independiente para el MU (Figura 3.5) ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

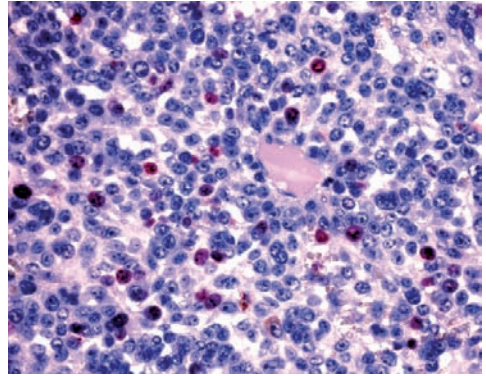


Figura 3.5. MIB1: índice proliferativo 15-20%

3.4.4 Patrones vasculares

Folberg *et al.* ⁽¹⁸⁾ demostraron el valor pronóstico de los **patrones vasculares en red** (asas cerradas contiguas) que presentan una gran correlación con la disminución de supervivencia del paciente así como también la microdensidad vascular (Figura 3.6) ^(19,20).

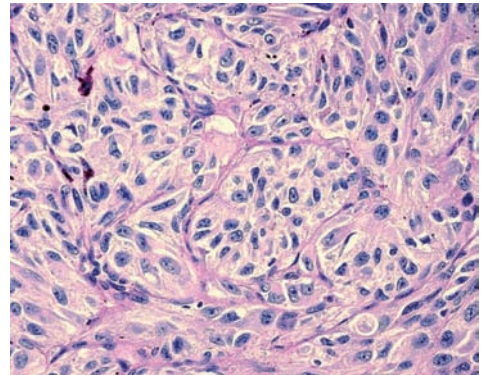


Figura 3.6. PAS: Patrón vascular en red

3.4.5 Extensión extraocular

La extensión extraocular se suele realizar a través de los canales emisarios de las venas vorticosas y de los vasos ciliares. En ocasiones las células pueden invadir la luz de las venas vorticosas o



invadir el nervio óptico (Figura 3.7). La observación de la existencia de extensiones extraoculares, debe realizarse antes del tallado del globo, examinando cuidadosamente la superficie escleral, especialmente en la zona correspondiente a la base del tumor (venas vorticosas) y el nervio óptico. De cualquier forma que el tumor alcance la superficie ocular, lo que empeora la evolución y el pronóstico del paciente es el hecho de que células tumorales alcancen los tejidos de la órbita (21,22).

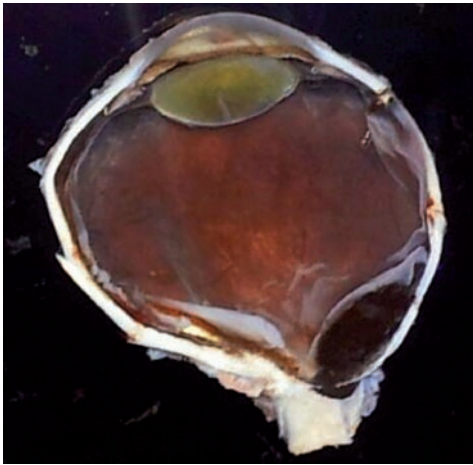


Figura 3.7. Melanoma yuxtapapilar con extensión extraocular a través de las vainas del nervio óptico

3.4.6 Infiltración linfocitaria

La infiltración linfocitaria predominantemente de linfocitos T se encuentra solo en el 5-12% de los MU y se asocia a un incremento de mortalidad por metástasis. Se ha sugerido que esto ocurre porque es necesaria la diseminación de células tumorales en el melanoma de coroides para que se genere una respuesta mediada por linfocitos T (23,24). La presencia de **macrófagos** es más común, y se puede detectar mediante técnicas de inmunohistoquímica utili-

zando anticuerpos anti-CD68; su presencia es mayor en tumores grandes y con células epitelioides, por lo tanto de peor pronóstico (25,26).

3.5 Factores Pronósticos Citogenéticos

Estudios citogenéticos recientes han demostrado que la presencia de **monosomía** en el cromosoma 3 es un valioso marcador pronóstico que empeora cuando, además se asocian **polisomías** de los cromosomas 1, 6 y 8, o pérdidas en cromosomas 1, 6, 8, y 9 (8,27). La monosomía del cromosoma 3 está asociada con una reducción notable de la supervivencia. Cuando se asocia a la polisomía del cromosoma 8, disminuye aún más la supervivencia y se asocian a otros factores de mal pronóstico como: diámetro basal grande, afectación de cuerpo ciliar, presencia de células epitelioides, mayor número de mitosis y patrones vasculares en red (4,28).

Los estudios basados en **perfiles de expresión génica**, dividen al melanoma en Clase 1 y Clase 2, siendo el primero de muy buen pronóstico y el segundo de muy mal pronóstico (29).

3.6 Correlación

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



Teniendo en cuenta esta interrelación se ha realizado la última revisión de la clasificación TNM que en su gradación de la extensión anatómica no solo tiene en cuenta el tamaño del tumor (T1-4) sino que para cada uno de los tamaños, subdivide categorías de (a-d) teniendo en cuenta la presencia de invasión de cuerpo ciliar o extensiones extraoculares, y un estadiaje (I, II A/B, III A/B/C) con demostrado valor pronóstico ^(12,29).

Conclusiones/Recomendaciones

- Los factores pronósticos en el MU son multifactoriales e incluyen características clínicas, morfológicas y genéticas. Desde el aspecto
- anatomo-patológico deben registrarse: el tamaño (base y altura), la afectación del cuerpo ciliar, el tipo celular (clasificación modificada de Callender), el número de mitosis, la presencia de patrones vasculares en red, y la presencia de extensión extraocular (tamaño y presunción de tejido residual en la órbita). **Nivel evidencia 1.** Grado de recomendación A.
- Es altamente recomendable la estaficación de acuerdo a la clasificación actual de TNM (7^a edición) de demostrado valor pronóstico. **Nivel evidencia 1.** Grado de recomendación A.

Bibliografía



1. McLean IW. Prognostic features of uveal Malignant Melanoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 1995; 8: 143-53.
2. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol*. 2004; 39: 343-350.
3. Font RL: Tumors of the uveal tract. In: Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the Eye and ocular adnexa. AFIP *Atlas of Tumor Pathology*. Series4. AFIP. Washington. 2006: 41-79.
4. Damato B, Eleuteri A, TakTak A, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30: 285-95.
5. Singh AD, Damato B, Howard P, Harbour JW. Uveal melanoma: genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 85-97.
6. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 234-239.
7. Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, et al. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1669-82.
8. Nathan P, Cohen V, Coupland S et al. Uveal Melanoma National Guidelines (UK). Melanoma focus, January 2015. <http://melanomafocus.com/>
9. Burnier MN, McLean IW, Gamel JW, Immunohistochemical evaluation of uveal melanocytic tumors. Expression of HBM-45, S-100 protein, and neuron-specific enolase. *Cancer*. 1991; 68: 809-814.
10. Fernandes BF, Odashiro AN, Saraiva VS, Logan P, Antecká E, Burnier MN Jr. Immunohistochemical expression of melan-A and tyrosinase in uveal melanoma. *J Carcinog*. 2007; 20: 66.
11. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 245-250.
12. Edge SD, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th edition). New York, NY, Springer, 2009.
13. Callender GR. Malignant melaotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1931; 36: 131-42.
14. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 502-509.
15. Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol*. 1996; 41: 215-228.
16. COMS report n°6. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative ocular melanoma Study. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745-766.
17. 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.
18. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, Gruman LM. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1993; 100: 1389-1398.
19. McLean, I. W., K. S. Keefe and M. N. Burnier. Uveal melanoma. Comparison of the prog-

nostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size. *Ophthalmology* 1997; 104: 777-780.

20. Lane, A. M., K. M. Egan, J. Yang, M. A. Saornil, J. Alroy, D. Albert and E. S. Gragoudas. An evaluation of tumour vascularity as a prognostic indicator in uveal melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 237-242.
21. Blanco G. Diagnosis and treatment of orbital invasion in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol.* 2004; 39: 388-96.
22. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2008; 115: 1778-1785.
23. Whelchel JC, Farah SE, McLean IW, Burnier MN. Immunohistochemistry of infiltrating lymphocytes in UM. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 2603
24. Bronkhorst, I. H., T. H. Vu, E. S. Jordanova, G. P. Luyten, S. H. Burg and M. J. Jager. "Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5370-5378.
25. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68 (+) cells) and prognosis in malignant Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 1414-1421.
26. Herwig, M. C., C. Bergstrom, J. R. Wells, T. Holler and H. E. Grossniklaus. M2/M1 ratio of tumor associated macrophages and PPAR-gamma expression in uveal melanomas with class 1 and class 2 molecular profiles. *Exp Eye Res* 2013; 107: 52-58.
27. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye* 2013; 27: 230-242.
28. Damato, B., C. Duke, S. E. Coupland, P. Hiscott, P. A. Smith, I. Campbell, A. Douglas and P. Howard. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007; 114(10): 1925-1931.
29. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2825-31.



4. Lesiones melanocíticas de pequeño tamaño de la úvea

Las lesiones melanocíticas de pequeño tamaño de la úvea son tumoraciones planas o ligeramente elevadas (menos de 2 mm) que pueden asentar en el iris, el cuerpo ciliar o en la coroides. Las de cuerpo ciliar son muy raramente diagnosticadas en estadios precoces debido a la dificultad de visualización de esta parte del ojo mediante oftalmoscopia y biomicroscopia.

4.1 Lesiones melanocíticas de pequeño tamaño del iris

4.1.1 Clasificación, definición y epidemiología.

Este tipo de lesiones cuando asientan en el iris pueden clasificarse como:

- Pecas:** son lesiones melanocíticas menores de 2 mm, que asientan en la superficie del estroma iridiano.
- Nevus:** son mayores que las pecas y afectan a todo el espesor del estroma.
- Melanocitomas:** mucho más oscuros que los nevus, afectan también a todo el espesor del estroma y suelen protruir hacia la cámara anterior.

- Nódulos de Lisch:** son pequeñas lesiones con forma nodular, superficie lisa, múltiples, que afectan a todo el espesor del estroma.

De todas estas lesiones, las más frecuentes son las pecas. Se estima que los nevus de iris se presentan entre el 4% y el 6% de la población, siendo mucho menos frecuentes que los de coroides (30% estimado) ^(1,2). Pecas y nevus son más frecuentes en individuos de raza caucásica, siendo excepcionales en la raza negra ⁽³⁾.

4.1.2 Clínica

Las **pecas** aparecen como lesiones superficiales en el estroma de menos de 2 mm de diámetro (Figura 4.1A). Pueden ser múltiples. No progresan a lo largo de la vida.

Los **nevus de iris** característicamente son lesiones solitarias y bien delimitadas (Figura 4.1B). Menos frecuentemente se presentan afectando un sector completo del iris (Figura 4.1C), o incluso todo el iris. Una forma excepcional de presentación es el "nevus tapioca" que afecta de forma multicéntrica al iris y tiene una pigmentación clara. Varían en color desde marrón claro a casi negro. Pueden aso-

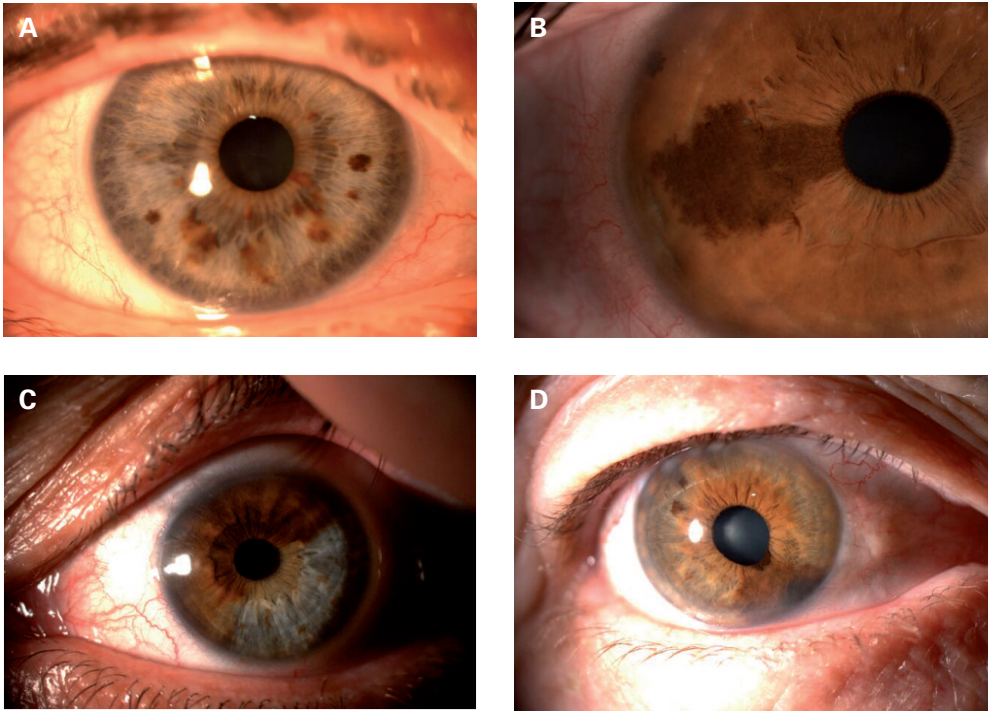


Figura 4.1. A. Pecas de iris; B. Nevus de iris; C. Nevus sectorial de iris; D. Nevus en sector con ectropión uveal e invasión de ángulo

ciar alteraciones pupilares (corectopia, ectropión uveal o irregularidad del margen) o invasión del ángulo (Figura 4.1D), sin implicar malignidad. Es muy raro que produzcan dispersión de pigmento y glaucoma secundario.

Los **melanocitomas** son lesiones muy oscuras, casi negras, de superficie lisa. Afectan a todo el espesor del iris y protruyen hacia la cámara anterior (Figura 4.2A). Característicamente pueden presentar zonas de desprendimiento (secundario a necrosis tisular) con aspecto “apolillado” (Figura 4.2B). Asocian con más frecuencia que los nevus dispersión de pigmento y glaucoma secundario (melanocitomálico).

Los **nódulos de Lisch** son tumoraciones de coloración marrón, pequeño

tamaño y superficie lisa. Tienen forma nodular y protruyen hacia cámara anterior (Figura 4.3). Suelen ser múltiples y numerosos. Se asocian a la neurofibromatosis de tipo I, siendo su manifestación ocular más frecuente.

4.1.3 Anatomía Patológica

Los **nevus de iris** están formados por melanocitos fusiformes sin signos de atipia.

Los **melanocitomas** son un tipo especial de nevus que presentan células poligonales de amplio citoplasma con gran cantidad de pigmento.

Los **nódulos de Lisch** son hamartomas melanocíticos.

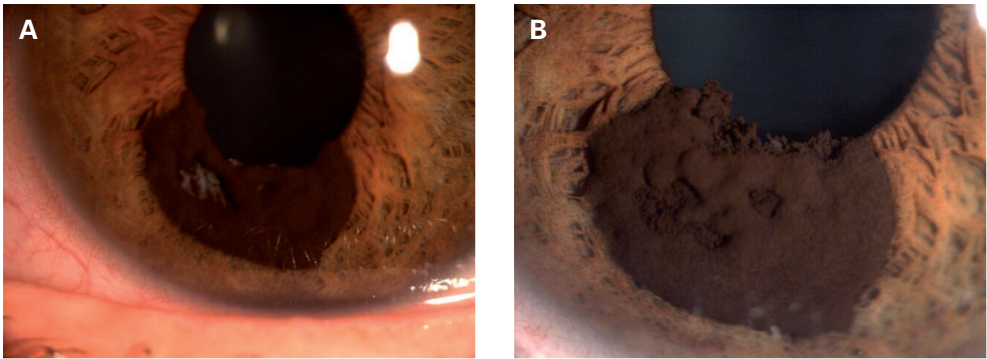


Figura 4.2: A. Melanocitoma de iris; B. Aspecto “apolillado” típico en el melanocitoma de iris

4.1.4 Factores de riesgo para el crecimiento

Shields *et al.* ⁽⁵⁾ estudiaron en 1611 pacientes con nevus de iris el riesgo de progresión a melanoma, estimándose en el 8% a 15 años. Así mismo se estudiaron los factores clínicos relacionados con el riesgo de progresión a melanoma. De este estudio se deriva la guía ABCDE ⁽⁵⁾, formada con las primeras letras de los factores de riesgo estudiados:

- A (Age): edad mayor de 40 años.
- B (Blood): Aparición de hipema.

- C (Clock): Lesión situada en los husos horarios inferiores.
- D (Diffuse): Lesiones difusas.
- E (Ectropion): Presencia de ectropión uveal pupilar.
- F (Feathery): Bordes desflecados.

En la Figura 4.4 se pueden observar todos estos signos. De todos los factores de riesgo, se consideran los más relevantes la presencia de hipema y el crecimiento difuso.

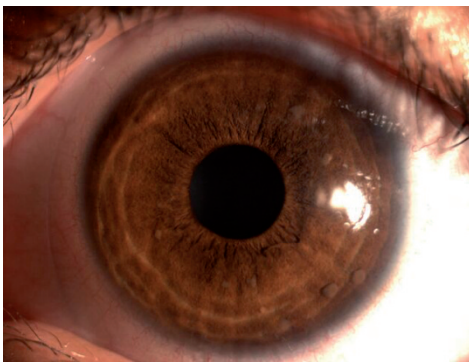


Figura 4.3. Nódulos de Lisch

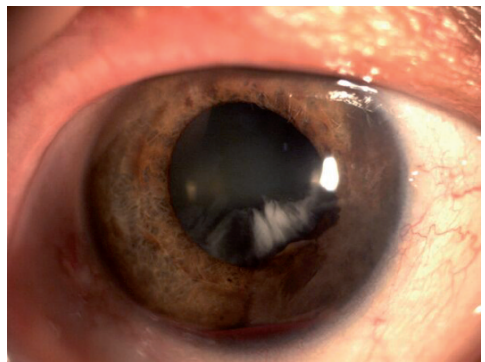


Figura 4.4. Fotografía correspondiente a un paciente de más de 40 años con lesión iridiana portadora de los 5 factores de riesgo (B, C, D, E, F).



4.1.5 Técnicas diagnósticas

El diagnóstico de los tumores melanocíticos de iris se basa en la observación de la lesión a través de la **lámpara de hendidura** atendiendo a las características clínicas ya descritas.

La **gonioscopia** permite observar invasión del ángulo y evaluar dispersión de pigmento. El control fotográfico es muy útil para detectar progresión de la lesión.

La **EMAF** es una prueba complementaria fundamental para determinar con precisión las dimensiones de la lesión y detectar invasión de estructuras vecinas.

La falta de penetración a través de estas lesiones y del epitelio pigmentado del iris hace que el **OCT de segmento anterior** no haya demostrado ventajas

sobre la EMAF en el diagnóstico de estas lesiones ⁽⁶⁾.

4.1.6 Tratamiento

Puesto que se trata de lesiones benignas, una vez diagnosticadas deben ser vigiladas con controles fotográficos y ecográficos. La presencia de dispersión de pigmento con elevación de la presión intraocular, aunque rara, puede requerir de la extirpación de la lesión. El crecimiento o la aparición de los signos antedichos de progresión, son signos de transformación maligna, que también condicionaran la necesidad de tratar la lesión.

4.1.7 Pronóstico

En la serie de Shields *et al.* ⁽⁷⁾, en EE.UU., se ha detectado enfermedad sistémica (metástasis) en el 5% de los pacientes con melanoma de iris, en un seguimiento de 10 años.

Bibliografía



1. Harbour JW, Brantley MA Jr, Hollingsworth H, Gordon M. Association between posterior uveal melanoma and iris freckles, iris naevi, and choroidal naevi. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 36–38.
2. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112: 1784–1789.
3. Shields CL, Kancherla S, Patel J, et al. Clinical survey of 3680 iris tumors based on patient age at presentation. *Ophthalmology*. 2012 Feb; 119(2): 407-14.
4. Jakobiec FA, Silbert G. Are most iris 'melanomas' really nevi? A clinicopathologic study of 189 lesions. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 2117–2132.
5. Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide. *Ophthalmology* 2013 Apr; 120(4):766-72
6. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology*. 2011 Jul; 118 (7) 1297-302.
7. Shields CL, Shields JA, Materin M, et al. Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2001 Jan; 108(1): 172-8.



4.2 Lesiones coroideas melanocíticas de pequeño tamaño (LCMPT)

Durante la última década ha habido importantes avances en el conocimiento del MU y sin embargo, la supervivencia a largo plazo no se ha modificado de forma significativa. A pesar del éxito del tratamiento local, hasta un 50% de todos los pacientes con MU desarrolla enfermedad metastásica a los 15 años de seguimiento.

El pronóstico del MU depende de diferentes factores clínicos (edad, altura y diámetro basal del tumor, afectación del cuerpo ciliar, configuración plana-difusa, y extensión extraocular), así como de factores histopatológicos, inmunohistoquímicos y genético-moleculares. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.

Existen numerosas publicaciones en las que el tamaño tumoral se ha identificado como uno de los factores clínicos clave en la predicción de metástasis. Diener-West *et al.* ⁽¹⁾ en 1992 revisaron la mortalidad por MU en un meta-análisis de 8 publicaciones en función de la altura tumoral y encontraron una mortalidad a los 5 años del 16%, 32% y 53% para los MU de tamaño pequeño, mediano y grande, respectivamente. El COMS estimó una mortalidad por metástasis a los 10 años del 17-18% para los MU de tamaño mediano y del 40-45% para los de tamaño grande ^(2, 3, 4). **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A. En el estudio publicado por Shields *et al.* ⁽⁵⁾ en 2009 realizado en una serie de 8033 pacientes, el aumento de 1 mm en la altura tumoral suponía un incremento del 5% en el riesgo de metástasis a los 10 años.

Es evidente que el tamaño tumoral se correlaciona fuertemente con el pronóstico vital y que por lo tanto, el diagnóstico precoz del MU resulta crítico para mejorar la supervivencia de los pacientes. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.

El diagnóstico de MU se basa en el examen clínico mediante lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta junto al estudio ecográfico. La combinación de estos métodos en manos expertas supone una fiabilidad diagnóstica del 99,52% ⁽⁶⁾ al 99,7% ⁽⁷⁾ para MC de tamaño mediano-grande. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.

El problema diagnóstico surge con los MU de tamaño pequeño debido a la dificultad para distinguirlos de los nevus. Ambos muestran características comunes en lo que se refiere a tamaño, color, localización, y cambios funduscópicos tales como la presencia de pigmento naranja (PN) y de líquido subretiniano (LSR). Clásicamente estas lesiones pequeñas, *a priori* consideradas benignas, eran observadas periódicamente hasta documentar su crecimiento ^(8,9,10) antes de decidir su tratamiento. Sin embargo, los modelos teóricos basados en los tiempos de “duplicación tumoral” sugieren que las micrometástasis se producen uno o varios años antes del diagnóstico clínico de MU ^(11,12,13). Estos hallazgos han supuesto un cambio en la actitud ante estos “potenciales melanomas”: es preciso un diagnóstico precoz ya que éste posibilita un tratamiento más temprano con la consiguiente mejora en la supervivencia.

Se estima que un 20% de los MU se desarrollan a partir de un nevus previo ^(9,10). La prevalencia de nevus coroideos



en la población caucásica es de un 6-10% ⁽¹⁴⁾ pero el riesgo de progresar a MU a lo largo de la vida es bajo. Se ha estimado que sólo 1 de cada 8845 nevus se transforma en MU ⁽¹⁵⁾.

En las publicaciones científicas actuales se emplean los términos de Lesión Coroidea Melanocítica de Pequeño Tamaño (LCMPT), nevus corioideo sospechoso o Tumor Coroideo Pigmentado Pequeño para referirnos a una lesión corioidea de pequeño tamaño (< 3 mm de altura, < 5 mm de base) en la que existe una duda razonable sobre su posible riesgo de crecimiento y/o malignización. Aproximadamente un 25% de los nevus se consideran sospechosos y un 10% de ellos crece en 2 años ^(16,17).

4.2.1 Factores de riesgo para Lesiones Coroideas Melanocíticas de Pequeño Tamaño (LCMPT)

Los factores de riesgo que de forma independiente predicen el crecimiento de lesiones corioideas melanocíticas de pequeño tamaño fueron recogidos por Shields *et al.* ^(16,17) bajo la regla mnemotécnica **To Find Small Ocular Melanoma (TFSOM)**. Esta regla, utilizada de forma rutinaria en la práctica clínica actual, nos indica que cuando evaluamos una LCMPT tenemos que buscar una

altura de más de 2 mm, la presencia de LSR, PN, síntomas, y un borde tumoral a 3 mm o menos del nervio óptico (Tabla 4.1). De todos estos hallazgos, la presencia de PN es la que tiene la mayor *odds ratio* de crecimiento/ malignidad, por lo que su detección es muy importante en la identificación temprana del MC de pequeño tamaño. La presencia de 3 o más de estos factores supone una probabilidad de más del 50% de crecimiento a los 5 años ⁽¹⁷⁾. **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B. Muchos de estos factores, además, son comunes a los estudiados también por otros autores previamente ^(18,19).

Posteriormente, en el año 2009 ⁽²⁰⁾, el mismo grupo añadió tres nuevos factores, extendiendo la mnemotécnica a **TFSOM-UHH daily (using helpful hints daily)**: vacío acústico en ecografía (*ultrasonographic hollowness*), ausencia de halo de despigmentación alrededor del tumor (*absence of halo*) y ausencia de drusas sobre el tumor (*absence of drusas*) (Tabla 4.1). Con 1 ó 2 factores, el riesgo relativo para transformación de nevus en melanoma fue de 3; con 3 ó 4 factores, el riesgo relativo fue de 5; con 5 ó 6 factores, de 9; y para lesiones con los 7 factores, el riesgo fue de 21. La combinación de síntomas (miodesopsias y/o fopsias y/o disminución de AV),

Tabla 4.1. Factores de riesgo para LCMPT (TFSOM-UHHD)

Mnemotécnica Inicial	Descripción To	T
Find	F	Thickness > 2 mm
Ocular	O	Fluid
Melanoma	M	Orange pigment
Using hepful	UH	Margin ≤ 3 mm to disc
Hints	H	Ultrasonographic hollowness
Daily	D	Halo absence
		Drusen absent



pigmento naranja, borde tumoral cerca de NO, vacío acústico y ausencia de halo resultó ser la más peligrosa, con un riesgo relativo de transformación de 31.

A continuación comentaremos algunas de las características de los principales factores de riesgo:

a. Altura tumoral > 2 mm (*T-Thickness* > 2 mm)

La altura tumoral se mide mediante ecografía A estandarizada y/o ecografía B. Sin embargo, la ecografía en modo B resulta inexacta para tumores de menos de 1 mm de altura. Lesiones de este tamaño y de localización postecuatorial pueden ser evaluadas de forma más precisa mediante las técnicas de *Enhanced Deep Image-OCT* (EDI-OCT) (21) y *Swept Source-OCT* (SS-OCT) (22). El punto de corte de 2 mm ha sido elegido teniendo en cuenta la frecuencia de MC en función de los distintos rangos de altura de los nevus (23).

b. Líquido subretiniano (*F-Subretinal Fluid*)

La presencia de LSR en el ápex o adyacente a una LCMPT es, junto con el PN, el indicador de mayor peso sobre la potencial malignidad de la misma (Figura 4.5). Sin embargo, algunos MU de pequeño tamaño no muestran LSR; y en contraposición, podemos encontrar pequeñas cantidades de LSR en el 5-15% de los nevus (24,25).

Aunque la presencia de LSR ha sido originalmente evaluada mediante métodos clínicos, actualmente, la OCT es el método de elección para constatar la presencia de LSR y para ello es necesario incluir en el corte el borde inferior de la lesión (26,27). (Figura 4.5).

c. Síntomas (*S-Symptoms*)

Los síntomas (visión borrosa, metamorfopsia, discromatopsia y otros como miodesopsias y ftopias) de una LCMPT se deben a la extensión del tumor o del LSR asociado hacia la fovea. La presencia de síntomas en el momento del diagnóstico o su aparición durante el seguimiento representa un signo de alarma. Pero existen otras causas "benignas" de disminución de agudeza visual (AV) asociada a estas lesiones: la neovascularización coroidea y la degeneración/atrofia de fotorreceptores. Ambas son consideradas signos de cronicidad y por tanto benignidad cuando se asocian a nevus coroides (28).

d. Pigmento naranja (*O-Orange Pigment*)

La aparición de pigmento naranja (PN, tipo especial de lipofucsina) sobre la superficie del tumor es, al igual que el LSR, otro potente indicador de malignidad. Es más, ambos factores suelen aparecer juntos, ya que el PN se localiza típicamente sobre la superficie externa de la neuroretina desprendida.

Biomicroscópicamente puede ser difícil de detectar porque su coloración depende de la pigmentación de la lesión de fondo. Si la lesión es amelanótica, el PN aparecerá parduzco-negrucos más que naranja. Pero cualquiera que sea la coloración, el PN es autofluorescente (Figura 4.5), lo que hace que esta técnica se haya incorporado al análisis rutinario de las LCMPT.

Señalar también que el PN puede aparecer en la superficie del 6-10% de los nevus, por lo que su identificación aislada no es concluyente de MU.

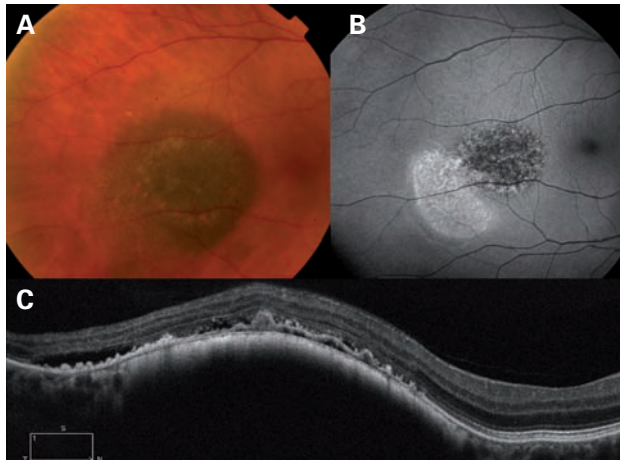


Figura 4.5. **A:** LCMPT con PN. **B:** Hiperfluorescencia correspondiente a LSR y PN. **C:** LSR y pequeños DEPs en OCT.

e. Borde tumoral respecto a nervio óptico (*M-Margin* ≤ 3 mm to disc)

La localización del borde tumoral a 3 mm o menos del nervio óptico (NO) ha demostrado ser un factor de riesgo para el crecimiento en el análisis multivariante realizado por Shields *et al.* (20).

f. Vacío acústico (*UH- Ultrasound Hollowness*)

El MU se caracteriza ecográficamente por un perfil acústico bajo o reflectividad baja y esto se debe a su gran homogeneidad celular. Por lo tanto, la presencia de este signo en una LCMPT constituye un factor de riesgo (20,29).

g. Ausencia de halo alrededor del tumor (*H- Halo Absence around the tumour*)

El halo nevus es un nevus coroideo pigmentado rodeado de un halo o banda circular de despigmentación. La presencia de halo sugiere estabilidad de la lesión. Estadísticamente, la presencia

de halo alrededor de un tumor coroideo melanocítico de pequeño tamaño hace que su crecimiento sea menos probable. La ausencia de halo debería de ser interpretada como un factor de riesgo más que su presencia como un efecto protector (30).

h. Ausencia de drusas (*D- Absence of Drusen*)

Los cambios en el EPR suprayacente a las LCMPT incluyen drusas, atrofia, hiperplasia, metaplasia fibrosa y desprendimientos de EPR (24). Todos ellos sugieren cronicidad y por tanto, benignidad. Sin embargo, la presencia de drusas no excluye la posible malignización de un nevus preexistente, en especial cuando están ausentes en una parte del tumor.

Por último, un reguero de atrofia y proliferación de EPR sugiere la filtración intermitente de LSR y debe de considerarse un signo de cronicidad (31). La presencia de neovascularización coroidea indica igualmente cronicidad (32). (Figura 4.6).



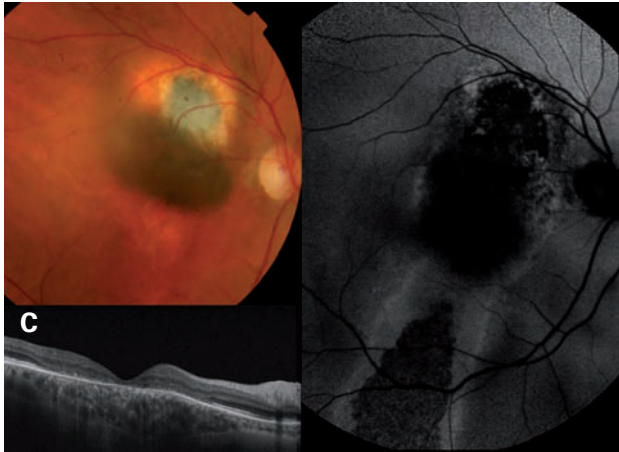


Figura 4.6. A: LCMPT con MNV fibrosada. B: Reguero de atrofia de EPR hipofluorescente. C: Atrofia de capas externas de la retina

4.2.2 Crecimiento documentado de una LCMPT

Se considera evidencia de crecimiento de una LCMPT la observación de:

Aumento de 0,3 mm de altura y de 0,5 mm de base medidos mediante ecografía A estandarizada y ecografía B⁽³³⁾.

Crecimiento plano constatado mediante retinografías seriadas.

Cuando el crecimiento tiene lugar en un corto periodo de tiempo (1 año o menos) es muy probable que la lesión que observamos sea un MU de pequeño tamaño⁽³³⁾. (Figura 4.7).

Pero los nevus coroideos, aún siendo benignos, pueden mostrar también crecimiento sin malignización y generalmente éste sucede en presencia de cambios degenerativos en su superficie: atrofia, metaplasia de EPR o neovascularización coroidea asociada.

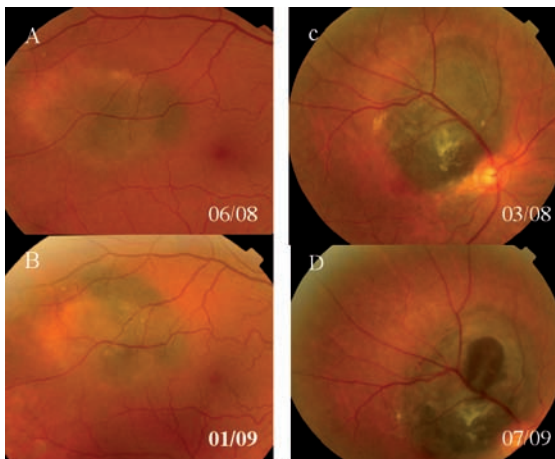


Figura 4.7: A y B: Crecimiento plano constatado en retinografías seriadas. C y D: Evidencia de crecimiento en altura.



Algunas de las LCMPT con dos o más factores de riesgo son en realidad verdaderos MU pequeños que pueden haber surgido *de novo* (lo más probable) o por la transformación de un nevus previo.

- En el melanoma *de novo* es probable que aparezcan PN y LSR en ausencia de drusas y otros cambios de EPR.
- En el nevus transformado es posible que coexistan todos estos hallazgos: PN, LSR, atrofia/metaplasia/hiperplasia de EPR. El crecimiento asimétrico de una LCMPT sugiere también malignización de un nevus.

4.2.3 Algoritmo de actuación ante una lesión coroidea melanocítica de pequeño tamaño. Recomendaciones

Todos los pacientes deberían ser informados sobre la existencia de cualquier lesión pigmentada en su fondo de ojo (33).

a. Recomendaciones en cuanto al seguimiento de pacientes con:

- **LCMPT sin factores de riesgo.** Observación semestral el primer año, especialmente si el paciente tiene ojos y piel claros. Después anualmente, si la lesión permanece estable, durante 2 años. Posteriormente podrán realizarse revisiones bienales.
- **LCMPT con 1 ó 2 factores de riesgo.** Observación cada 4-6 meses.
- **LCMPT con 2 ó más factores de riesgo.** Los pacientes deberían ser enviados a Centro de Referencia en Oncología Ocular para valoración y seguimiento.

- **LCMPT con 3 ó más factores.** Los pacientes deberían ser considerados para tratamiento en Centro de referencia para Oncología Ocular.

La revisión periódica de las LCMPT debería incluir siempre retinografía, ecografía y tomografía óptica de coherencia. Si está disponible también autofluorescencia. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A

a. Recomendaciones para la realización de biopsia

El papel de la biopsia diagnóstica es controvertido. Si existe duda diagnóstica, podría estar indicada la realización de una biopsia. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación C. Sin embargo, el número de células obtenido puede ser insuficiente para hacer un diagnóstico, especialmente en las lesiones de menos de 2 mm de altura. **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B.

Aunque el valor de un resultado positivo es definitivo (34,35,36), existe la posibilidad de un resultado falso negativo debido a la presencia de líneas celulares heterogéneas en diferentes partes del tumor (37,38) (más probable en el caso de melanomas que surgen a partir de la transformación de nevus previos) o a la escasa celularidad obtenida en tumores pequeños. Además, la biopsia implica algunos riesgos como la hemorragia vítrea, el desprendimiento de retina y otras complicaciones que pueden afectar la visión.

b. Recomendaciones en cuanto al tratamiento

- **LCMPT de localización central.** Para decidir el tratamiento de una

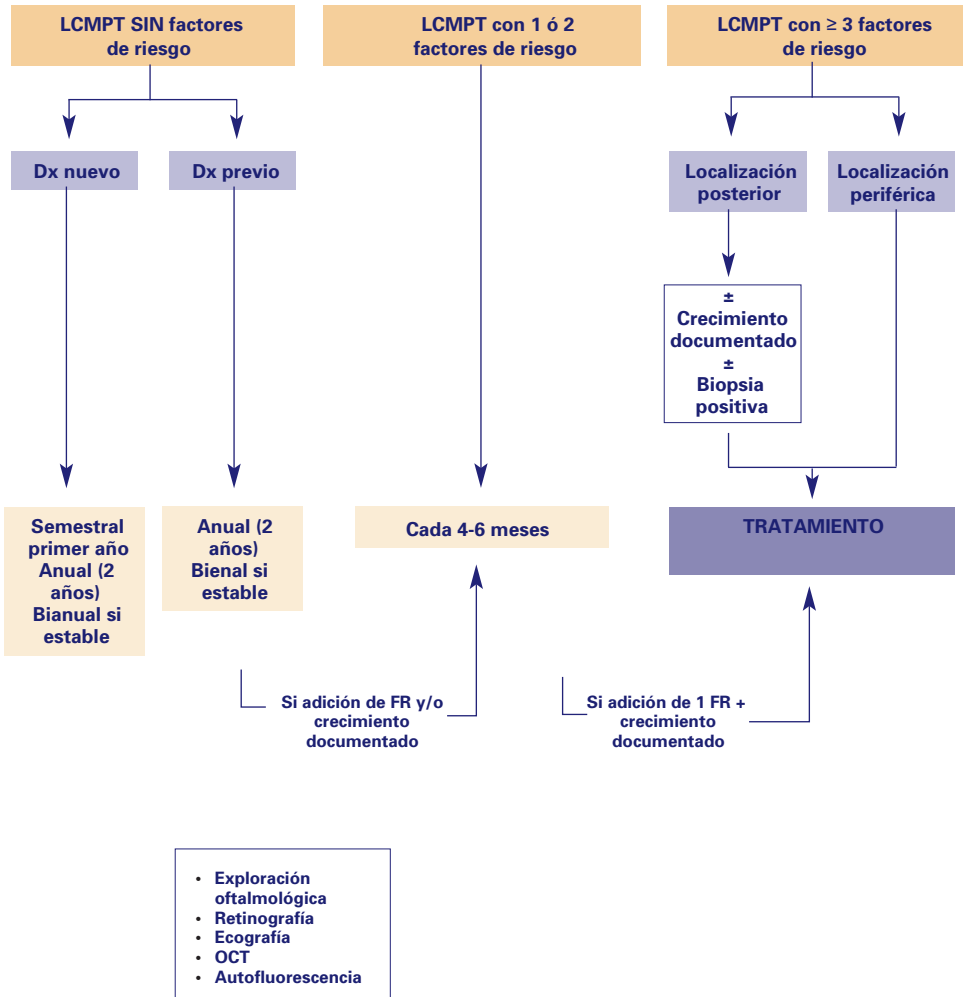


lesión de este tipo, deberíamos constatar la presencia de 3 ó más factores de riesgo, el crecimiento documentado y/o tener una biopsia positiva. Los MU que se localizan centralmente producen síntomas en estadios precoces lo que permite un diagnóstico y un tratamiento también precoces, aún cuando éste conlleve una disminución todavía más importante de la visión.

- LCMPT de localización periférica.** Estas lesiones pueden ser tratadas cuando presentan 1 ó 2 factores de riesgo, como pigmento naranja o LSR, aún sin evidencia definitiva de crecimiento (33).

Por último comentar que existe una Guía online validada para el seguimiento y establecimiento de riesgo individual de lesiones coroideas melanocíticas (39).

ALGORITMO PARA MANEJO DE LESIONES COROIDEAS MELANOCITICAS



Bibliografía



1. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma, II: a meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110(2): 245-250.
2. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings: COMS report n° 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(7): 969-982.
3. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, V: 12-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28: *Arch Ophthalmol.* 2006; 124(12): 1684-1693
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma, II: initial mortality findings: COMS report n° 10. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(6): 779-796.
5. Shields CL, Furuta M, Thangappan A et al. Metastasis of Uveal melanoma Millimeter-by-millimeter in 8033 Consecutive Eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(8): 989-998.
6. Albert, D. M. and D. M. Marcus. "Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1." *Arch Ophthalmol* 1990; 108(9): 1268-1273.
7. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report No 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745-766.
8. Char DH: The management of small choroidal melanomas. *Surv Ophthalmol* 1978; 22: 377-386.
9. Gass JD: Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* 1980; 87: 523-528.
10. Augsburger JJ, Vrabec TR: Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1382-1386.
11. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivelä T: Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology* 2000; 107: 1443-1449.
12. Eskelin S, Kivelä T: Uveal melanoma: implications of tumor doubling time (author's reply). *Ophthalmology* 2001; 108: 830-831.
13. Ghassemi F, Shields CL, Materin MA, Shields JA: Small choroidal melanoma with monosomy 3. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17: 268-269.
14. Singh AD, Kalyani P, Topham A: Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112: 1784-1789.
15. Kivelä T, Eskelin S: Transformation of nevus to melanoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 887-888.
16. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR: Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995; 102: 1351-1361.
17. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C: Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 360-364.
18. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No 5. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1537-1544.
19. Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, Jacques R, Rundle PA, Rennie IG: Small choroidal melanocytic lesions: features predictive of growth. *Ophthalmology* 2006; 113: 1032-1039.



20. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, Mashayekhi A, Shields JA: Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2,514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 981–987.
21. Torres VL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD: Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 586–593.
22. Francis JH, Pang CE, Abramson DH, Milman T, Folberg R, Mrejen S, Freund B. Swept-Source Optical Coherence Tomography features of Choroidal Nevi. *Am J Ophthalmol* 2015; 169-176.
23. Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N, Shaikh A: Size overlap between benign melanocytic choroidal nevi and choroidal malignant melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2823–2828.
24. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, Shields JA: Clinical spectrum of choroidal nevi based on age at presentation in 3,422 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 546–552.
25. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA: Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2011; 118: 382–388.
26. Espinoza G, Rosenblatt B, Harbour JW: Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 90–95.
27. Krema H, Habal S, Gonzalez JE, Pavlin C. Role of Optical Coherence Tomography in verifying the specificity of ultrasonography in detecting subtle subretinal fluid associated with small choroidal melanocytic tumors. *Retina* 2014; 34: 360-365.
28. Zografos L, Mantel I, Schalenbourg A. Subretinal choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *Eur J Ophthalmol*. 2004; 14(2): 123–31.
29. Piñeiro-Ces A, Rodriguez Alvarez MJ, Santiago M, Bande M, Pardo M, Capeáns C, Blanco-Teijeiro MJ. Detecting ultrasonographic hollowness in small choroidal melanocytic tumors using 10 MHz and 20 MHz ultrasonography: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 2005-2011.
30. Shields CL, Maktabi AM, Jahnle E, Mashayekhi A, Lally SE, Shields JA: Halo nevus of the choroid in 150 patients: the 2010 Henry van Dyke Lecture. *Arch Ophthalmol* 2010;128:859–864.
31. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Retinal pigment epithelial trough: a sign of chronicity of choroidal nevi. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(6): 1019-1025.
32. Callanan DG, Lewis ML, Byrne SF et al. Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 789-794.
33. Kivela T. Diagnosis of Uveal Melanoma. En Jager MJ, Desjerdins L, Kivelä T, Damato BE (eds). *Current Concepts in Uveal Melanoma. Developments in Ophthalmology*. 2012. Vol 49: 1-15
34. Augsburger JJ, Correa ZM, Schneider S, Yassin RS, Robinson-Smith T, Ehya H, Trichopoulos N: Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 225–232.
35. Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N: Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology* 2002; 109: 235–242.
36. Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG, Turaka K, Tavallali A, Shields JA: Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology* 2011; 118: 396–401.
37. Mensink HW, Vaarwater J, Kilic E, Naus NC, Mooy N, Luyten G, Bruggenwirth HT, Paridaens D, de Klein A: Chromosome 3 intratumor heterogeneity in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 500–504.
38. Schoenfield L, Pettay J, Tubbs RR, Singh AD: Variation of monosomy 3 status within uveal melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1219–1222.
39. Hemmerdinger C, Beech M, Groenewald C, Damato B. Validation of an online referral guide for melanocytic fundus lesions. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011; 31(6): 574–9.

5. Técnicas diagnósticas en lesiones melanocíticas uveales

5.1 Oftalmoscopia. Biomicroscopía de segmento anterior

Tras una buena historia clínica, lo más importante es realizar una exploración exhaustiva del fondo de ojo. En manos expertas, los MU de tamaño mediano/grande pueden ser diagnosticados mediante oftalmoscopia indirecta y ecografía con una fiabilidad de hasta un 99,7 % de los casos ⁽¹⁾. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.

5.1.1 Oftalmoscopia

a. Nevus coroideo

Los nevus coroideos suelen ser tumores planos o ligeramente elevados de color gris pizarra, con márgenes definidos aunque no bien demarcados. Generalmente están localizados en polo posterior y su tamaño varía entre un tercio de diámetro y siete diámetros de disco óptico. Son por lo general ovales y de no más de 2 mm de grosor. El pigmento de los nevus puede variar considerablemente, los nevus amelanóticos no son infrecuentes (5%) ⁽²⁾. La presencia de PN en la superficie tumoral y LSR, son hallazgos asociados a transformación maligna ⁽³⁾. Las drusas sobre su

superficie indican antigüedad y benignidad ⁽³⁾. La descompensación del complejo EPR/membrana de Bruch puede producir la aparición de complicaciones secundarias (membranas neovasculares, desprendimiento de la retina neurosensorial o del epitelio pigmentado) ⁽⁴⁾.

b. Melanoma coroideo (MC)

El aspecto característico de un MC es el de una lesión elevada de morfología nodular o cupuliforme (Figura 5.1). A medida que el tumor crece puede romper la membrana de Bruch y adquirir un aspecto en forma de hongo. Con menos frecuencia parecen lesiones planas o difusas que afectan a zonas amplias de coroides (melanoma difuso) ⁽⁵⁾. Generalmente son pigmentados aunque a veces también pueden aparecer en formas amelanóticas. Si el tumor invade la retina, la parte apical del tumor es más oscura. Frecuentemente aparecen manchas de color naranja en la superficie del tumor debido a presencia de lipofucsina a nivel del epitelio pigmentario. Es común un desprendimiento de retina exudativo secundario que no debe confundirse con un desprendimiento primario regmatógeno. Otras características que se observan con menos frecuencia son, hemorragias e inflamación intraocular.

5.1.2 Biomicroscopía anterior

El diagnóstico de las diferentes lesiones pigmentadas del iris esta basado en el estudio mediante biomicroscopía y en la evolución del mismo, la confirmación diagnóstica puede resultar difícil.

El nevus de iris suele ser una lesión pigmentada, plana, carente de vasos y muy bien delimitada. Su diámetro mayor no suele superar los 4 mm. En general no suele deformar la pupila ni producir glaucoma. Por el contrario, el melanoma de iris expresa una protrusión sobre la

superficie, deformación pupilar con ectropión del epitelio pigmentario, vascularización, afectación angular y conforme avanza puede causar catarata en sector e hipertensión (6).

La biomicroscopia anterior también puede ofrecer signos indirectos de melanoma de cuerpo ciliar mediante una valoración detallada de los vasos conjuntivales y epiesclerales (vaso centinela) (Figura 5.2), signos de uveítis anterior y/o posterior, nódulo de extensión extraocular y presencia de catarata focal o total.

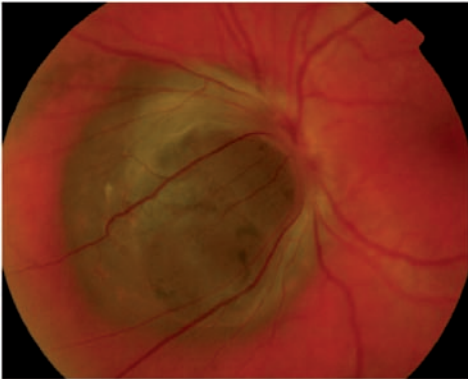


Figura 5.1. Melanoma de coroides pigmentado peripapilar con rotura de membrana de Bruch en el ápex.

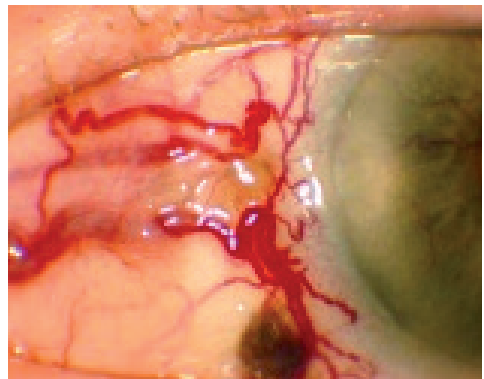


Figura 5.2. Vasos conjuntivales y epiesclerales dilatados (centinela) en un paciente con melanoma de cuerpo ciliar.

Bibliografía



1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report No 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745–766.
2. Brown GC, Shields JA, Augsburger JJ. Amelanotic choroidal nevi. *Ophthalmology*. 1981; 88(11): 1116-21.
3. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(8):981-7.
4. Zografos L, Mantel I, Schalenbourg A. Subretinal choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *European Journal of Ophthalmology*. 2004;14(2):123-31.
5. Diffuse versus nondiffuse small (≤ 3 MM thickness) choroidal melanoma: comparative analysis in 1,751 cases. The 2012 F. Phinizy Calhoun lecture. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Shields JA. *Retina*. 2013 Oct; 33(9): 1763-76.
6. Khan S, Finger PT, Yu GP, Razaq L, Jager MJ, de Keizer RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study. *Archives of Ophthalmology*. 2012; 130(1): 57-64.



5.2 Ecografía Ocular

Tanto varios estudios del COMS (1-9) como otros trabajos (10-11) han demostrado que la exploración ecográfica es una de las técnicas por imagen más útiles tanto para el diagnóstico del MU como el seguimiento de aquellos casos sometidos a tratamientos locales conservadores. Así, se probó que mediante la exploración ecográfica, sumada a la oftalmoscopia, el diagnóstico era correcto en el 99,7% de los casos en MU de tamaño mediano y grande (9).

Se aconseja la utilización de ecografía en modo B y ecografía A estandarizada (12). A continuación se enumeran las principales características ecográficas de los MC, encuadrándolos en cada uno de los modos de exploración básica ocular (13). Sería aconsejable disponer de ecógrafos oftalmológicos con pantallas analógicas para una buena valoración cinética de las estructuras.

5.2.1 Ecografía topográfica

Esta técnica permite la determinación de la morfología y características de las lesiones intraoculares detectables mediante ecografía, la localización y el tamaño de las mismas.

a. Morfología tumoral

La mayor parte de los MC presentan en los cortes ecográficos una morfología nodular (cupuliforme, 80% de los casos) (Figura 5.3.A) o en champiñón ('collar button', 20% de los casos) (Figuras 5.3.B y C), resultando estos últimos de una ruptura de la membrana de Bruch por el crecimiento de la masa. Byrne y Green, 2002, estimaban que esta última morfología es casi patognomónica del MC (13), siendo más frecuente en los MC de mayores alturas. Este signo puede que no se detecte oftalmoscópicamente, sobre todo en tumores localizados en polo

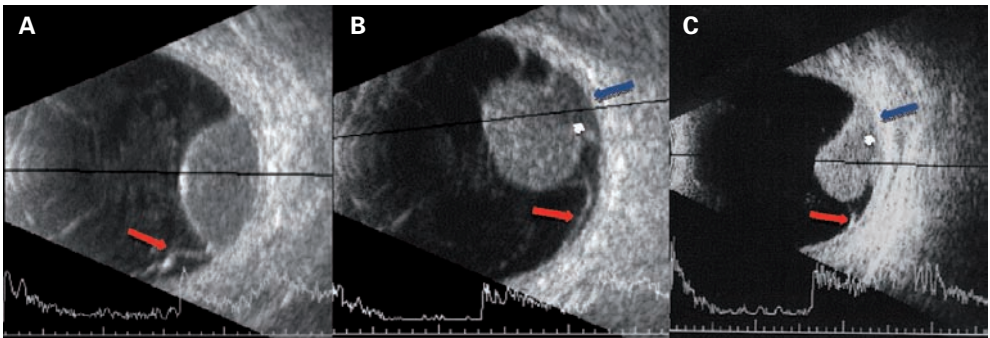


Figura 5.3.

- A.** Ecografía en modo B con ecografía A asociada de MC de morfología nodular. La estructura interna es regular. Existe un DR exudativo asociado a los límites de la masa (flecha roja).
- B.** Ecografía en modo B con ecografía en modo A asociada de MC de morfología en champiñón. En esta imagen se aprecia un DR exudativo asociado (flecha roja) y un vacío acústico en la base del tumor (flecha blanca), junto a una excavación coroidea (flecha azul).
- C.** Ecografía en modo B con ecografía en modo A asociada de MC de morfología en champiñón con cúpula inclinada sobre la base del tumor. En esta imagen también se aprecia un DR exudativo asociado (flecha roja) y un vacío acústico en la base del tumor (flecha blanca), junto a una excavación coroidea (flecha azul).



posterior. Es más raro encontrar MC de morfologías bi-multinodulares y MC de crecimiento difuso, que en la ecografía aparecen como engrosamientos coroides de límites de extensión lateral poco precisos así como contornos de tendencia irregular.

b. Localización

En general se estudian ecográficamente mejor aquellas masas localizadas en el polo posterior o media periferia. En casos de masas periféricas (coroides periférica y/o cuerpo ciliar) deben ser estudiadas combinando la ecografía posterior con técnicas de ecografías de muy alta (50 MHz) o alta (25 MHz) resolución del segmento anterior.

c. Desprendimiento de retina exudativo

El hallazgo de un DR exudativo asociado al MC es un signo ecográfico frecuente. Puede encontrarse adyacente a la masa o en cuadrantes inferiores (Figuras 5.3.A, B y C). En la mayor parte de los casos está constituido por un levantamiento retiniano más o menos amplio, con líquido subretiniano de reflectividad alta. Los DR pueden aparecer a distancia de la masa tumoral, sobre todo en cuadrantes inferiores.

d. Excavación coroidea

Esta característica ecográfica, que consiste en una imagen de presión del tumor hacia la superficie escleral (Figuras 5.3.B y C), es un reflejo de la infiltración de toda la coroides subyacente (14). Este signo es muy típico del MC aunque no patognomónico (15).

e. Extensión extraocular

La presencia de este signo es variable según las series estudiadas (16-18), dependiendo fundamentalmente de la técnica utilizada para su detección (ecográfica y/o anatomopatológica post-enucleación). Varios estudios han demostrado la extensión extraocular como un signo de mal pronóstico (19). El signo ecográfico típico es la aparición de nódulos tumorales en relación con la superficie externa de pared escleral, sin detectar claramente la perforación de la misma (Figura 5.4). Se ha estimado que con ecógrafos de alta resolución y en modo B, pueden ser detectados nódulos de aproximadamente 1 a 1,5 mm de diámetro (13). Es importante tener en cuenta que no suele haber una relación clara entre el tamaño de la masa intraocular y la presencia de extensión extraocular. Como diagnóstico diferencial ecográfico de este signo debe tenerse en cuenta: inflamación de la cápsula de Tenon secundaria a la necrosis tumoral, escleritis y efectos secundarios de la radioterapia (20), o inserciones musculares normales (en especial la del oblicuo inferior) (13).

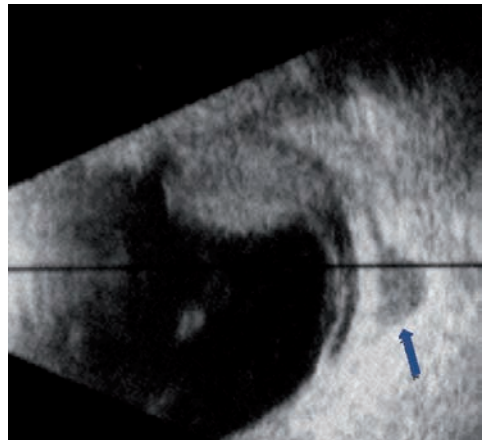


Figura 5.4. Ecografía en modo B de MC con extensión extraocular, que se presenta como una masa cupuliforme hipoecogénica adherida a la pared escleral (flecha azul).



f. Otros signos ecográficos asociados

Pueden encontrarse calcificaciones intratumorales, signos ecográficos de escleritis y necrosis esclerales. En algunos casos puede presentarse la enfermedad con una hemorragia vítrea. Además, en pacientes tratados con radiación se producen hemorragias vítreas por retinopatía de radiación.

g. Determinación de las dimensiones del tumor

Quizás es ésta una de las funciones más importantes de la ecografía topográfica en los pacientes diagnosticados de MC (13,21).

• Determinación de la altura

Para ello es necesario medir la altura máxima del tumor, considerando como extremos el ápex del tumor y la cara interna de la esclera. El ápex del tumor suele resultar fácil de identificar gracias a la ecografía en modo A estandarizado y modo B, al manifestarse como un punto de alta reflectividad (pico 100% en la Eco A, cuando penetra perpendicularmente a la misma). Debe, sin embargo, tenerse en cuenta que en aquellos casos con DR exudativo sobre la masa tumoral hay que diferenciar el pico de la retina del correspondiente al propio tumor. También puede resultar difícil reconocer el punto de la base localizado sobre la cara interna de la esclera, que se utilizará para valorar el extremo basal de la altura (primer pico alto después de las correspondientes al tumor o la línea más hipoeogénica después de la masa tumoral y antes del pico correspondiente a esclera basal).

• Determinación de la base

Al igual que la altura se deben calcular las distancias entre los bordes elevados del tumor, por lo que la medida que se obtiene es una cuerda trazada entre los extremos laterales de la lesión. Se debe tener en cuenta que el tumor, sobre todo en formas difusas, puede tener extensiones planas asociadas que pasen desapercibidas al ecógrafo.

5.2.2 Ecografía Cuantitativa

La ecografía cuantitativa estudia las características ultrasonográficas intrínsecas de cada estructura con el fin de aportar identificaciones tisulares.

a. Reflectividad interna media-baja

La existencia de una reflectividad interna (definida como la intensidad de los ecos producidos por la masa tumoral) media-baja se ha considerado como uno de los criterios específicos de los MC (Figura 5.3.A). Es un signo ecográfico que ofrece información sobre la estructura tisular de la masa: gran homogeneidad y alta celularidad. MC muy evolucionados sin tratamiento, o incluso después de radioterapia, pueden presentar un aumento de la reflectividad debido a cambios en su estructura tisular (necrosis, fibrosis).

b. Estructura ecográfica regular

Suelen presentar una estructura interna regular, respondiendo a una estructura histológica muy uniforme (Figura 5.3.A). Sin embargo en MC de gran tamaño pueden hallarse irregularidades en su estructura, reflejo de áreas de necrosis o por la existencia de vasos tumorales de



gran tamaño ⁽¹³⁾. Por otra parte, se han descrito MC y MCC con cavitaciones intratumorales: lagunas hipoecogénicas en el seno de una lesión de estructura regular ⁽²²⁾. A pesar de esta relación con la regularidad histológica, no parece haber correlación entre los distintos tipos celulares y los hallazgos ecográficos ⁽²³⁾. Sin embargo, en algunos trabajos se encontró una correlación entre la estructura vascular de la masa y análisis informáticos complejos de las imágenes ecográficas obtenidas ⁽²⁴⁾.

c. Atenuación de los ultrasonidos media-alta

Es una característica ecográfica relacionada también con la estructura histopatológica de este tipo de tumor ⁽²⁵⁾. Este signo se refleja en la ecografía como una disminución progresiva de la fuerza del eco a medida que éste penetra en el tejido (de izquierda a derecha en la imagen obtenida del tumor en la pantalla del ecógrafo). En la ecografía en modo A estandarizado, da lugar a la aparición del

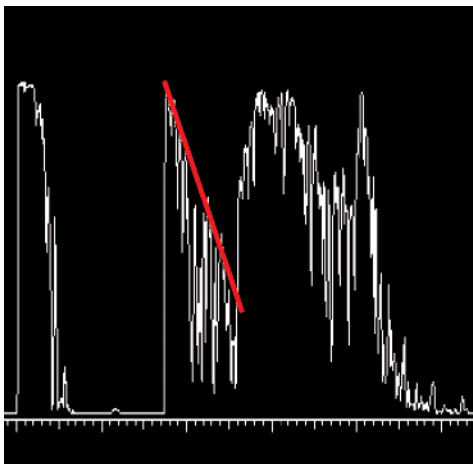


Figura 5.5. Ecografía en modo A estandarizado, donde se detecta un ángulo kappa en el interior de la masa intraocular (línea roja).

denominado ángulo *kappa* (disminución progresiva de la altura de los picos a medida que penetran en el tumor hasta encontrarse con la base escleral) (Figura 5.5). Cuando la atenuación de los ultrasonidos es muy importante se produce otro signo ecográfico en modo B, denominado vacío acústico, que corresponde a la disminución de los ecos intratumorales y orbitarios, en la región que se encuentra detrás del tumor.

5.2.3 Ecografía Cinética

El pulso vascular es un signo detectado como pulso ecográfico, tanto en la ecografía en modo A estandarizado (oscilación fina, rápida y vertical de algunos ecos) como en modo B de alta resolución ⁽¹³⁾ y se considera muy sugestivo de MC ^(26,27). Este signo pone de manifiesto la vascularización intratumoral. Se ha visto que otros tumores coroideos, como los de tipo metastásico, también pueden presentarlo ^(28,29).

5.2.4 Control ecográfico de los MC sometidos a tratamiento local conservador

a. Situación de la placa radiactiva ^(125I)

La ecografía permite controlar, de una forma rápida y no invasiva, la correcta colocación de las placas radiactivas suturadas a la epiesclera ⁽³⁰⁾. Es importante sobre todo en aquellos casos en los que la placa se coloca en la vecindad de un músculo extraocular o hacia el polo posterior del globo ocular, ya que pueden producirse descentramientos de la misma, sobre todo en determinadas posiciones de la mirada (Figura 5.6). Algunos autores defienden el control ecográfico durante el acto quirúrgico en



la colocación de todas las placas radiactivas, con el fin de ajustar exactamente la posición de la misma e incluso buscar ligeros descentramientos en MC muy posteriores para prevenir el daño directo al área macular ⁽³¹⁾.

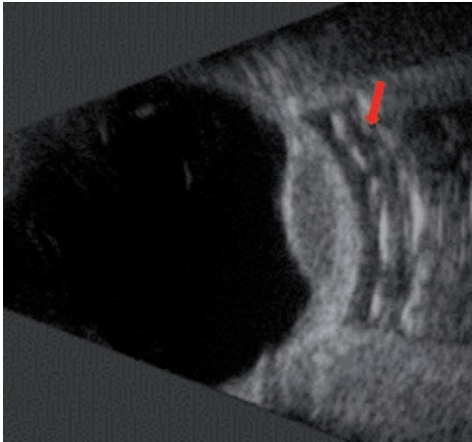


Figura 5.6. Ecografía en modo B que muestra una placa de ¹²⁵I (flecha roja) correctamente colocada en relación a la base tumoral.

b. Valoración de la eficacia local del tratamiento conservador en exploraciones ecográficas seriadas

Uno de los signos ecográficos propios de la respuesta local a la radiación es la disminución de altura ecográfica del tumor. Aún con buena respuesta al tratamiento puede que este signo no sea detectable hasta pasado un año de la radiación. Durante los primeros meses postbraquiterapia puede darse un aumento de tamaño del tumor. Este signo hay que valorarlo con mucha precaución porque puede ser debido a un crecimiento de la lesión o bien a un edema asociado a los primeros signos de respuesta al tratamiento.

Otros signos de buena respuesta a la radiación asociados son: el aumento de reflectividad de la masa, la adopción de una estructura interna irregular y una desaparición del desprendimiento de retina exudativo asociado.

5.2.5 Diagnóstico diferencial del MC por ecografía

Tabla 5.1. Diagnóstico diferencial del MC por ecografía (13,32)

Patología	Forma	Reflectividad	Atenuación	Vascularidad	Características
MC	Champiñón/ cupuliforme	Media-baja	Alta	Alta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estructura interna regular ▪ Sombra acústica ▪ Excavación coroidea
Nevus corioideo	Plano/ cupuliforme	Media-alta	Alta	No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altura menor de 2 mm
Hemangioma corioideo	Cupuliforme	Alta	No	No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estructura interna regular
Metástasis corioidea	Placoide /irregular/ múltiple	Media-alta	Baja	No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesiones múltiples
DMAE exudativa	Cupuliforme/ Irregular	Alta	No	No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estructura interna irregular



Conclusiones. Recomendaciones

- El diagnóstico de MU utilizando oftalmoscopia, retinografía y ecografía ocular convencional tiene una certeza del 99% en MU de tamaño mediano y grande. **Nivel de evidencia 1b.** Grado de recomendación A.
- La ecografía convencional modos A y B es clara para el diagnóstico de MU. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación A.
- Los centros de Oncología Ocular tienden a poseer los ecografistas con experiencia así como los mejores equipos necesarios. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación A.

Bibliografía



1. Collaborative Ocular Melanoma Study. Manual of Procedures. COMS Coordinating Center. The Wilmer Ophthalmological Institute. U.S. Department of Commerce. National Technical Information Service, 1989.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. Arch Ophthalmol. 1990; 108:1268-1273. Erratum in: Arch Ophthalmol 1990;108:1708.
3. Collaborative Ocular Melanoma Study. Design and methods of a clinical trial for a rare condition: the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS Report No. 3. Control Clin Trials. 1993; 14:362-391.
4. Collaborative Ocular Melanoma Study. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. Am J Ophthalmol. 1998; 125:745-766.
5. Collaborative Ocular Melanoma Study. Echography (ultrasound) procedures for the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), Report no. 12, Part I. J Ophthalmic Nurs Technol. 1999; 18:143-149.
6. Collaborative Ocular Melanoma Study. Echography (Ultrasound) Procedures for the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), Report no. 12, Part II. J Ophthalmic Nurs Technol. 1999; 18:219-232.
7. Byrne SF, Marsh MJ, Boldt HC, Green RL, Johnson RN, Wilson DJ. Consistency of observations from echograms made centrally in the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS Report No. 13. Ophthalmic Epidemiol. 2002; 9:11-27.
8. 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.
9. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, Straatsma BR, Simpson ER, Hawkins BS. 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.
10. 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.
11. Romani A, Baldeschi L, Genovesi-Ebert F, Gremigni E, Ragone MC, Rizzo S, Nardi M. Sensitivity and specificity of ultrasonography,



- fluorescein videoangiography, indocyanine Green videoangiography, magnetic resonance and radioimmunoscintigraphy in the diagnosis of primary choroidal malignant melanoma. *Ophthalmologica* 1998; 212 Suppl 1:44-46.
12. Ossoinig KC. Standardized echography: basic principles, clinical applications and results. *Int Ophthalmol Clin* 1974; 19:127-210.
 13. Byrne SF, Green RL. *Ultrasound of the Eye and Orbit*. St. Louis, Missouri, 2002. 2nd edition.
 14. Coleman DJ, Aramson DH, Jack RL, Franzen LA. Ultrasonic diagnosis of tumors of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1974; 91:344-354.
 15. Fuller DG, Snyder WB, Hutton WL, Vaiser A. Ultrasonographic features of choroidal malignant melanoma. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:1465-1472.
 16. Robertson DM, Campbell RJ, Weaber DT. Residual intrascleral melanoma. A concern with lamellar sclero-uvectomy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:590-593.
 17. Scott IU, Murray TG, Hughes R. Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:897-899.
 18. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008; 115:1778-1785.
 19. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:48-58.
 20. Verbeek AM. Uveal melanomas before and after ruthenium application therapy. *Ophthalmic echography*. Proceedings of the 10th SIDUO Congress. KC Ossoinig (ed) Documenta Ophthalmologica Proceedings Series 48. Dordrecht. Nijhoff/Junk. 385-389.
 21. Nicholson DH, Byrne SF, Chiu M, Schiffman J, Hughes Jr, Novinski EK. Echographic and histologic tumor height measurement in uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:454-457.
 22. Lois N, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, de Potter P. Cavitory melanoma of the ciliary body. A study of eight cases. *Ophthalmology* 1998; 105:1091-1098.
 23. Atta HR. *Ophthalmic Ultrasound: a practical guide*. Churchill Livingstone. Nueva York, 1996.
 24. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Boldt HC, Lloyd HO, Lizzi FL, Weingeist TA, Chen X, Vangveeravong S, Folberg R. Noninvasive in vivo detection of prognostic indicators for high-risk uveal melanoma: ultrasound parameter imaging. *Ophthalmology* 2004; 111:558-564.
 25. Minning CA Jr, Davidorf FH. Ossoinig's angle of ultrasonic absorption and its role in the diagnosis of malignant melanoma. *Ann Ophthalmol* 1982; 14:564-568.
 26. Hodes BI, Choromokos E. Standardized A-scan echographic diagnosis of choroid malignant melanoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:593-597.
 27. Shammash HJ. *Atlas of Ophthalmic Ultrasonography and biometry*. St Louis: Mosby 1984; 64-70.
 28. Verbeek AM, Thijssen JM, Cuypers MHM, Brink H, Deutmann AF. Echographic classification of intraocular tumors. *Acta Ophthalmol* 1994; 72:416-422.
 29. Sobottka B, Kreissig I. Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. *Curr Op Ophthalmol* 1999; 10:164-167.
 30. Harbour JW, Murray TG, Byrne SF, Hughes JR, Gendron EK, Ehlied FJ, Markoe AM. Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral radioactive plaques for posterior uveal melanoma. *Retina* 1996; 16:129-134.
 31. Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, Acharya S, Verma V, Garsa AA, DeWees T, Speirs CK, Garcia-Ramirez J, Esthappan J, Grigsby PW, Harbour JW. Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:801-805.
 32. Turell ME, Hayden BC, Schoenfeld L, Singh AD. Intraocular tumors. En: Hayden BC, Singh AD, editors. *Ophthalmic ultrasonography*. London: Elsevier; 2011.



5.3 Ecografía de muy alta frecuencia (EMAF)

La EMAF ha mejorado de forma considerable el diagnóstico de masas del segmento anterior, igual que para otras aplicaciones como el estudio del segmento anterior ⁽¹⁾ y el ángulo irido-corneal en glaucomas ⁽²⁾. Permite diferenciar un tumor sólido de un quiste y medir las lesiones con gran precisión, mayor que con el OCT de segmento anterior (AS-OCT) ⁽³⁾. Sin embargo, para los tumores sólidos con signos compatibles con melanoma, la *diferenciación tisular* en modo A en EMAF no es tan precisa como para los MC, incluso con los avances más recientes. En estos casos se recomendaría completar el estudio mediante EDC.

5.3.1 Iris

Se puede sospechar de un tumor del iris en casos de masas pigmentadas o simplemente por abombamientos iridianos.

a. Abombamiento del iris

- **Quistes del epitelio pigmentario del iris**

Los abombamientos localizados del iris suelen estar en relación con quistes del epitelio pigmentario del iris, que pueden asociarse a uno o varios quistes del cuerpo ciliar adyacente (Figura 5.7.A) ⁽⁴⁾. En algunos casos pertenecerían a formas de *displasia poliquística irido-ciliar*.

- **Quistes del estroma del iris**

Son más raros y las paredes de estos quistes son muy finas. También pueden ser muy voluminosos, progresando hacia cámara anterior (Figura 5.7.B), o incluso hacia la cámara posterior donde pueden migrar hacia el vítreo (*'wandering cyst'*) ⁽⁵⁾. En casos de cirugías inapropiadas pueden incluso volver a formarse ⁽⁶⁾.

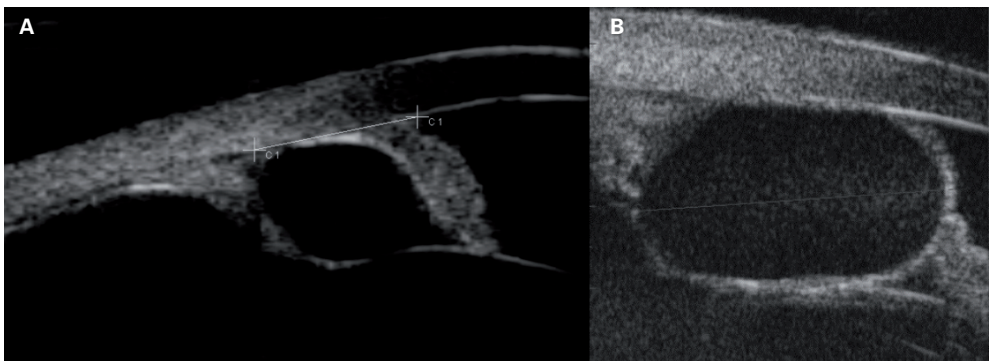


Figura 5.7. A: Quiste de epitelio pigmentario de iris. **B:** Quiste de estroma de iris



b. Masas pigmentadas del iris

Aparecen sobre todo en personas con los ojos claros, y pueden ser extensiones anteriores de MCC y/o MC (7).

- **Nevus del iris:**

Se trata en general de masas iridianas de espesores mínimos, de estructura interna regular con reflectividad ecográfica mayor que la del estroma iridiano adyacente (Figura 5.8.A). En algunos casos se presenta, como signo de benignidad, una línea hipocogénica en la cara anterior de la lesión (Figura 5.8.B). También pueden ser relativamente voluminosos provocando sombras acústicas.

- **Melanoma de iris**

En EMAR, son más voluminosos que los nevus y tienen una estructura interna irregular (Figura 5.9). Desde el punto de vista morfológico, se puede encontrar un aspecto cupuliforme o bien polilobulados en su superficie

anterior. La sombra acústica es más importante que en los nevus, existe una extensión a la capa de epitelio pigmentario de iris y se detectan frecuentemente zonas quísticas en su seno (necrosis, vasos) o adyacentes a la masa (8), En algunos casos puede detectarse un melanoma anular con glaucoma secundario (9).

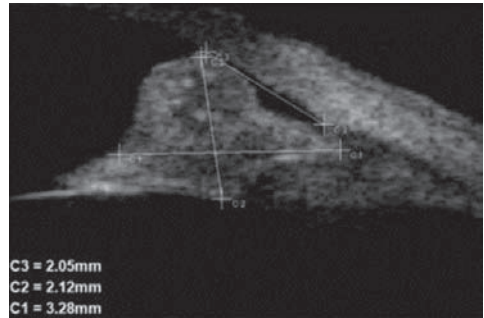


Figura 5.9. Melanoma de iris; EMAR a 50MHz, proyección longitudinal a las 7:30h de OD

La masa iridiana tiene un volumen importante: 3,3 X 2,8 mm de diámetro y 2,1 mm de espesor. Provoca un cierre angular localizado. Signos propios de un melanoma en esta imagen son: el volumen, el límite anterior discretamente irregular, la estructura interna irregular, sombra acústica y deformación posterior del iris.

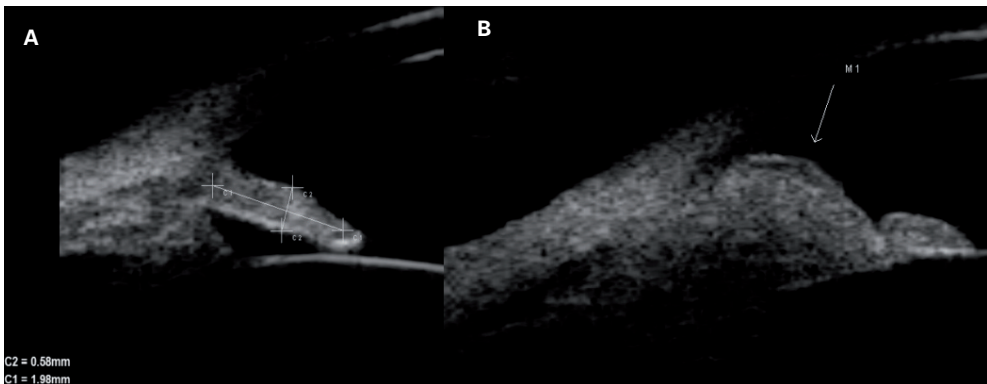


Figura 5.8: Nevus de iris.

A: EMAR a 50MHz en proyección vertical sobre las 4:30h del OI. El nevus es pequeño provocando un mínimo engrosamiento localizado del iris con una reflectividad ligeramente mayor que el resto del estroma iridiano adyacente.

B: Nevus de iris en cuadrantes inferiores con línea hipocogénica de superficie:



- Se pueden detectar otros tumores del iris, no pigmentados, lesiones linfoides (leucemias infantiles) o histiocitarios, o secundarios, que muchas veces son múltiples (10).

5.3.2. Cuerpo ciliar

a. Diagnóstico

Los MCC son accesibles mediante EMAR cuando su espesor es inferior o igual a 5 mm (Figura 5.10). Si tiene un volumen mayor, se debe recurrir a una ecografía de frecuencia más baja como la EAR, con una sonda de 25 MHz (Figura 5.11 A y B), o incluso con una sonda de 10 MHz si son muy voluminosos (Figura 5.12) (11). Los tumores pequeños de esta localización, de menos de 3 mm de diámetro, no suelen presentar crecimientos significativos en un periodo de tres años (12). Es relativa-

mente frecuente que el MCC pueda presentar quistes, algunas veces de tamaño grande (13). En todos los casos de MCC se debe llevar a cabo una exploración con EMAR para valorar la distancia del tumor al ángulo irido-corneal, y verificar la ausencia de infiltración escleral (Figura 5.13).

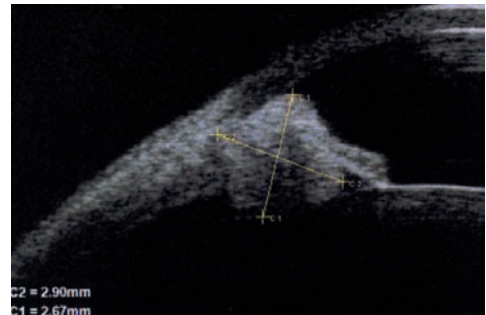


Figura 5.10. Lesión pigmentada irido-ciliar de pequeño tamaño; EMAR a 50 MHz, proyección longitudinal a las 4:30h del OI.

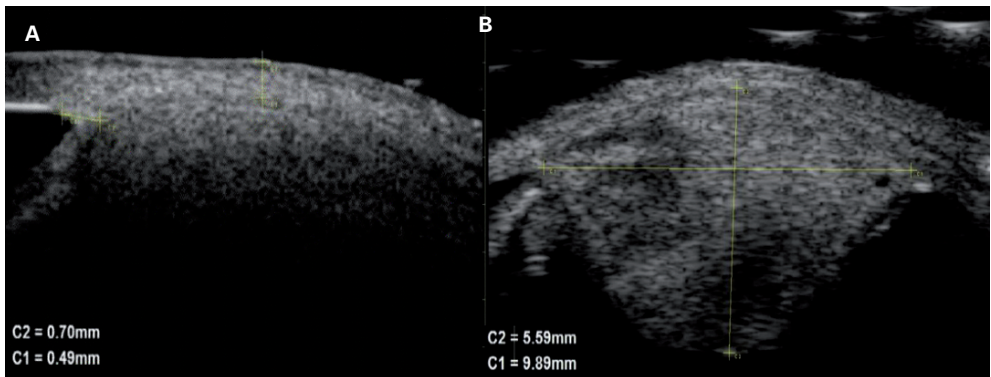


Figura 5.11: Melanoma de gran tamaño centrado en el cuerpo ciliar.

A. EMAF a 50 MHz del meridiano de las 7:30h

B. EAF a 25 MHz del meridiano de las 7:30h

El tumor es voluminoso con un tamaño de 9,9 mm X 10,2 mm de bases y 5,6 mm de altura. Como presenta una atenuación sónica importante no se puede estudiar completamente con la sonda de 50 MHz. La altura debe ser valorada con una sonda de 25 MHz, lo mismo que la estructura interna, que en este caso resultó irregular.



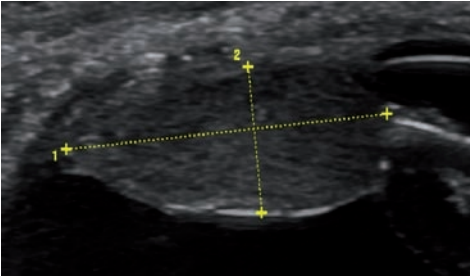


Figura 5.12. Melanoma coroido-ciliar de gran tamaño.

Imagen obtenida mediante un ecógrafo polivalente que dispone de una sonda de 8-18MHz, en el meridiano de la 1:30h del OD. Solamente se puede llevar a cabo el estudio de la masa completa empleando estas frecuencias relativamente bajas, ya que medía 11,3 X 12,6 mm de diámetro con una altura de 5,2

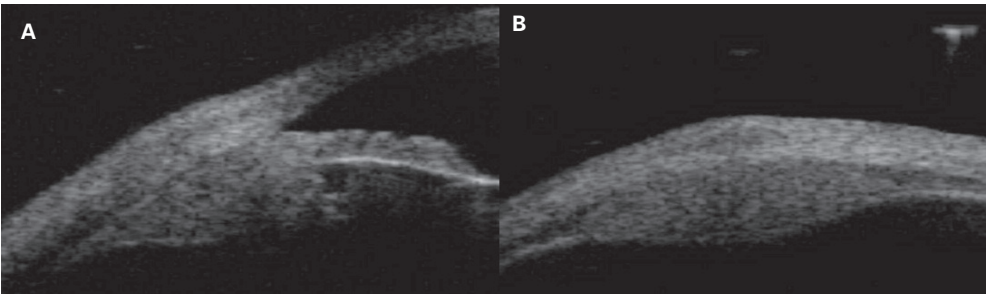


Figura 5.13: Melanoma del cuerpo ciliar detectado por una pequeña extensión subconjuntival

A. EMAR a 50 MHz proyección longitudinal sobre las 4 :30h del OI

B. EMAR a 50 MHz proyección transversa sobre el cuadrante inferior del OI.

La exteriorización subconjuntival tiene igual ecogenicidad que el MCC subyacente. Se detecta claramente en la proyección transversa sobre el cuadrante inferior la ruptura escleral profunda.

b. Diagnóstico diferencial

Igual que para los MC, los MCC provocan una atenuación del haz de ultrasonidos, en particular si se utiliza el modo A estandarizado. Este tipo de ecografía detecta igualmente un pulso vascular en el seno de la lesión (a diferencia de los tumores benignos, como un adenoma o un melanocitoma ⁽¹⁴⁾). Sin embargo, el modo A Estandarizado es menos sensible y menos específico que el EDC.

c. Seguimiento después de tratamiento conservador

Para detectar un aplanamiento de la lesión pueden transcurrir al menos 18 meses desde la aplicación del tratamiento conservador. En modo A estandarizado un tumor del cuerpo ciliar sin flujo puede corresponder a un pequeño tumor de menos de 3 mm de diámetro, a un tumor benigno o a un melanoma tratado.

Bibliografía



1. Reinstein DZ, Sutton HF, Srivannaboon S, Silverman RH, Archer TJ, Coleman DJ. Evaluating microkeratome efficacy by 3D corneal lamellar flap thickness accuracy and reproducibility using Artemis VHF digital ultrasound arc-scanning. *J Refract Surg.* 2006; 22:431-40.
2. Pavlin CJ, Foster FS. *Ultrasound Biomicroscopy of the eye.* 1995 Springer-Verlag New York
3. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, Romanelli-Gobbi M, Mazzuca D Jr, Green WR, Shields JA. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology.* 2011; 118:1297-302.
4. Marigo FA, Esaki K, Finger PT, Ishikawa H, Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R. Differential diagnosis of anterior segment cysts by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology.* 1999; 106:2131-2135.
5. Jethani J, Maria N, Shetty S, Vijayalakshmi P. Pigmented free-floating retrolental space cyst. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33:741-742.
6. Rabot A, Caujolle JP, Porterie M, Guillaud C, Ancelet E, Gastaud P, Malecaze F, Soler V. Prise en charge chirurgicale d'un kyste du stroma de l'iris récidivant. *J Fr Ophtalmol.* 2013; 36:109-112.
7. Albert DM, Searl SS, Forget B, Lavin PT, Kirkwood J, Nordlund JJ. Uveal findings in patients with cutaneous melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95:474-479.
8. Giuliari GP, Crema H, McGowan HD, Pavlin CJ, Simpson ER. Clinical and ultrasound biomicroscopy features associated with growth in iris melanocytic lesions. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153:1043-1049.
9. Manabe K, Jo N, Tateno H, Shishidon N, Takahashi K, Iwashita K, Isei T, Ohe C, Sakaida N, Uemura Y. A case of ring melanoma found while treating traumatic glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2013; 117:364-370.
10. Doro D, Parrozzani R, Midena E. Ultrasound biomicroscopy examination of anterior uveal tumors: information on location and size only? *Acta Clin Croat.* 2012; 51 Suppl 1:37-44.
11. Siahmed K, Berges O, Desjardins L, Lumbroso L, Bresseur G. [Anterior segment tumor imaging: advantages of ultrasound (10, 20 and 50 MHz) and optical coherence tomography]. *J Fr Ophtalmol.* 2004; 27:169-173.
12. Weisbrod DJ, Pavlin CJ, Xu W, Simpson ER. Long-term follow-up of 42 patients with small ciliary body tumors with ultrasound biomicroscopy. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149:616-22.
13. Jang J, Kaliki S, Eagle RC, Shields JA, Shields CL. Multicavitary ciliary body melanoma presenting as a cyst. *Oman J Ophthalmol.* 2013; 6:48-50.
14. Kathil P, Milman T, Finger PT. Characteristics of anterior uveal melanocytomas in 17 cases. *Ophthalmology.* 2011; 118:1874-1880.



5.4 Eco-Doppler Color

Como técnica de imagen diagnóstica complementaria, el Eco-Doppler Color (EDC), permite estudiar un signo fundamental de los MU, el pulso vascular interno. Este signo puede detectarse en aproximadamente un 60% de los casos en ecografía en modo B y en un 80% de los casos en ecografía en modo A estandarizada. Sin embargo, el EDC es más fiable, ya que ha mostrado este signo casi de una forma constante, en el 96,5% de los casos de MU. Por otra parte, además de este aspecto cualitativo, permite igualmente un análisis cuantitativo de esta vascularización.

5.4.1 Contribución al diagnóstico

El EDC en los MC se estudió en 1995, en 176 casos en colaboración entre la Fundación Rothschild y el Instituto Curie de Paris, Francia (no publicado). Se distinguieron cinco estadios diferentes de vascularización:

a. El estadio I se detectó en el 69,9% de los casos, por lo general en tumores de menos de 6 mm de altura, cupuliformes y de localización posterior al ecuador. En modo color se detectaba el flujo próximo a la superficie tumoral. En modo pulsado, la velocidad sistólica máxima (VSM) estaba comprendida entre 10 y 15 cm/s y el índice de resistencia (IR) similar al de los vasos centrales de la retina, comprendido entre 0,55 y 0,70 (Figura 5.14).

b. El estadio II se observó en 21,6% de los casos, en tumores voluminosos (altura comprendida entre 5 y 9 mm), tanto posteriores como anteriores al ecuador. En modo color, se detectaron vasos centrípetos (arterias) situados bajo la superficie del tumor y vasos de flujos centrífugos (venas). En modo pulsado los flujos arteriales eran más intensos, con una VSM comprendida entre 15 y 30 cm/s, pero el IR estaba comprendido entre 0,55 y 0,70 (Figura 5.15).

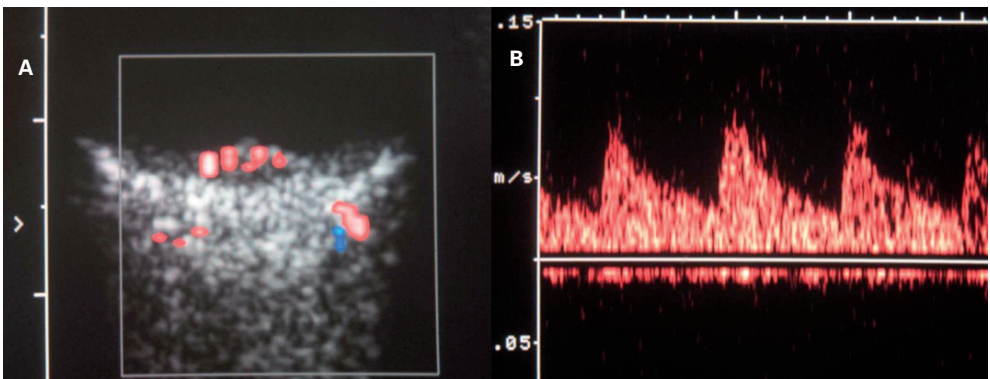


Figura 5.14: MC. Vascularización de tipo I

- A.** En modo color, presencia de numerosos puntos coloreados bajo la superficie de este MC situado nasal a la papila, midiendo 6,5 mm de base y 2,6 mm de altura
- B.** En modo pulsado, la VSM es de 9,8 cm/s y el IR 0,58

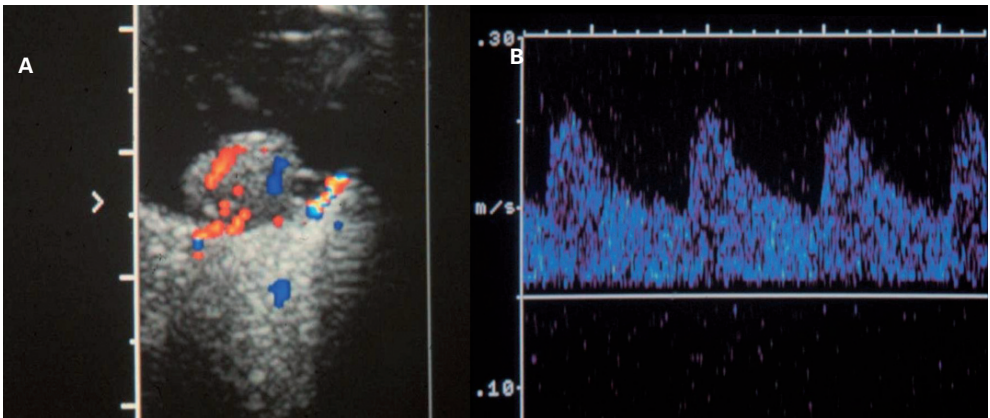


Figura 5.15: MC. Vascularización de tipo II

- A.** En modo color, presencia de varias arterias (tono rojo), cerca del ápex del tumor, situado muy cerca del nervio óptico y de una vena (tono azul), situada en otra parte de la masa. Este tumor, centrado sobre el polo posterior, es muy voluminoso, con unas medidas de 9,6 mm de diámetro y 5,8 mm de altura.
- B.** En modo pulsado, la VSM está más elevada, 22 cm/s y el IR 0,58.

c. El estadio IIIa resultó poco frecuente, observado en el 3,4 % de los casos de tumores muy voluminosos cilio-coroideos, donde la altura era superior a los 9 mm, con morfología nodular o en cham-

piñón y asociados a una hipertensión ocular. La VSM y el IR resultaban dependientes de la severidad de esta hipertensión (Figura 5.16).

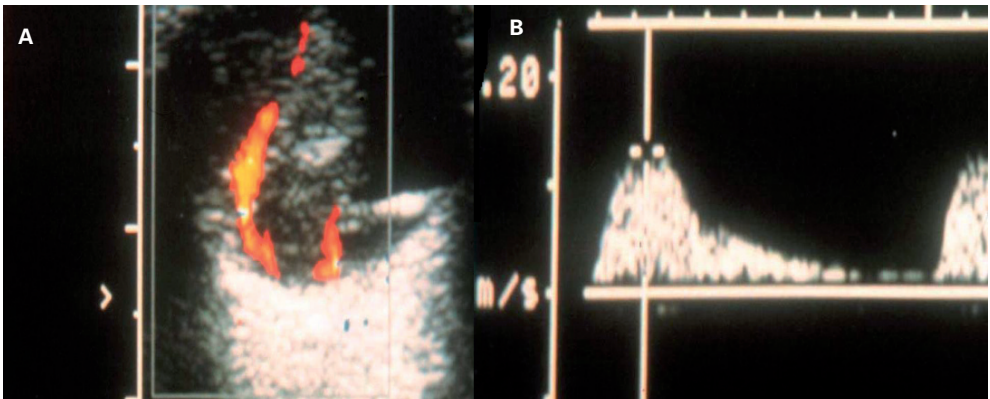


Figura 5.16: MC. Vascularización de tipo IIIa

- A.** En modo color, voluminoso tumor corioideo-ciliar con unas bases de 15,5 X 17,4 mm y una altura de 12 mm, presentando en este corte dos vasos centrípetos centrales.
- B.** En modo pulsado, la VSM relativamente baja, 12,8 cm/s y el IR 0,86. Estas alteraciones, VSM baja e IR alto están relacionadas con un aumento de la presión intraocular.



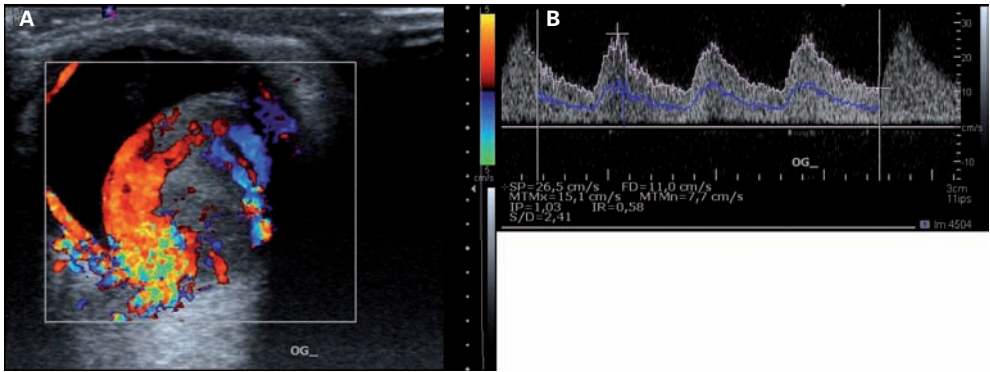


Figura 5.17: MC. Vascularización de tipo IIIb. A

- A.** En modo color, muy voluminoso tumor corioideo-ciliar con unas bases de 18,5 X 17,6 mm y una altura de 14,2 mm, presentando numerosos vasos arteriales centrípetos (rojo) y numerosos vasos venosos (azules).
- B.** En modo pulsado, la VSM es elevada, 39,4 cm/s y el IR es 'normal' para un MU: 0,65. La presión intraocular estaba en 18 mmHg.

d. El estadio IIIb, muy raro en frecuencia, en el 1,7% de los casos, se detectó en tumores corioideos muy voluminosos, sin hipertensión ocular asociada: la masa tumoral se encontraba ricamente vascularizada (Figura 5.17) con una VSM superior a 30 cm/s y un IR entre 0,60 y 0,70.

e. El estadio 0, corresponde a la ausencia de flujo detectado por EDC. Se encontró en 3,4% de los casos, pudiendo estar en relación con hemorragias

intratumorales, lesiones de pequeñas alturas e hipertensiones oculares importantes (Figura 5.18).

5.4.2 Diagnóstico diferencial

- Los **hemangiomas corioideos** circunscritos de pequeña altura, presentan una actividad vascular muy pequeña, ínfima, capilar, solamente detectable en modo pulsado. Los de volumen más importante, presentan flujos en el extremo tumoral situado cerca del nervio óptico.
- Las **metástasis corioideas** presentan habitualmente más flujo en modo color y la curva espectral mal delimitada en modo pulsado.
- No hay flujo característico en los **hematomas subretinianos**, tanto en el polo posterior (DMAE) como en neovasos periféricos.
- En el caso de **varices de ampollas de vena vorticosas**, con variación

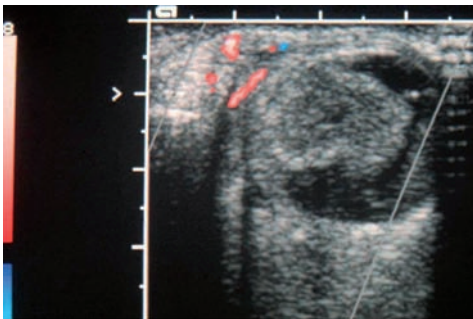


Figura 5.18: Melanoma cilio-coroideo, sin flujo detectable en modo color, relacionado con una importante hemorragia intratumoral y una trombosis de una vena vorticosa.



del tamaño de la lesión en el curso de una exploración el EDC puede mostrar los flujos típicamente venosos al nivel de la malformación prolongándose hacia la vorticosa y el sistema venoso oftálmico.

- e. En los **nevus coroideos** con signos de riesgo, como la aparición de una excavación coroidea, debería considerarse la presencia de flujo.

5.4.3 Seguimiento tras tratamiento conservador

Se ha observado que EDC muestra una reducción de la vascularización interna seis meses antes que las modificaciones visibles en la ecografía. Sin embargo, una disminución demasiado rápida de la vascularización así como una estabilidad de la misma pasados veinticuatro meses desde el tratamiento suponen un mal pronóstico de la enfermedad.

5.5 Angiografía fluoresceínica. Angiografía con verde de Indocianina

Las angiografías con fluoresceína (AGF) y con verde de indocianina (AVI) no muestran signos patognomónicos del MC ⁽¹⁾, pero pueden ayudar al diagnóstico, diagnóstico diferencial con otros tumores oculares y al estudio de complicaciones como la retinopatía por radiación secundaria a la braquiterapia ⁽²⁾. Es esencial que exista transparencia de medios y que la localización del tumor no sea muy periférica, aunque recientemente, la incorporación de retinógrafos de campo amplio permiten fotografiar hasta casi 200° en una única captura y hacer un seguimiento más fácil de estas lesiones.

5.5.1 Diagnóstico

a. Angiografía con Fluoresceína (AGF)

Esta técnica se ha empleado clásicamente para delimitar los límites tumorales y su patrón de vascularización. Los hallazgos dependen de la naturaleza del tumor y de las alteraciones del EPR adyacente; las zonas en las que éste no es atrófico contienen lipofusina, que intercepta la luz emitida por la fluoresceína ⁽³⁾.

En los tiempos iniciales observamos la presencia de puntos hiperfluorescentes dispersos sobre la superficie o confinados a la periferia (*pinpoints*) acompañados de áreas hipofluorescentes ⁽⁴⁾. Las fugas desde uno o varios puntos producen hiperfluorescencia como consecuencia del llenado de los vasos del propio tumor, que perderán rápidamente el contraste (Figura 5.19A). En ocasiones pueden verse simultáneamente los vasos tumorales y los de la retina constituyendo la llamada imagen de "doble circulación" ⁽¹⁾. Esta microvascularización de los MC fue identificada y clasificada *in vivo* por Mueller *et al.* ⁽⁶⁾, con AVI confocal. Las áreas de hipofluorescencia sobre el tumor pueden ser producidas por la existencia de hemorragias, PN, o exudados retinianos o subretinianos y, a nivel del tumor, por la existencia de zonas necróticas avasculares ⁽¹⁾. La invasión retiniana del tumor oculta los vasos de la retina y es también característico en estos casos la existencia de anastomosis retino-tumorales.

En los tiempos finales, se perderá contraste desde el propio tumor al espacio subretiniano, siendo difícil distinguir estructuras por la gran hiperfluorescencia. Las formas infiltrativas difusas tien-



den a producir ocultamiento de la coroides durante toda la AGF ya que las células pueden ocupar incluso la coriocapilar.

b. Angiografía con Verde de Indocianina (AVI)

En muchos casos es mejor que la AGF porque no está influenciada por la pigmentación del tumor, y se delimitan mejor los márgenes y los vasos corioideos.

Los puntos de hiperfluorescencia focal en la superficie del tumor pueden estar presentes tanto en la AGF como en la AVI. Las áreas donde existen cambios en el EPR sobre la superficie del tumor son hiperfluorescentes debido a tinción tardía en la AVI. En contraste las áreas de desestructuración del EPR son hipofluorescentes (4).

Los cambios del EPR alrededor del tumor pueden presentar hiperfluorescencia tardía en la AVI en relación con la existencia de desprendimiento de retina exudativo. Cuando el metabolismo celular está severamente alterado es posible observar también áreas hipofluorescentes circunscritas gravitacionales que pueden estar asociadas con fenómenos de fuga, creando un cuadro clínico mixto.

La membrana de Bruch (sometida a la tensión por el tumor) puede romperse, con avulsión de las células EPR y exposición del tumor (formas en "champiñón") con hipofluorescencia en fases tardías. La AVI en algunos casos permite el análisis de los vasos del tumor y su perfusión (Figura 5.19B), convirtiéndose en una valiosa herramienta de diagnóstico para identificar la macro-microvascularización dentro o alrededor del tumor (4).

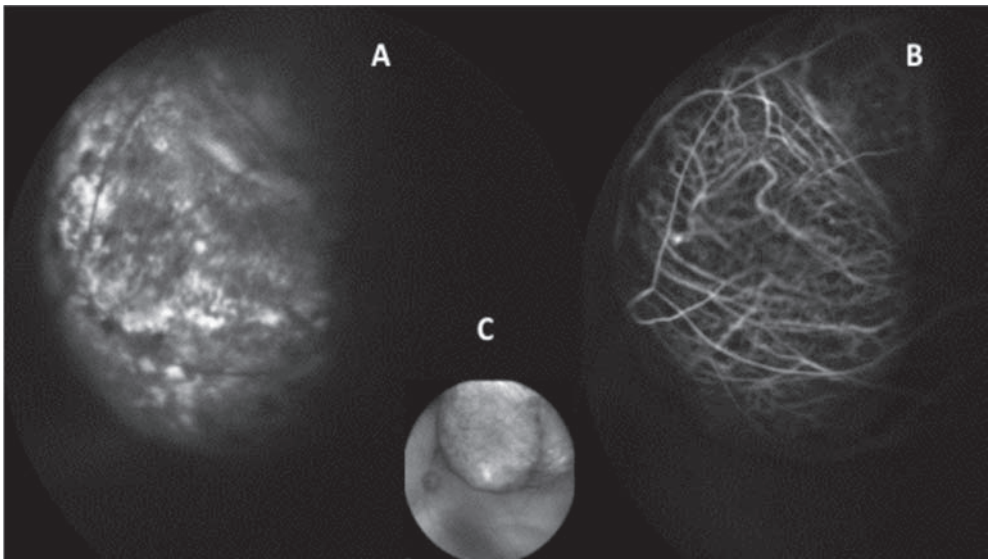


Figura 5.19: **A:** Puntos de hiperfluorescencia focal en la superficie del tumor (Pinpoints), que difunden en los tiempos tardíos de la AGF. **B:** Visualización de la doble circulación con verde de indocianina. **C:** Retinografía infrarroja del mismo paciente donde se puede apreciar el tamaño tumoral y la morfología "en champiñón".



Algunos tipos de microcirculación, compuestos de *loops* o redes vasculares, se han correlacionado estadísticamente con un particular peor pronóstico (5-7).

5.5.2 Diagnóstico diferencial

Las características angiográficas del MU pueden ayudarnos a realizar el diagnóstico diferencial con otros tumores (4):

- **Pigmentados:** Nevus de coroides, melanocitoma del nervio óptico, hiperplasia del EPR o hemorragia subretiniana en el contexto de una degeneración macular asociada a la edad.
- **Lesiones no pigmentadas o débilmente pigmentadas:** Metástasis solitarias, hemangioma, schwannoma, leiomioma, pseudotumores vasculares adquiridos en adultos, corioretinopatías periféricas exudativas relacionadas con la edad, escleritis, pseudotumores granulomatosos etc.

5.4.3. Retinopatía por radiación:

La retinopatía por radiación ocurre en el 42 % de los pacientes a los 5 años de tratamiento mediante braquiterapia (2). Supone una causa potencial de pérdida de visión en estos pacientes y el cuadro clínico incluye edema macular, anomalías de la microcirculación retiniana y defectos en la perfusión capilar (8). Los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de padecerla, posiblemente

te por el compromiso previo de la vascularización retiniana (9). Los principales factores predictores para su desarrollo son margen del tumor próximo al disco óptico y la fóvea así como las altas dosis de radiación en la base del tumor (2). La AGF es de gran utilidad para el diagnóstico de esta complicación y para diferenciar las formas proliferativas de las no-proliferativas y planificar el tratamiento con láser (Figura 5.20).

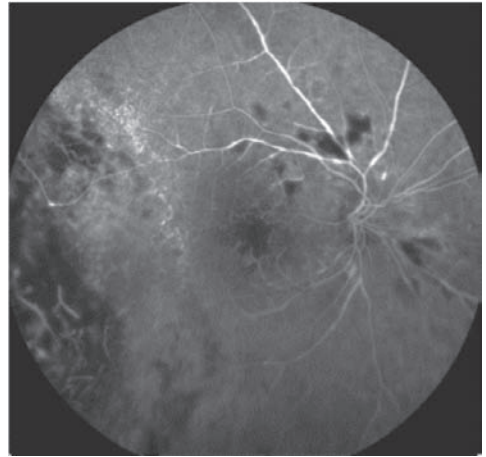


Figura 5.20: Cambios angiográficos en la retinopatía por radiación. Se observa isquemia subfoveal, alteraciones del calibre vascular con interrupción de la circulación e isquemia por fuera de las arcadas.

En el momento actual sin embargo, el desarrollo de la imagen multimodal mediante tomografía de coherencia óptica, imágenes multiespectrales y autofluorescencia probablemente serán el inicio de una nueva era para conseguir una detección más precoz del MU (10).



Bibliografía

1. Corcóstegui B, Buill J. A. Gómez-Ulla F. "Tumores de la Retina y Coroides". En: F. Gómez-Ulla, B. Corcóstegui (eds.) *ANGIOGRAFIA FLUORESCINICA Y LASER. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Fondo de Ojo*. LXIV Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología y Autores; 1988. 305-336.
2. Kaan Gündüz, MD; Carol L. Shields, MD; Jerry A. Shields, MD; Jacqueline Cater, PhD; Jorge E. Freire, MD; Luther W. Brady, MD. Radiation Retinopathy Following Plaque Radiotherapy for Posterior Uveal Melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(5): 609-614.
3. Boulton M, Docchio E, Dayhaw-Barker P, et al. Age related changes in the morphology absorption and fluorescence of melanosomes and lipofucsin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 1990; 30: 1291-303.
4. Zografos L, Uffer S, Coscas G. *Tumors of the Choroid and of Retinal Pigment Epithelium*. In: Coscas G, Coscas F, Zourdani A. *ATLAS OF INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY FLUORESCIN ANGIOGRAPHY, ICG ANGIOGRAPHY AND OCT CORRELATIONS*. 1ª ed. Paris: Elsevier SAS; 2005. 354-363.
5. Mueller A. J., Bartsch D.U., Folberg R et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine Green scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 31-39.
6. Folberg R., Pe'er J., Gruman L.M., et al. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched cas-control study. *Hum Pathol*, 1992; 23: 1298-1305.
7. MacLean I.W., Keef K.S., Buurnier M.N. Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size. *Ophthalmology* 1997; 104: 777-780.
8. Irvine AR, Wood IS. Radiation retinopathy as an experimental model for ischemic proliferative retinopathy and rubeosis iridis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 790-797.
9. Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 629-632.
10. Jerry A. Shields MD, Carol L. Shields MD. Management of Posterior Uveal Melanoma: Past, Present, and Future : The 2014 Charles L. Schepens Lecture. Presented as the 2014 Charles L. Schepens Lecture at the American Academy of Ophthalmology Retina Subspecialty Day, Chicago, Illinois, October 17, 2014 (JAS). *Ophthalmology*. 2015; 122 (2): 414-428.



5.6 Autofluorescencia

La autofluorescencia (AF) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que se basa en la emisión de luz por fluoróforos naturales tras su excitación por una luz de diferente longitud de onda. En la AF de longitud de onda corta (AF-LOC), obtenida tras aplicar una luz excitadora de 488 nm (argón azul), el fluoróforo excitado es la lipofucsina (LF), producto de degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores que se acumula dentro del epitelio pigmentario retiniano (EPR) (1,2,3). En la AF de longitud de onda larga cercana al infrarrojo (AF-LOCIR) obtenida tras aplicar una luz excitadora de 787 nm (luz de láser diodo), los fluoróforos excitados son la melanina y sus compuestos relacionados (melanolipofucsina y melanina oxidada) (4). Es por esto que la AF-LOCIR refleja fundamentalmente la distribución de melanina del EPR, observando una hiperseñal en los nevus coroideos planos (Figura 5.21).

La AF del *fundus* (AFF) representa el estado del EPR suprayacente, aportando importante información dinámica sobre el estado metabólico del mismo. Un patrón uniforme de AF indica que el EPR tiene una actividad metabólica normal. En la fase aguda (inflamación) de

las lesiones de EPR se produce un aumento de su metabolismo con el consiguiente incremento en la concentración de lipofucsina, lo que se traduce en un patrón de hiperAF. Si el proceso patológico persiste, las células de EPR sufren hiperplasia, metaplasia y/o atrofia lo que da lugar a un patrón de hipoAF (Tabla 5.2).

Existen patrones de hiper-hipoAF definidos para muchas enfermedades retinianas y también para los distintos tumores coroideos. Nos referiremos en este apartado a las características de la AF con longitud de onda corta de los tumores coroideos pigmentados: nevus y melanomas coroideos.

5.6.1 Nevus coroideo

Cuando se evalúa un nevus con AF se debe considerar la AF intrínseca del propio nevus y la AF extrínseca correspondiente al EPR suprayacente (5).

a. AF intrínseca

En general, los nevus tienen poca AF intrínseca (6,7). La mayoría de los nevus pigmentados son hipoAF (el pigmento enmascara la AF escleral) y los nevus amelanóticos tienden a ser ligeramente hiperAF.

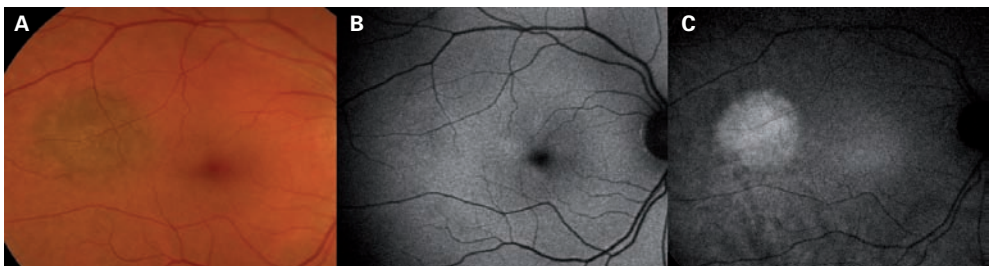


Figura 5.21. **A:** Nevus plano moderadamente pigmentado temporal a fóvea. **B:** Nevus isoAF con AF-LOC. **C:** Hiperseñal correspondiente a nevus coroideo en AF-LOCIR.



Tabla 5.2. Características de autofluorescencia de fondo (AFF) relacionadas con tumores intraoculares ⁽⁵⁾

Hallazgo	Hiper-AF	Hipo-AF
Lipofucsina (pigmento naranja)	+++	
Líquido subretiniano		
Reciente	++	
Resuelto-crónico		+
Drusas	+ (en anillo)	+ (en anillo)
Desprendimiento EPR (DEP)	++	
Hiperplasia EPR		+
Hiperplasia reactiva EPR	+	
Atrofia EPR		++
Metaplasia fibrosa de EPR		++

+ débil; ++ moderado; +++ intenso

b. AF extrínseca

La AF derivada de las alteraciones del EPR es mucho más evidente e informativa ^(6,7,8). La hiperplasia, metaplasia y atrofia del EPR indican cronicidad y estabilidad de la lesión y son hipoAF (Figura 5.22). Las drusas, otro signo de cronicidad,

muestran una ligera hiperAF en anillo o una señal de mayor intensidad cuando son grandes o coalescen. El líquido subretiniano crónico o resuelto, signo de estabilidad del nevus aparece hipoAF, mientras que el LSR de aparición reciente, sugestivo de actividad y/o transformación es hiperAF ^(5,6).

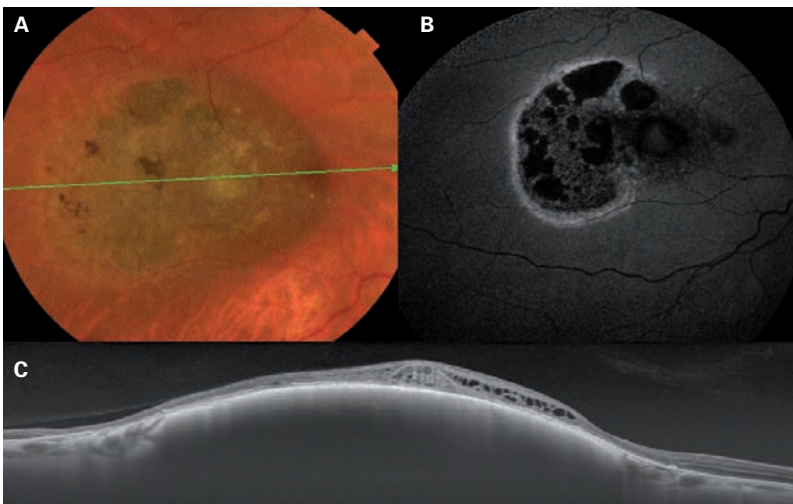


Figura 5.22. A: Nevus con metaplasia, hiperplasia y atrofia que muestran hipoAF evidente en B. Existe un halo de metaplasia reactiva. En C se observa la atrofia de capas retinianas suprayacentes.



5.6.2 Lesión coroidea melanocítica de pequeño tamaño (LCMPT) con factores de riesgo

La AF resulta una excelente herramienta para valorar la presencia de dos de los principales factores de riesgo de crecimiento/malignización de una LCMPT⁽⁹⁾: el pigmento naranja (PN) y el líquido subretiniano (LSR).

La identificación fundoscópica del PN puede resultar difícil, ya que su coloración depende del color de la lesión de fondo (aparece de color parduzco en las lesiones amelanóticas y anaranjado en las más pigmentadas) y en ocasiones se presenta en escasa cantidad. Sin embargo, el PN tiene una señal intensamente hiperAF lo que facilita su detección (Figura 5.23). Esto explica la recomendación para incluir la autofluorescencia como método de exploración en el seguimiento de pacientes con LCMPT. Como ya comentamos previamente, el LSR reciente, sugestivo de actividad y/o transformación es hiperAF.

5.6.3 Melanoma coroideo

Al presentar con mucha frecuencia parches de pigmento naranja y LSR, los melanomas muestran zonas intensamente hiper-AF⁽⁸⁾ (Figura 5.24). La AF aumenta en tumores grandes, pigmentados y aquellos con disrupción del EPR suprayacente⁽⁶⁾. También pueden tener zonas hipo-AF debidas a la presencia de hiperplasia del EPR y metaplasia fibrosa^(6,7,8,9,10).

Durante los primeros meses tras el tratamiento se observa un incremento de la hiper-AF del tumor debido a un aumento de la LF y la pigmentación así como al inicio de una importante hiperplasia reactiva del EPR^(11,12). Con el paso del tiempo, el incremento de la metaplasia fibrosa y la presencia de hiperplasia reactiva crónica y atrofia del EPR, confieren un mayor número de áreas hipo-AF⁽¹⁰⁾.

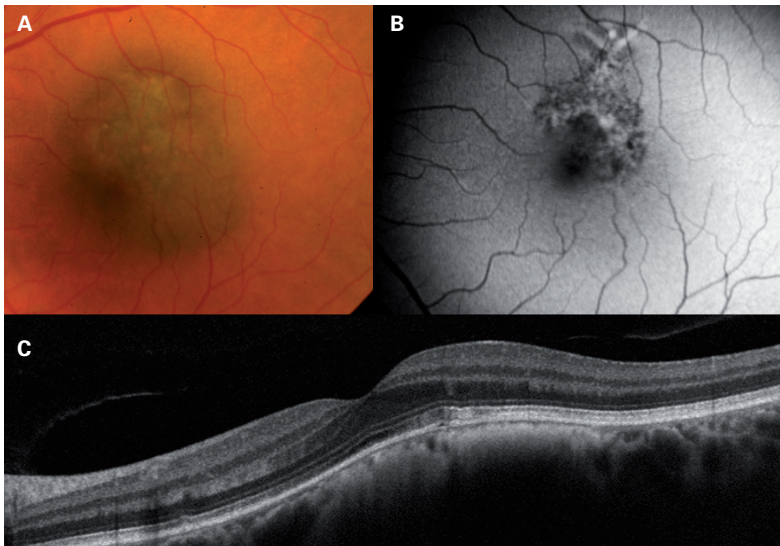


Figura 5.23. A: LCMPT en área macular con PN en superficie. B: HiperAF debida a PN. C: Mínima disrupción de EPR en OCT



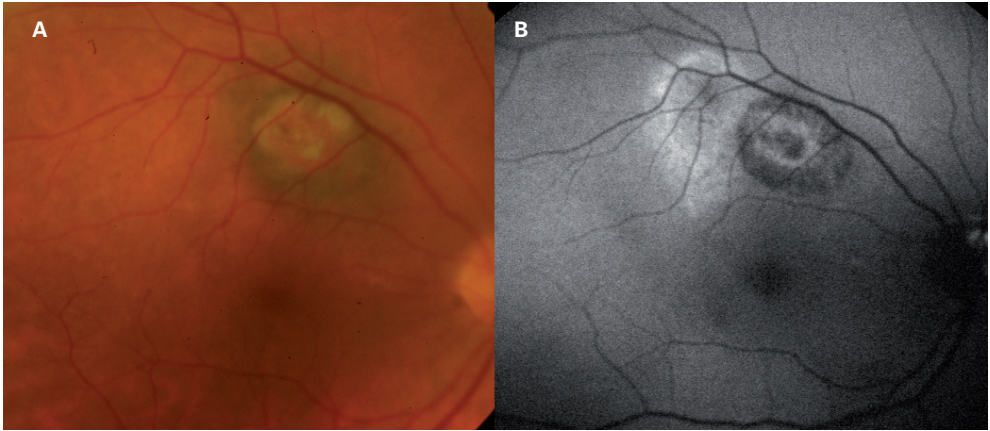


Figura 5.24. A : LCMPT con abundante PN. **B:** HiperAF correspondiente a PN y LSR.

Bibliografía

- Gómez-Ulla F, López-López F, Fernández M, Charlón P. "Autofluorescencia del fondo de ojo" En: Armaá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, García Arumí J, Gómez-Ulla F, Ruiz Moreno JM, Vilaplana D (eds.) *PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA MÁCULA*. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología .1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología y Autores; 2010: 161-170.
- Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, et al. Autofluorescence of orange pigment overlying small choroidal melanoma. *Retina* 2007; 27: 1107 – 1111
- Gündüz K, Pulido JS, Bakri SJ, et al. Fundus autofluorescence of choroidal melanocytic lesions and the effect of treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 172–178.
- Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2006; 47(8): 3556–64.
- Almeida A, Kaliki S and Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours. *Current Opinion* 2013; 24(3): 222-32.
- Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of choroidal nevus in 64 cases. *Retina*. 2008; 28: 1035-43.
- Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 617-22.
- Gündüz K, Pulido JS, Ezzat K, et al. Review of fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Eye (Lond)* 2009; 23: 497–503.
- Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8): 981–7
- Amselem L, Pulido JS, Gunduz K, García-Arumí J, Monés J. Infrared reflectance in choroidal melanomas and its correlation with fundus autofluorescence. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 1565-6.
- Amselem L, Pulido JS, Gunduz K, Bakri SJ, Diaz-Llopis M, Dolan JW, et al. Changes in fundus autofluorescence of choroidal melanomas following treatment. *Eye*. 2009; 23: 428-34.
- Gündüz K, Pulido JS, Bakri SJ, Amselem L, Petit-Fond E, Link T. Fundus autofluorescence of choroidal melanocytic lesions and the effect of treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007; 105: 172-8; discussion 178-9.



5.7 Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) está adquiriendo una importancia creciente en la práctica de la oftalmología. De manera similar a otras subespecialidades oftalmológicas, la oncología ocular ha incorporado esta técnica en la práctica clínica diaria. La tecnología espectral (SD-OCT) con la modificación EDI (EDI-OCT; *enhanced deep image-OCT*) rápidamente ha desplazado a la tecnología *time-domain* debido a su mayor velocidad, sensibilidad y resolución y recientemente los dispositivos *swept-source* (SS-OCT) se han mostrado más útiles todavía. En la actualidad estas tecnologías son un soporte en el diagnóstico de los tumores intraoculares, e incluso en la planificación de tratamiento y valoración de respuesta al mismo.

5.7.1 Nevus

En el estudio de los nevus coroideos, la tecnología *time-domain* es capaz de identificar alteraciones retinianas sobre la tumoración, tales como el edema intraretiniano, el fluido subretiniano, la atrofia de los fotorreceptores y las alteraciones del EPR, pero no ha permitido visualizar las características internas de las lesiones. En cambio con la tecnología EDI-OCT se pueden visualizar igualmente las alteraciones retinianas, pero además permite analizar el componente coroideo^(1,2,3). Mediante el estudio con OCT los nevus coroideos se presentan como lesiones de contorno cupuliforme y con una profunda sombra posterior (parcial 59% y completa en el 35%) que estadísticamente es superior cuanto mayor es el grado de pigmentación⁽³⁾.

Otras características identificadas mediante EDI-OCT fueron el adelgazamiento de la coriocalpilar sobre la lesión (94%), la atrofia del EPR (14%), la pérdida del EPR (14%), la nodularidad del EPR (8%), la pérdida de los fotorreceptores (43%), la alteración de los elipsoides (37%) o la pérdida de los mismos (6%), la alteración de la membrana limitante externa (MLE) (18%) y la presencia de fluido sobre la lesión (16%)⁽⁴⁾.

A menudo en la práctica clínica es difícil diferenciar entre una lesión coroidea melanocítica benigna de un melanoma pequeño. En la actualidad disponemos de criterios clínicos que nos permiten establecer las probabilidades de que una lesión sea maligna, como el pigmento naranja, el grosor, la presencia de fluido subretiniano, la proximidad al nervio óptico, la presencia de síntomas, vacío acústico, la ausencia de halo de despigmentación o la ausencia de drusas⁽⁵⁾.

Mediante la EDI-OCT podemos identificar algunos de los signos potencialmente importantes presentes en los melanomas respecto a los nevus, como el fluido subretiniano (91% vs. 14%), el edema retiniano (61% vs 14%) o los depósitos subretinianos de lipofuscina (61% vs 11%)⁽¹⁾.

Adicionalmente, la SS-OCT nos ha permitido visualizar más detalles intrínsecos de la tumoración como una estructura interna homogénea, vasos intralesionales en el 100%, cavidades en el 20%, granulado intratumoral en el 47% y vasos perilesionales distendidos en el 73% de los casos^(6,7). (Figura 5.25)



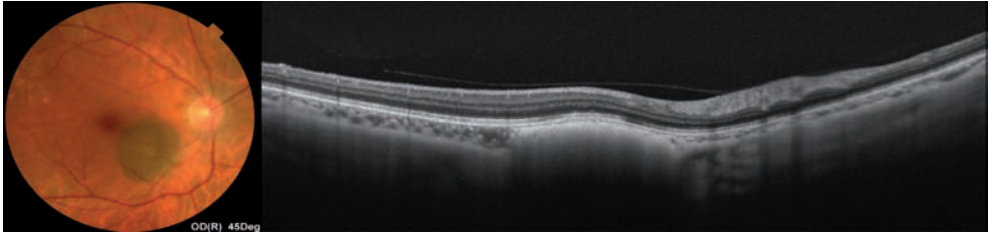


Figura 5.25 Nevus coroideo

5.7.2 Melanoma

La detección precoz del melanoma de coroides (MC) de pequeño tamaño es un reto clínico, puesto que su aspecto fundoscópico es muy parecido a los nevus coroideos.

A menudo en la práctica clínica es difícil diferenciar entre una lesión coroidea melanocítica benigna de un melanoma pequeño, aunque pueden ayudarnos los criterios clínicos detallados en el apartado anterior.

Estudios recientes mediante EDI-OCT han mostrado una mejor resolución en la visualización de los cambios coroideos así como de los retinianos. Los hallazgos en el caso del melanoma de coroides son presencia de sombra posterior (97%), estructura interna con irregularidades (100%), compresión o pérdida de la coriocapilar (100%), presencia de *shaggy photoreceptors* (49%), pérdida estructural de los fotorreceptores (24%), de los segmentos elipsoides (65%), de la membrana limitante externa (43%), de la capa nuclear externa (16%), de la capa plexiforme externa

(11%), alteraciones de las capa internas (8%), presencia de fluido subretiniano (92%) y de material subretiniano compatible con lipofuscina (95%) (8).

Cuando analizamos las lesiones compatibles con melanomas de coroides mediante SS-OCT encontramos una mejor visualización de su estructura interna que es más irregular que en los nevus coroideos, y en todos los casos no fué posible visualizar la esclera. También se constató mediante esta tecnología espacios vacíos que pueden corresponder a lagunas vasculares. En todos los casos existía una desaparición de la coriocapilar y una desestructuración o desaparición del EPR (7).

Varios trabajos demuestran que cuando comparamos la ecografía convencional con la SS-OCT en la medición de los diámetros basales en tumores pequeños, se produce una sobreestimación de alrededor de 1 mm a favor de la ecografía, por lo que la SS-OCT es más precisa en la medición de lesiones pigmentadas pequeñas por la mejor visualización de los límites de la lesión (7,9,10) (Figura 5.26).

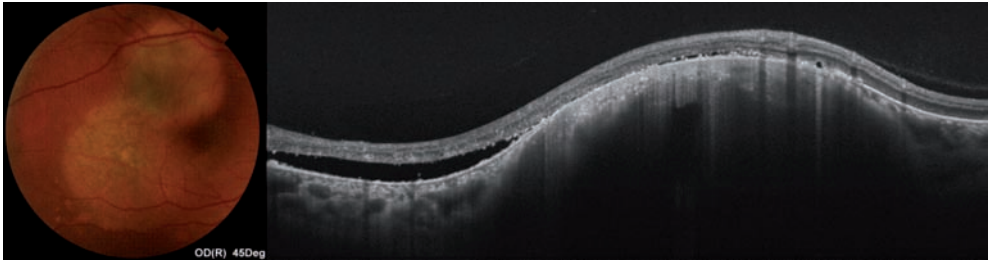


Figura 5.26 Melanoma de coroides

5.7.3 Metástasis coroideas

En el estudio mediante EDI-OCT las metástasis se presentan en el 64% de los casos con una característica superficie ondulante, lo que se ha denominado "*plateau shaped*" o "*lumpy-bumpy*". En contraposición, los nevus y melanomas presentan una superficie cupuliforme y regular (11,12).

Otras características mediante EDI-OCT son la baja reflectividad óptica interna, la compresión de la coriocalpilar (93-100%), sombra posterior (86%), alteraciones del EPR (78%), *shaggy photoreceptors* (75%) desestructuración de la capa elipsoide (57%), desestructuración de la MLI (29%), fluido subretiniano (67-79%) (2,9,12).

Mediante EDI-OCT se ha evidenciado la mayor precisión de esta técnica en el diagnóstico y en la estimación de tamaños respecto a la ecografía, tanto antes

del tratamiento como después del mismo (9).

Además mediante la SS-OCT se ha visualizado una baja reflectividad óptica interna con acúmulos irregulares en su interior, asociado a la desaparición de la coriocalpilar (7). (Figura 5.27).

5.7.4 Hemangiomas coroideos

Las características mediante EDI-OCT del hemangioma coroideo son las de una tumoración coroidea con una superficie cupuliforme y regular (100%), la presencia de una banda con reflectividad media-baja con una señal homogénea y espacios intrínsecos probablemente vasculares (2). Otras características descritas son un vacío posterior (90%), fluido subretiniano (70%), alteraciones del EPR (40%), de la capa elipsoide (40%) y de las capas externas retinianas (30%), así como de las capas internas retinianas (30%) (4). (Figura 5.28).

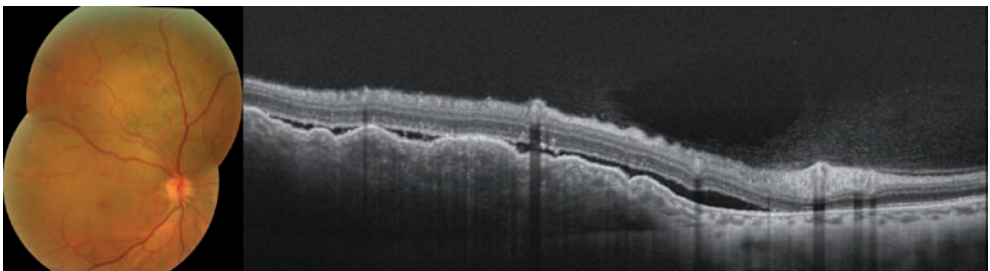


Figura 5.27 Metástasis coroideas



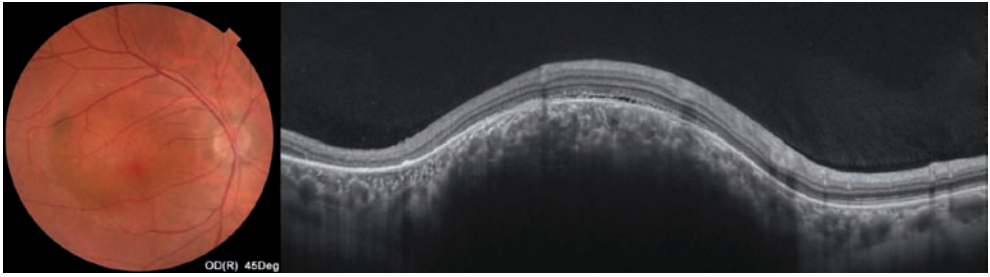


Figura 5.28 Hemangioma coroideo

Al analizarlos mediante SS-OCT se visualiza mejor la estructura interna de septos y lagunas vasculares (2,7,13,14). Mediante *en face* SS-OCT se presenta como un patrón multilobular parecido a un panal de abeja o al de una esponja, con espacios hiporreflectivos, confluentes, ovals o redondos y que se corresponden a los espacios vasculares, rodeados de zonas hiperreflectivas que representan las paredes vasculares y el tejido conectivo del tumor (14). Un 45,4% de los pacientes presentaban además un halo hiperreflectivo rodeando la tumoración que puede corresponder a un acúmulo periférico de melanocitos. Un 77,2% de los pacientes presentaban vasos de pequeño calibre en la parte interna de la lesión y vasos de mayor calibre en la parte externa (14).

Este patrón que vemos tanto en los cortes axiales como coronales (*en face*) de la tumoración, se correlaciona con la

estructura cavernosa vascular de esta tumoración perfectamente diferenciada de la vascularización normal de la coroides y que podemos ver en el estudio anátomo-patológico (15).

5.7.5 Conclusiones

La OCT en sus variantes EDI-OCT, SS-OCT y *En face*-SS-OCT, es una tecnología de fácil realización en la consulta, no invasiva y de alta resolución que nos permite valorar la estructura interna de las lesiones tumorales, así como cuantificar los daños estructurales asociados a ellas. La mejora progresiva de estos dispositivos va asociada a una mejora de la calidad de las imágenes de los tumores intraoculares por lo que cada vez estamos más próximos a la obtención de una “biopsia óptica” de los tejidos vivos. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación C.

Tabla 5.3. Resumen de las características internas y alteraciones retinianas de los diferentes tumores intraoculares mediante EDI_OCT y SS-OCT

	Forma	Estructura interna	No visualización esclera-Sombra posterior	Desaparición coriocapilar	Alteración EPR	Shaggy photoreceptors	Presencia de fluido	Alteración Capas retinianas externas	Alteración Capas retinianas internas
Nevus	cupuliforme	Homogénea	35%	6%	36%	0%	14-16%	37-43%	0%
Melanoma	cupuliforme	Heterogénea	97%	100%	100%	49%	92%	65%	8%
Metástasis	Lumpy-bumpy	Heterogénea Irregular clumps	86%	80-90%	78%	75%	67-79%	57%	0%
Hemangioma	cupuliforma	Panal de abeja o esponja	90%	0%	75%	-	70%	30-40%	30%

Bibliografía



1. Sayanagi K, Pelayes DE, Kaiser PK et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in choroidal tumors. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21: 271–5.
2. Torres VLL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 2011 Apr; 151(4): 586–93.e2.
3. Shah SU, Kaliki S, Shields CL, Ferenczy SR, Harmon S a, Shields J a. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 1066–72.
4. Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors. From Placid to Seaisick to Rock and Rolling Topography — The 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina.* 2014; 34: 1495–512.
5. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(8): 981–7.
6. Francis JH, Pang CE, Abramson DH, Milman T, Folberg R, Mrejen S, et al. Swept-Source Optical Coherence Tomography Features of Choroidal Nevi. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(1): 169–76.e1.
7. Filloy A, Caminal JM, Arias L, Jordán S, Català J. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. *Can J Ophthalmol* 2015; 50(3): 242–8.
8. Carol L. Shields, MD; Swathi Kaliki, MD; Duangnate Rojanaporn, MD; Sandor R. Ferenczy, CRA; Jerry A. Shields M. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Small Choroidal Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(7): 850–6.
9. Demirci H, Cullen A, Sundstrom JM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis. *Retina* 2014; 34(7): 1354–9.
10. Mrejen S. Potential Pitfalls in Measuring the Thickness of Small Choroidal Melanocytic Tumors With Ultrasonography. *Retina* 2013; 33: 1293–9.
11. Witkin a J, Fischer DH, Shields CL, Reichstein D, Shields J a. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of a subtle choroidal metastasis. *Eye;* 2012; 26(12): 1598–9.
12. Al-Dahmash S a, Shields CL, Kaliki S, Johnson T, Shields J a. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina* 2014; 34(8): 1588–93.
13. Rojanaporn D, Kaliki S, Ferenczy SR SC. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of circumscribed choroidal hemangioma in 10 consecutive cases. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015; 22(2): 192–7.
14. Flores-Moreno I, Caminal JM, Arias-Barquet L, Rubio-Caso MJ, Catala-Mora J, Vidal-Martí M, et al. En face mode of swept-source optical coherence tomography in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2015. pii: bjophthalmol-2015-307099. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307099. [Epub ahead of print]
15. Hrinrich Witschll, M.D., Ramon L. Font MD. Hemangioma of the Choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 1976; 20(6): 415–31.



5.8 Tomografía Computarizada y Resonancia Nuclear Magnética

Como se ha comentado con anterioridad, la oftalmoscopia junto a la ecografía en manos expertas alcanzan una fiabilidad diagnóstica del 99,7% para los MC de tamaño mediano y grande (1,2).

La tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RMN) podrían tener utilidad en situaciones en las que la visualización del fondo de ojo resulte difícil o imposible, como hemorragias vítreas, desprendimientos de retina extensos o cataratas maduras. También son útiles en la detección del crecimiento extraescleral avanzado.

Pero la ecografía es una técnica más precisa que la TC y RM, tanto para establecer el diagnóstico de MU como para realizar la medición del tumor (3).

El MU en el TC se presenta como una lesión hipodensa con realce homogéneo y moderado tras la inyección de contraste intravenoso. Las calcificaciones son raras, pero pueden aparecer tras el tratamiento (4).

En la RMN, el MU melanótico es una imagen hiperintensa en secuencias potenciadas en T1 e hipointensa en T2 con respecto al vítreo, mostrando un realce homogéneo tras la inyección de contraste de gadolinio en secuencias T1.

La melanina actúa como una sustancia paramagnética que aumenta la intensidad de señal en secuencias T1 y la disminuye en secuencias T2. En los MU amelanóticos la menor concentración de melanina puede dificultar el diagnóstico diferencial con las metástasis coroideas (5). Hay estudios que han demostrado que la señal en RMN en T1 se correlaciona de forma cuantitativa con la cantidad de melanina presente en el tumor (6).

El realce después de la administración de contraste se debe a una alteración o ausencia de la barrera hemato-retiniana.

La RMN es más sensible que la TC en la identificación de los MU, ya que la TC es relativamente inespecífica en la caracterización tisular (7), además la RM es superior al TC para ver desprendimientos de retina y la extensión extraescleral del MU (8).





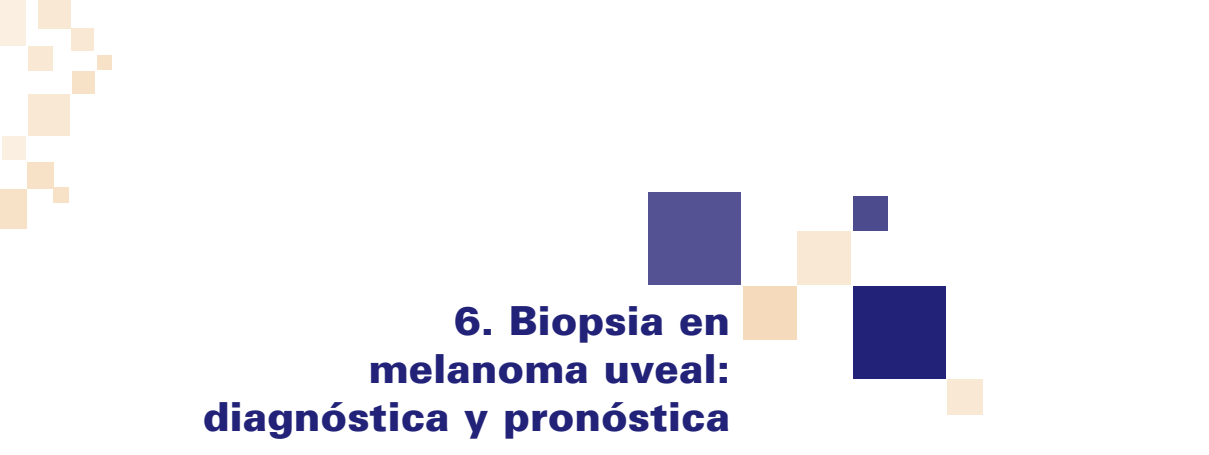
Tabla 5.4	Características diferenciales con el Melanoma Uveal
METÁSTASIS UVEALES	RMN Hiperintensa en T1 y T2, con realce heterogéneo
HEMANGIOMA COROIDEO	RMN hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 con importante realce tras la inyección de contraste.
HEMORRAGIA VITREA	RMN hiperintenso en T1 e hipointenso en T2 (metahemoglobina intracelular), no realce con contraste. En T2 son más hipointensas que los melanomas uveales
RETINOBLASTOMA	TC presenta calcificaciones, con realce heterogéneo tras contraste. RM hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, con realce heterogéneo tras gadolinio
HAMARTOMA	TC presenta calcificaciones, con realce heterogéneo tras contraste. RM hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, con realce heterogéneo tras gadolinio (Similar al retinoblastoma)

Bibliografía



1. Shields. Patterns of indocyanine green videoangiography of Choroidal Tumours. *Br J Ophthalmol.* 1999; 79: 237-245.
2. COMS. Accuracy of diagnosis of Choroidal Melanoma in COMS. COMS nº1. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 180: 1268-1270.
3. Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1991; 36(3):161-95. Review.
4. Houle V, Bélair M, Allaire GS. AIRP Best Cases in Radiologic- Pathologic Correlation: Choroidal Melanoma. *Radiographics.* 2011; 31(5):1231-6.
5. Tailor TD, Gupta D, Dalley RW, Keene CD, Anzai Y. Orbital neoplasms in adults: clinical, radiologic, and pathologic review. *Radiographics* 2013; 33(6):1739-58.
6. Lemke AJ, Hosten N, Bornfeld N, et al. Uveal melanoma: correlation of histopathologic and radiologic findings by using thin-section MR imaging with a surface coil. *Radiology* 1999;210(3):775-783
7. Tonami H, Tamamura H, Kimizu K, Takarada A, Okimura T, Yamamoto I, Sasaki K. Intraocular Lesions in Patients with Systemic Disease: Findings on MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(2):385-9.
8. Mafee MF. Uveal melanoma, choroidal hemangioma, and simulating lesions: role of MR imaging. *Radiol Clin North Am* 1998;36(6):1083-1099.





6. Biopsia en melanoma uveal: diagnóstica y pronóstica

6.1 Biopsia diagnóstica

El principal objetivo de la biopsia tumoral diagnóstica es la de confirmar o excluir la sospecha clínica de tumor maligno cuando las técnicas no invasivas fracasan en establecer un diagnóstico correcto ⁽¹⁻⁴⁾. Las indicaciones específicas para su realización serían:

1. Duda diagnóstica formulada por un experto en oncología ocular.
2. Sospecha de metástasis ocular en paciente sin historia previa de cáncer extraocular o metástasis confirmadas anátomo-patológicamente.
3. Petición expresa de confirmación citopatológica por parte del paciente antes de someterse a tratamiento recomendado.

Una contraindicación relativa para biopsia la constituirían los tumores intraoculares en niños. Debido al alto riesgo de diseminación de retinoblastoma, la realización de biopsia mediante técnica mínimamente invasiva (PAAF) debería ser realizada por expertos sólo en casos muy seleccionados ^(2,5).

6.2 Biopsia pronóstica

El análisis citogenético representa en la actualidad la herramienta pronóstica más sensible y específica en el MU. Sin embargo, no hay todavía evidencia para demostrar que el cambio en el seguimiento de estos pacientes como resultado de esta información afecte a su supervivencia. Esto, junto a la posibilidad de un resultado falso negativo y el riesgo de potenciales complicaciones, explica la reticencia de algunos oftalmólogos para la realización de biopsia pronóstica.

Los objetivos propuestos para la biopsia pronóstica son:

- Identificación de un grupo de pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica que permita establecer la frecuencia de los rastreos sistémicos, el tratamiento quirúrgico precoz de las metástasis así como el desarrollo de terapias adyuvantes sistémicas dirigidas y el acceso a futuros ensayos clínicos
- Proporcionar información pronóstica molecular personalizada
- Proporcionar tejido tumoral vivo para investigación



6.3 Técnicas

Existen básicamente cuatro técnicas de biopsia para tumores intraoculares ⁽²⁾: la aspiración de fluidos oculares (acuoso, vítreo), la biopsia-aspiración (biopsia-aspiración con aguja fina-BAAF y biopsia asistida con vitreotomo), la biopsia incisional y la biopsia excisional. Todos estos procedimientos son potencialmente diagnósticos y la elección de la técnica dependerá del tejido a estudiar, del diagnóstico de sospecha, del tamaño y localización de la masa y de la presencia de desprendimiento de retina, hemorragia vítrea u opacidad de medios asociados.

6.3.1 Tumores de cuerpo ciliar y pre-ecuatoriales

a. Biopsia-aspiración con aguja fina (BAAF)

Para estos tumores el abordaje más indicado es el transeccleral. Para ello se realiza una pequeña incisión escleral (para evitar una presión excesiva cuando se penetra en el ojo) y se introduce una aguja de 25-27G conectada mediante una alargadera a una jeringa de 20 ml a través de la incisión ⁽⁶⁾. Es recomendable presuturar antes de realizar la BAAF para cerrar inmediatamente después y así evitar la diseminación. Es necesario un doble o triple muestreo en todos los casos ⁽⁷⁾. Esta es la técnica más comúnmente empleada para biopsia pronóstica antes del implante de la placa radiactiva.

b. Biopsia incisional

Se trata de una modificación a la técnica anterior desarrollada por Damato (*flap biopsy*) ⁽⁸⁾ especialmente útil en tumores cuya altura es < 3 mm.

6.3.2 Tumores postecuatoriales

a. Biopsia-aspiración con aguja fina

La BAAF en tumores postecuatoriales se realiza vía transvítrea. Se introduce una aguja de 25-30G larga conectada a una jeringa de 5-10 ml mediante una alargadera, a través de pars plana a 4 mm del limbo, mediante control bajo oftalmoscopio indirecto o microscopio ⁽⁹⁾. El meridiano de inserción varía en función de la localización del tumor. En los tumores de menos de 3 mm de altura puede doblarse el extremo de la aguja 90° para permitir una entrada tangencial más que radial en el tumor. Una vez que la aguja está insertada en el tumor, puede rotarse alrededor de su eje para obtener más material. Se procede entonces a realizar una aspiración suave tirando del émbolo y se retira la aguja a lo largo del eje de inserción sin soltar el émbolo para evitar la diseminación.

b. Biopsia-aspiración transvítrea asistida con vitrectomía

Mediante esta técnica podemos obtener muestras más celulares que las obtenidas con BAAP. Se utiliza un kit de vitrectomía 23 o 25 G ⁽¹⁰⁾. Se ajustan los parámetros para vacío máximo con frecuencia de corte baja. En general no se requiere vitrectomía, endofotocoagulación ni taponamiento interno. La muestra se recoge por lavado de la línea de aspiración del vitrectomo con BSS en un recipiente estéril.

c. Biopsia incisional y excisional

La biopsia incisional supone la extracción de un fragmento de tejido tumoral de mayor tamaño ⁽⁸⁾ y estaría indicada en tumores anteriores de menos de 3



mm de altura en los que la realización de una BAAF sería dificultosa.

La biopsia excisional se refiere a la exéresis completa del tumor del tal manera que el procedimiento además de diagnóstico y pronóstico es también terapéutico.

6.4 Limitaciones

La biopsia puede ser difícil de realizar y su resultado difícil de interpretar. Es por ello que este procedimiento debería realizarse en un centro especializado en Oncología Ocular, por un cirujano con experiencia y un patólogo especialista en Oftalmología.

6.4.1 Biopsia falsa negativa

La biopsia puede resultar negativa debido a la escasa celularidad obtenida especialmente en tumores pequeños (11,12) o a la heterogeneidad celular del tumor. Un diagnóstico citológico negativo de malignidad no debe considerarse una prueba inequívoca de que no exista un proceso maligno intraocular (13).

6.4.2 Biopsia falsa positiva

La concordancia general entre los hallazgos histológicos y el diagnóstico citológico puede ser de hasta el 95%. El melanocitoma uveal supone un desafío diagnóstico dando lugar en ocasiones a un falso positivo (14).

6.4.3 Tamaño tumoral

Existe una fuerte correlación entre los resultados de la BAAF y la altura tumoral con Ecografía A estandarizada (<1,9 mm: 40%; 1,9-4 mm: 90%; >4 mm: 98%) (11). Es por esto que la limitación más importante de la BAAF en tumores

pequeños es la frecuente incapacidad para obtener suficientes células para diagnóstico (7).

6.4.3 Eficacia de las distintas técnicas y vías de obtención de muestras

6.4.5 Eficacia de los distintos métodos de procesamiento y análisis citogenético de las muestras.

6.5 Complicaciones

Existe controversia en cuanto a los beneficios de la realización de una biopsia y el teórico riesgo de siembra tumoral, cambio en el comportamiento tumoral o complicaciones derivadas de la realización de la misma (4). Existen publicaciones sobre siembra episcleral de MU después de la biopsia, aunque es raro (15,16). Hasta la fecha no existen datos en la literatura que sugieran que la biopsia afecte el comportamiento tumoral (por ejemplo el cambio de grado de malignidad). Otras complicaciones de la biopsia son: la hemorragia vítrea (HV) o subretiniana, el desprendimiento de retina y la endoftalmitis. Con excepción de la HV transitoria después de la biopsia transvítrea, todas son raras en manos expertas (17).

6.6 Manipulación y Procesado de las muestras

6.6.1 Biopsias de fluidos intraoculares y biopsia-aspiración (BAAF)

En el caso de este tipo de biopsias es preferible que sean enviadas sin fijador (en fresco-BSS) en un corto espacio de tiempo (1 hora) para ser procesadas en el día por lo que es importante contactar previamente con el patólogo ocular que analizará la muestra. Si se espera un



retraso mayor en el procesado de la muestra, entonces debe utilizarse un medio fijador tipo Cytolit o HOPE (18). Ambos medios aseguran el mantenimiento de la citomorfología e inmure-actividad de la muestra y además permiten la extracción de ADN para su estudio genético-molecular.

El procesado de las muestras depende de su celularidad y ésta es evaluada macroscópicamente. En el caso de muestras paucicelulares o moderadamente celulares, la concentración celular se realiza utilizando técnicas de Cytospin ó ThinPrep. Posteriormente un Cytospin será teñido con May Grunewald Giemsa (MGG), Papanicolau u otras para estudios citomorfológicos y otros 2-3 Cytospins no teñidos se preparan para tinciones especiales de inmunohistoquímica (Melan-A o HMB-45 para identificar células de MU (Tabla 6.1) (19). En biopsias con un gran número de células podría realizarse un bloque de parafina que permitiría su sec-

ción y tinción con hematoxilina-eosina. En función de los hallazgos citomorfológicos se indicarán tinciones especiales o marcadores inmunohistoquímicos.

Si la biopsia se ha realizado con fines pronósticos, se reservará la mayor cantidad posible de material para análisis genético molecular.

6.6.2 Biopsias incisionales y excisionales

Las muestras tumorales procedentes de biopsia incisional, endorresección, resección local y enucleación se fijan en formaldehído al 10% y se procesan en parafina utilizando métodos convencionales de tinción e inmunohistoquímica.

En la Figura 6.1 se representa un esquema para el procesado de las muestras de biopsia. Resaltar que la confirmación citomorfológica condiciona los pasos subsiguientes.

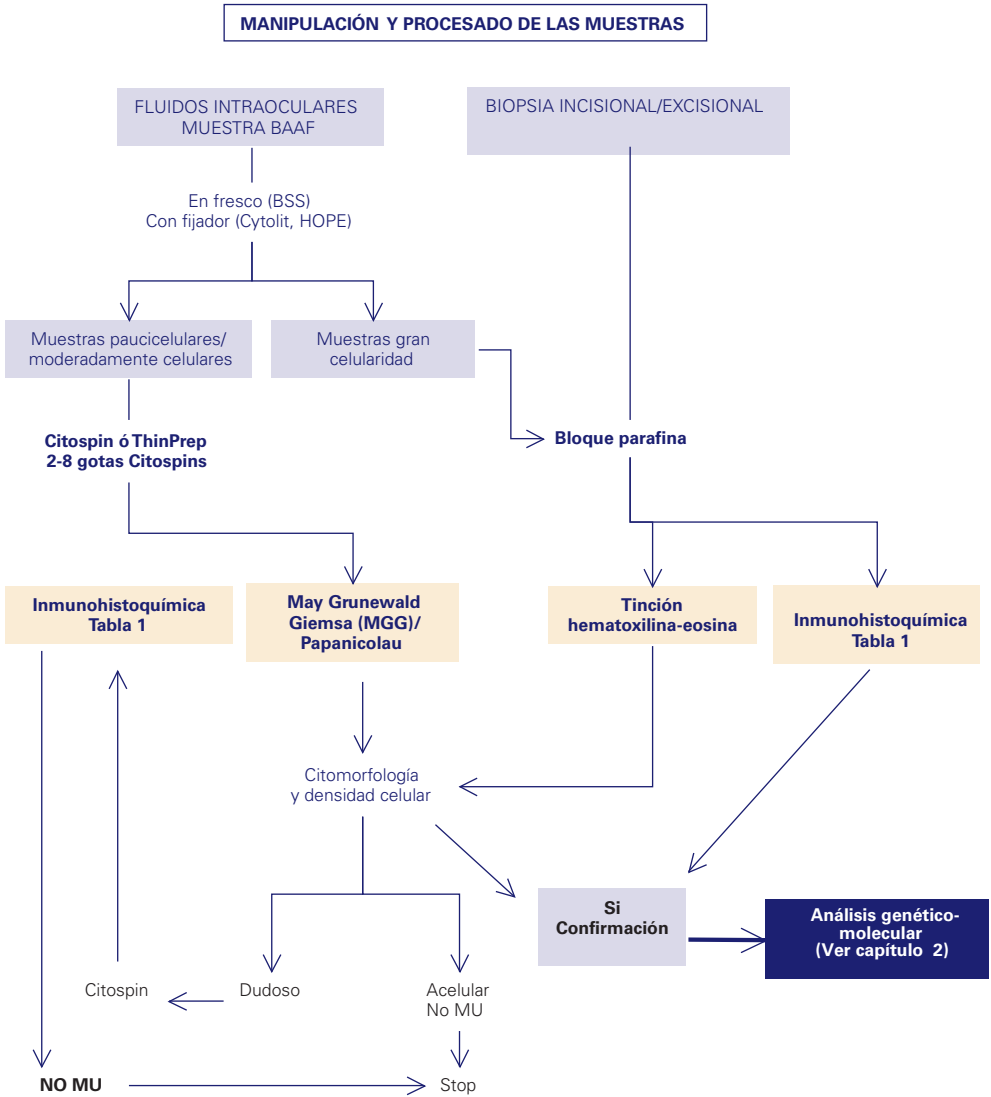
Tabla 6.1. Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en tumores intraoculares (21)

Tinción inmunohistoquímica	Defecto	Ejemplo
CD3	Panmarcador células T	Neoplasias células T
CD20 y PAX-5	Marcadores de células B	Neoplasias células B (linfoma de Hodgkin)
DC138, MUM1/IRF4	Marcadores de células plasmáticas	Plasmocitoma-mieloma múltiple
CD34, CD117	Blastos hematopoyéticos	Leucemia mieloide aguda
CD68PG	Panmarcador macrófagos	Estudio de infiltración de neoplasias por macrófagos
melanA, HMB-45, S-100	Marcador de melanocitos	Melanoma
CK7, CK20	Citoqueratinas	Matástasis
TTF1	Factor de transcripción tiroideo	80% de adenoCa pulmonar 1º y metastásico neoplasia de tiroides
PSA	Antígeno específico prostático	Cálulas de carcinoma protático metastásico
Actina-desmina	Marcadores de músculo liso	Leiomioma



Figura 6.1. Protocolo para el procesamiento de muestras de biopsia.

(Adaptado de Identification of biomarkers of metastatic disease in uveal melanoma using proteomics analyses; Tesis doctoral M. Angi, University of Liverpool). BAAF: Biopsia-aspiración con aguja fina





Conclusiones. Recomendaciones

- Una biopsia debe planearse cuidadosamente procurando que la muestra sea representativa y suficiente para el diagnóstico definitivo sin añadir morbilidad local ni sistémica y sin que sea utilizada para acortar el proceso diagnóstico.
- El papel de la biopsia diagnóstica es controvertido. Si existe duda diagnóstica, podría estar indicada la realización de una biopsia. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación C. Sin embargo, el número de células obtenido puede ser insuficiente para hacer un diagnóstico, especialmente en las lesiones de menos de 2 mm de altura. **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B.
- Aunque el análisis citogenético representa en la actualidad la herramienta pronóstica más sensible y específica en el MU, no hay todavía evidencia para afirmar que el cambio en el seguimiento de estos pacientes como resultado de esta información afecte a su supervivencia. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.
- La realización de una biopsia con objetivo pronóstico (estudio citogenético), debe realizarse con información completa al paciente de los riesgos/beneficios que incluya: los riesgos de la realización, las limitaciones de la información, los beneficios de futuros tratamientos (inclusión en ensayos clínicos) y la modificación de su seguimiento. **Nivel evidencia 4.** Grado de recomendación D.



Bibliografía

1. Shields JA, Shields CL, Ehya H, et al. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology*. 1993; 100(11): 1677-84.
2. Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87(6): 588-601.
3. Pelayes DE, Zarate JO. Fine needle aspiration biopsy with liquid-based cytology and adjunct immunohistochemistry in intraocular melanocytic tumors. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20(6): 1059-65.
4. Seregard S. To biopsy or not to biopsy? *Acta Ophthalmol*. 2009; 87(6): 586-7.
5. All-Ericsson C, Economou MA, Landau I, Traisk F, Seregard S: Uveitis masquerade syndromes: diffuse retinoblastoma in an older child. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 569-570.
6. Gündüz K, Shields JA, Shields CL, et al. Transscleral choroidal biopsy in the diagnosis of choroidal lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43(6): 551-5.
7. Midena E, Bonaldi L, Parrozzani R, Radin PP, Boccassini B, Vujosevics S: In vivo monosomy 3 detection of posterior uveal melanoma: 3-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 609-614.
8. Damato B, Angi M, Coupland S, Heimann H and Groenewald C. Miscellaneous uveal biopsy techniques. In: Damato B, Singh A, eds. *Clinical Ophthalmic Oncology, Uveal Tumors*. Springer-Verlag New York, 2014.
9. Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors: indications, instrumentation and techniques. *Ophthalmic Surg*. 1984; 15(1): 34-40.
10. Sen J, Groenewald C, Hiscott PS, et al. Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector. *Ophthalmology* 2006; 113(6): 1028-31.
11. Cohen, V. M., S. Dinakaran, M. A. Parsons and I. G. Rennie (2001). "Transvitreal fine needle aspiration biopsy: the influence of intraocular lesion size on diagnostic biopsy result." *Eye (Lond)* 15(Pt 2): 143-147.
12. Augsburger, J. J., Z. M. Correa, S. Schneider, R. S. Yassin, T. Robinson-Smith, H. Ehya and N. Trichopoulos. "Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category." *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 225-232; discussion 232-224.
13. Augsburger JJ, Shields JA, Folberg R, et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intraocular cancer. Cytologic-histologic correlations. *Ophthalmology* 1985; 92(1):39-49.
14. Singh AD, Pelayes DE, Brainard JA, Biscotti CV. History, indications, techniques and limitations. *Monogr Clin Cytol* 2012; 21: 1-9.
15. Caminal, J. M., Sanz, S., Carreras, M., Catala, I., Arruga, J., and Roca, G. (2006) "Epibulbar seeding at the site of a transvitreal fine-needle aspiration biopsy". *Arch.Ophthalmol*;124: 587-589.
16. Raja, V., Russo, A., Coupland, S., Groenewald, C., & Damato, B. "Extraocular seeding of choroidal melanoma after a trans-retinal biopsy with a 25-gauge vitrector." *Retinal Cases & Brief Reports* 2011; 5(3): 194-196.
17. Grixti, A., Angi, M., Damato, B.E., Jmor, F., Konstantinidis, L., Groenewald, C. and Heimann, H. (2014). "Vitreoretinal Surgery for Complications of Choroidal Tumor Biopsy". *Ophthalmology* 2014; 121; 2482-2488.
18. Coupland SE, Perez-Canto A, Hummel M, Stein H, Heimann H: Assessment of HOPE fixation in vit-rectomy specimens in patients with chronic bilateral uveitis (masquerade syndrome). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 847-852.
19. Coupland SE. Analysis of Intraocular Biopsies. *Current Concepts in uveal melanomas*, Jager MJ, Desjardins L, Kivelä T, Damato B. Karger 2012

7. Tratamiento del melanoma uveal primario

7.1 Enucleación

La enucleación fue la técnica más utilizada en el pasado para el tratamiento del MU primario. Sin embargo, con la incorporación de diferentes alternativas de tratamiento (láser, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica, braquiterapia oftálmica, radioterapia externa, exorresección y endorresección) aisladas o asociadas entre sí, ha ido adquiriendo cada vez un menor protagonismo.

7.1.1 Las indicaciones actuales incluyen:

- Melanomas no susceptibles de trata-

miento conservador (o fracaso de los mismos), que por su elevado tamaño ocupan la mayor parte de las estructuras oculares (Figura 7.1).

- Ojos ciegos o dolorosos, por glaucoma secundario grave ⁽¹⁾.
- Invasión del nervio óptico (si no es suficiente aplicar braquiterapia con escotadura, por su extensión).
- Extensión extraescleral, porque terapias más agresivas no han demostrado mejorar el pronóstico. En estos casos se puede valorar asociar radioterapia externa previa o posterior a la cirugía. ⁽²⁾ (Figura 7.2).

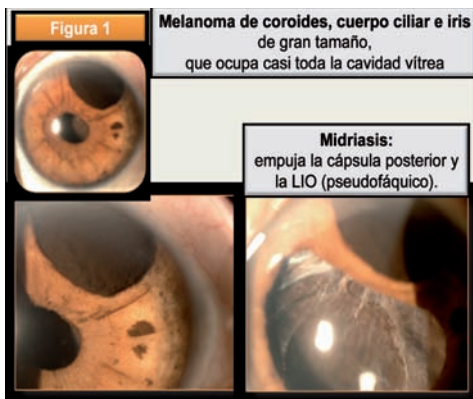


Figura 7.1 MC. Cuerpo ciliar e iris que ocupa casi toda la cavidad vitrea.

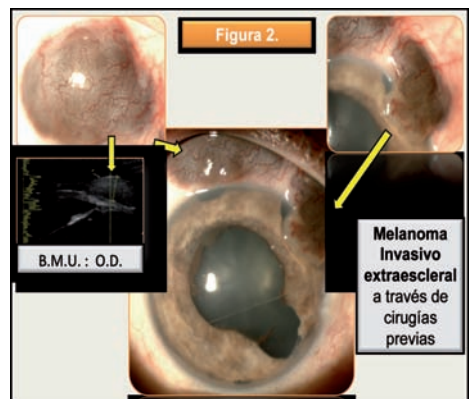


Figura 7.2 Melanoma invasivo extraescleral a través de cirugías previas. BMU OD.

7.1.2 Radioterapia de haz externo previa a la enucleación

Se ha evaluado en el ensayo del COMS, la eficacia de la radioterapia externa previa a la enucleación en tumores coroideos grandes (≥ 2 mm de altura y ≥ 16 mm de diámetro; o ≥ 10 mm de altura independientemente del diámetro, u ≥ 8 mm de altura y borde a < 2 mm del disco óptico), sin metástasis conocidas. Se asignaron al azar a 1300 pacientes a enucleación sola o asociada a radioterapia externa sobre globo ocular y órbita sin que se haya observado efecto sobre la supervivencia general al cabo de 10 años ^(3,4). **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.

7.1.3 Técnica quirúrgica ^(5,6)

Es muy importante resecar una longitud suficiente de nervio óptico que disminuya el riesgo de afectación del borde de resección.

Para mantener el mejor aspecto estético y la movilidad, es fundamental la resección y sutura de los cuatro músculos rectos a la prótesis (preferiblemente porosa con recubrimiento). Posteriormente, podemos emplear o no, un vástago (aunque en ocasiones implica más complicaciones) que incremente la movilidad de la prótesis externa (Figuras 7.3 y 7.4).

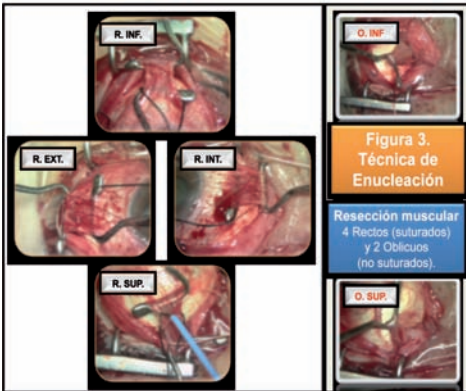


Figura 7.3 Técnica de enucleación. Resección músculos rectos y oblicuos

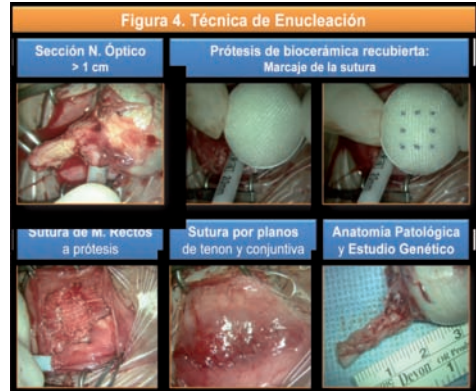


Figura 7.4 Eucleación. Sección del N.Óptico y sutura de M. Rectos a prótesis

Bibliografía



1. Hungerford, J. L. Management of ocular melanoma. *British medical bulletin*; 51: 694–716 (1995).
2. Hykin, P. G., McCartney, A. C., Plowman, P. N. & Hungerford, J. L. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *The British journal of ophthalmology*; 74: 36–9 (1990).
3. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*; 125 (6): 779-96, 1998.
4. Hawkins BS; Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 138 (6): 936-51, 2004.
5. Ryan S.J., Hinton D.R., Schachat A.P. Retina. Enucleación en los melanomas coroideos. Editorial Marbán. 2009. Volumen 1. Capítulo 37. Pag. 663-669.
6. Singh A.D., Damato B.E., Perry J., Murphree A.L. Oncología Clínica oftálmica. Enucleación e implantes orbitarios. Editorial Elsevier. 2009. Capítulo 98. Pag 251-253.



7.2 Tratamiento conservador

7.2.1 Fotocoagulación. Terapia Fotodinámica

a. Fotocoagulación

El tratamiento del melanoma de coroides (MC) con fotocoagulación (inicialmente realizado con el arco de xenon y posteriormente con láser de diferentes longitudes de onda), se utilizó con cierto éxito en un número limitado de melanomas de pequeño tamaño y de localización posterior⁽¹⁾. La técnica más moderna fue descrita por L'Espérance en 1975⁽²⁾, utilizando el láser de argón para rodear la tumoración con impactos de 1000 micras y aplicando láser de forma muy confluyente y con alta intensidad sobre la superficie del tumor, realizando varias sesiones en tumores inferiores a 1,5 mm de altura. Posteriormente Shields⁽³⁾ propone realizar esta técnica en tumores inferiores a 3 mm, mientras que Foulds y Damato utilizan una técnica de fotocoagulación con láser verde o krypton con baja intensidad y con un tiempo de exposición prolongado para conseguir una fotoablación de tumores inferiores a 4 mm. El mecanismo de la fotodestrucción del melanoma con láser es indirecto, por privación de la vascularización del tumor.

b. Terapia Fotodinámica

La terapia fotodinámica (TF) es una modalidad terapéutica basada en la fotooxidación, trombosis y necrosis del tejido inducidas por un agente fotosensibilizante, el cual se localiza selectivamente en determinadas células o tejidos, de forma que al ser iluminadas con una luz de adecuada longitud y en dosis suficiente, dichas células resultan destruidas. En 1994 se demostró por primera vez la

efectividad de la benzoporfirina para conseguir este efecto en un modelo de melanoma experimental⁽⁴⁾. En 2011 Anselem *et al.* demostraron la efectividad clínica de la TF para conseguir la reabsorción del fluido subretiniano sintomático asociado a nevus coroideos próximos a la fóvea⁽⁵⁾. Sin embargo, estudios histopatológicos han demostrado que la TF, incluso combinada con bevacizumab, a pesar de inducir el cierre de la vascularización superficial de la tumoración, no consigue en ningún caso inducir una destrucción completa del tumor, por lo que no se recomienda utilizar la TF como tratamiento único y primario para el MC de pequeño tamaño⁽⁶⁾.

Bibliografía

1. Meyer-Schwickerath G, Bornfeld N. Photocoagulation of choroidal melanomas – thirty years experience. In: Lommatzsch P, Blodi FC. Intraocular tumors, Akademie-Verlag, Berlin, 1983: 269-276.
2. L'Esperance FA. In: Ocular photocoagulation: a stereoscopic atlas. Mosby, Saint Louis, 1975: 157-162.
3. Shields JA. The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. The 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture. Retina 1994; 14:310-322.
4. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, Flotte TJ, Michaud NA, Birngruber R, Hasan T. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 89-99.
5. Anselem L, Günduz K, Adán A et al. Photodynamic therapy of symptomatic choroidal nevi. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18(4): 309-13.
6. Canal-Fontcuberta I, Salomao DR, Robertson D, Cantrill HL, Koozekanani D, Rath PP, Pulido JS. Clinical and histopathologic findings after photodynamic therapy of choroidal melanoma. Retina 2012; 32(5): 942-8.



7.2.2 Termoterapia Transpupilar

La termoterapia transpupilar (TTT) consiste en la aplicación de láser infrarrojo (810 nm) en la superficie del tumor a través de la pupila dilatada, con la finalidad de inducir hipertermia y necrosis del tejido tumoral hasta un máximo de 4 mm de espesor. El láser se aplica de forma confluyente con impactos de 0,8, 1,2, 2 ó 3 mm de diámetro utilizando una lente de contacto, con un tiempo de exposición de un minuto, para conseguir un blanqueamiento suave de la retina por encima de toda la superficie del tumor. La TTT se puede aplicar como tratamiento primario sobre MC de pequeño tamaño para evitar las complicaciones de la radiación, especialmente en tumores próximos al nervio óptico y a la fovea, o bien como terapia adyuvante a la braquiterapia epiescleral para tratar tumores de mayor tamaño (“técnica del sandwich”) (1). Entre sus efectos secundarios se incluye la oclusión vascular y la contracción de la retina, que puede manifestarse con pliegues superficiales.

Tras un cierto entusiasmo inicial con la utilización y los resultados obtenidos

con esta técnica, se han descrito casos de recurrencia tumoral, extensión extraescleral y metástasis. Aaberg *et al.* publicaron una tasa de recurrencia tumoral del 19% a los 5 años y del 33% a los 10 años (2). Los factores predictivos de recurrencia tumoral tras TTT son la proximidad a la papila (Figura 7.5), la presencia de fluido subretiniano y la regresión incompleta de la tumoración tras el tratamiento. El único factor de riesgo asociado a extensión extraocular tras TTT es la recurrencia tumoral tratada con TTT adicional. Los factores predictivos de desarrollar metástasis en los pacientes tratados con TTT son la presencia de PN antes del tratamiento con TTT, la recurrencia tumoral y la extensión extraocular (3).

Conclusiones. Recomendaciones

- Existe riesgo de extensión extraocular tras la realización de TTT como tratamiento primario, especialmente en tumores grandes. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación C.
- La TTT usada en combinación con la braquiterapia, conocida como terapia

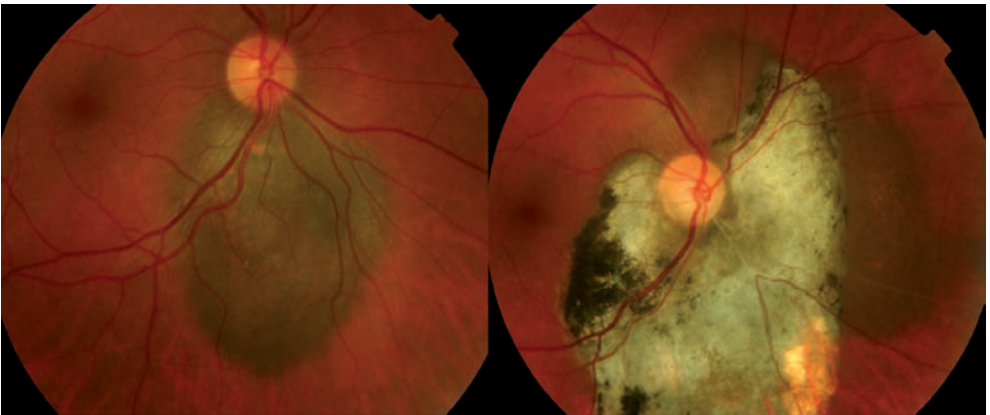


Figura 7.5. Recurrencia de la tumoración melanocítica yuxtapapilar en la parte superior y nasal a los 2 años del tratamiento con TTT.



“sandwich”, proporciona mejor control tumoral local a los 5 años, mayor probabilidad de conservar el globo ocular y mayor intervalo de supervivencia libre de recidiva que la braquiterapia sólo, pero no hay diferencia en el porcentaje de supervivencia. **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B.

Bibliografía

1. Oosterhuis JA, Journée-de-Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 315-21.
2. Aaberg TM Jr, Bergstrom CS, Hickner ZJ, Lynn MJ. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 741-6.
3. Mashayekhi A, Shields CL, 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.

7.2.3 Radioterapia

a. Braquiterapia

La braquiterapia episcleral consiste en la aplicación de una fuente radioactiva en la base escleral del tumor intraocular. La aproximación de la fuente de irradiación al tumor hace que se consiga la dosis adecuada para el tratamiento del melanoma minimizando la de los tejidos adyacentes en comparación con la radioterapia externa convencional (Figura 7.6). Es la forma de radioterapia más ampliamente disponible como tratamiento del melanoma, la alternativa más común a la enucleación y sus resultados respecto a la supervivencia de los pacientes han

demostrado ser similares a los publicados para la enucleación y la radioterapia con partículas cargadas ^(1,2).

Este procedimiento es complejo, y según las recomendaciones de la *American Brachytherapy Society Ophthalmic Oncology Task Force (ABS-OOTF)* ⁽¹⁾ y de las “*Uveal Melanoma National Guidelines*” del Reino Unido ⁽²⁾ se recomienda que se realice en centros especializados con experiencia en braquiterapia oftálmica. Estos centros deben incluir un equipo de personal especializado: cirujano, oncólogo radioterapeuta y radiofísico con formación en braquiterapia episcleral. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.

- Tipos de placas/isótopos

Moore en 1930 fue el primero en utilizar semillas de radón en 1930 para el tratamiento del melanoma uveal; posteriormente Stallard en los años 60 diseñó las primeras placas que se podían anclar a la superficie escleral cargadas con cobalto-60. Desde entonces se han utilizado diferentes radioisótopos (como Iridio-92, Oro-198, Iodo-125, Rutenio-106, Paladio-103) y diferentes tipos de placas de las cuales las más utilizadas actualmente son las de tipo COMS, cargadas con ¹²⁵I y las de ¹⁰⁶Ru.

La mayoría de las placas son redondeadas, cóncavas, oscilando entre 10 y 25 mm de diámetro; la parte interna contiene las fuentes radioactivas integradas o en semillas integradas en un molde de silicona. La parte externa está cubierta por un metal (como oro o plata) que bloquea la radiación hacia los tejidos circundantes. Las placas de ¹⁰⁶Ru consisten en una fina capa del isótopo, que emite radiación beta, encapsulada en plata,

con una vida media de 374 días, y una buena penetración hasta 7 mm, por lo que puede ser utilizada en numerosos casos a lo largo de un año. Las placas tipo COMS (diseñadas para el *Collaborative Ocular Melanoma Study*) son las más frecuentemente utilizadas cargadas con ^{125}I , que emite radiación gamma. Consisten en una cubierta de

oro en la que se encaja un inserto de silicona con concavidades para alojar las semillas radioactivas; el isótopo tiene una vida media de 60 días, y penetración hasta 10 mm. Precisan ensamblaje previo, pudiendo adaptar la dosimetría individualmente para cada paciente ajustando el número y posición de las semillas (Tabla 7.1).

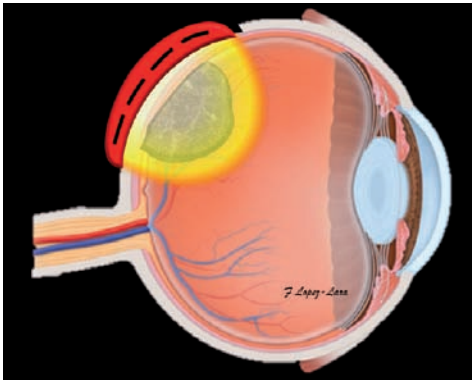


Figura 7.6. Braquiterapia episcleral: placa radioactiva colocada sobre la base escleral del tumor.

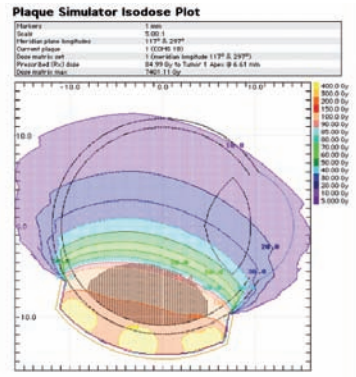


Figura 7.7. Planificación: Simulación del MU, placa seleccionada y curvas dosimétricas

Tabla 7.1. Características placas COMS I-125 y Ru-106

Placas COMS I-125	Placas Ru-106
Cubierta externa oro Radiación gamma	Cubierta externa plata Radiación beta
Vida media 60 días	Vida media: 374 días
Penetración 10 mm	Penetración 5 mm
Precisa ensamblaje. Adaptación para cada paciente	No precisa ensamblaje
	

- Indicaciones: selección de pacientes

Debido a la alta precisión diagnóstica en manos de oncólogos oculares expertos, no se requiere la realización de biopsia previa para la realización del tratamiento (3). Las indicaciones para la utilización de braquiterapia episcleral en el MU se han ampliado en las últimas décadas, pudiendo utilizarse en tumores de iris, cuerpo ciliar y coroides (incluso yuxtapapilares) en incluso con extensiones extraesclerales limitadas en la base del tumor. La extensión sistémica debe ser evaluada antes del tratamiento aunque la presencia de metástasis no es una contraindicación absoluta para la realización del tratamiento (1,2).

Las indicaciones principales son:

- Tumores medianos según la clasificación COMS (<16 mm base/2,5 -10 mm altura) y T2 según la clasificación "Tumor Node Metastasis" (TNM) (4)
- Tumores pequeños según la clasificación COMS (> 5 mm base/1-2,5 mm altura) y T1 según clasificación TNM que han sido sometidos a observación y demuestran signos de actividad y/o crecimiento

Los criterios de exclusión son:

- Tumores con extensiones extraoculares > 5mm o estadio T4e
- Ojos ciegos dolorosos sin percepción visual

Existen indicaciones controvertidas como:

- Tumores yuxtapapilares: aunque existen placas con una escotadura para

adaptarse al nervio óptico, la aplicación de braquiterapia en estos tumores se ha asociado a una mayor proporción de recurrencias, y mayor pérdida de función visual (5).

- Tumores grandes: en circunstancias especiales en los que el paciente no acepta tratamientos alternativos e informando del mayor riesgo de pérdida funcional por efectos secundarios
- Tumores en melanosis oculi/nevus de Ota, en los que la dificultad de la transiluminación va a interferir en el posicionamiento de la placa.
- La extensión sistémica no es una contraindicación absoluta, aunque no se recomienda realizarla si la expectativa de supervivencia es muy pobre.

Puede ser utilizada también como terapia adyuvante en las cirugías (endoresección o resección transescleral) para prevenir las recurrencias postquirúrgicas (6,7).

- Planificación

El objetivo de la planificación es conseguir la dosis adecuada para esterilizar el tumor preservando al máximo las estructuras críticas oculares (fóvea, nervio óptico, cristalino). Se realiza en los siguientes pasos

1. Transferencia de la información clínica: La información clínica (medidas oftalmoscópicas, ecográficas, incluyendo base y altura del tumor y distancia a estructuras críticas) debe incluirse en un sistema computerizado de planificación, para reproducir, con la mayor precisión posible el tumor en un diagrama de retina.



2. Selección de la placa y el radioisótopo: El tamaño de la placa deberá tener en cuenta un margen libre de 2 mm alrededor de la base del tumor. De acuerdo con las características clínicas, se seleccionará el radioisótopo teniendo en cuenta principalmente su penetración (10 mm para el ^{125}I y 7 mm para el ^{106}Ru) y las características dosimétricas que permitan tratar el tumor con una dosis curativa, irradiando dosis mínimas a las estructuras oculares normales. Las placas de ^{125}I pueden utilizarse en tumores mayores de 10 mm de altura y de 20 mm de base teniendo en cuenta que la probabilidad de conservar función visual útil es muy baja debido a los efectos secundarios y es recomendable ofrecer a los pacientes otras alternativas terapéuticas ⁽⁸⁾.
3. Prescripción de dosis y tasa de dosis: El punto de prescripción es el ápex del tumor y la dosis mínima recomendada 85Gy con una tasa de dosis superior a 0,60 Gy/h ^(1,2)
4. Planificación dosimétrica provisional (Figura 7.7): Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, se

planifica la duración del tratamiento que suele ser de 5 a 7 días, con la fecha y hora tanto de la implantación como de la retirada de la placa.

- Procedimiento de inserción y retirada

La implantación se realiza con anestesia local o general, por un cirujano experto. El tumor se localiza por transiluminación y se marca la base en la esclera. Habitualmente se sutura una placa de simulación previamente (sin carga radioactiva y transparente) para ajustar la posición con la mayor exactitud posible al tumor respetando al menos 2 mm de margen de seguridad (Figuras 7.8 y 7.9). Si hay músculos oculares que interfieren con el posicionamiento de la placa deben ser temporalmente apartados para no interferir con la irradiación del tumor. Si hay dificultades en la localización por transiluminación puede localizarse el tumor por oftalmoscopia indirecta combinada con indentación. También puede utilizarse la ecografía intraoperatoria para comprobar la adecuada situación de la placa. Una vez que la posición de la placa de simulación es considerada correcta, se remueve la placa de simulación, conservando las



Figura 7.8. Placa de prueba y comprobación de la localización y el margen del tumor.

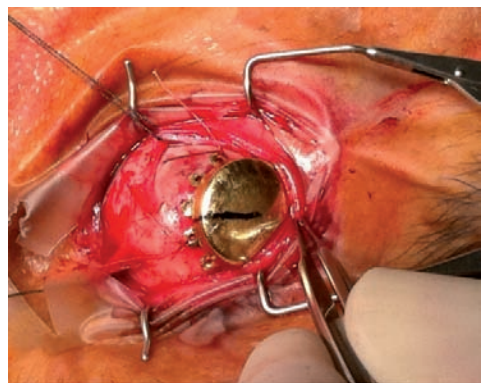


Figura 7.9. Placa tipo COMS suturada a la superficie escleral en la base del tumor.



suturas en su lugar, y se la reemplaza por la placa radiactiva, que se sutura a la *sclera* utilizando las mismas suturas. Si se dejase hacer una biopsia *trans-scleral*, esta se realiza después de remover la plaqueta de simulación y antes de instalar la placa radioactiva. Una vez suturada la placa a la superficie escleral, se sutura la conjuntiva y se coloca un parche o gafas de protección. Cuando pasa el tiempo planificado (entre 5 y 7 días habitualmente) el paciente vuelve al quirófano donde se extrae la placa, se reinsertan los músculos en sus inserciones, y se emite el informe dosimétrico definitivo con las dosis absorbidas tanto por el tumor como por las estructuras críticas oculares.

- Seguimiento

Después del tratamiento con braquiterapia episcleral, el paciente es seguido para evaluar:

1. El control local del tumor: regresión o recidiva
2. La aparición de efectos secundarios, que pueden llevar a la pérdida de la función visual y el globo ocular.
3. La aparición de enfermedad sistémica.
4. Resolución del desprendimiento exudativo de la retina.

La mayoría de los centros revisan a los pacientes cada 6 meses hasta los 5 años, periodo en que aparecen la mayoría de las complicaciones, recidivas y extensiones sistémicas, distanciando las revisiones a un año posteriormente ^(1,2).

- Complicaciones

Las complicaciones de la braquiterapia dependen de factores relacionados con

la radiación (dosis, tasa de dosis, dosis a las estructuras críticas), del tumor (tamaño, localización) y de la variabilidad biológica de la respuesta de cada paciente a la irradiación. Suelen aparecer en diferido hasta 3-5 años posteriormente al tratamiento **(9,10)**.

La catarata es una de las complicaciones más frecuentes en tumores anteriores, tratable mediante cirugía. La neuropatía óptica por radiación puede aparecer en tumores posteriores y produce una pérdida grave e irreversible de la agudeza visual. La retinopatía por radiación es la complicación más frecuente. Consiste en una vasculopatía secundaria a la pérdida de pericitos y células endoteliales, que conduce a la isquemia y la aparición de focos algodinosos, edema y hemorragias que aparece en diferido en un elevado porcentaje de pacientes (30-50%) en diferentes grados. La complicación más grave es el glaucoma neovascular, cuya incidencia aumenta con el tamaño del tumor, que puede llevar a la pérdida de la visión y del globo ocular. Por último, mencionar el síndrome de tumor tóxico como complicación tras braquiterapia.

- Resultados

Los objetivos del tratamiento conservador del melanoma son: destruir el tumor, causando los mínimos efectos secundarios para que el paciente pueda conservar el globo ocular y función visual útil, y si es posible mejorar la supervivencia.

1. Rutenio-106

El tratamiento con placas de ¹⁰⁶Ru ha demostrado un control local excelente a los 5 años (95-98%) para tumores pequeños y medianos con altura menor de 7 mm, empeorando estos resultados



en tumores de mayor tamaño (71-86%) (11). Pueden combinarse con termoterapia transpupilar (terapia en sándwich) para mejorar el control del tumor a los 5 años (96% vs 83%) y la preservación del globo ocular (98% vs 87%), aunque esta combinación empeora el pronóstico visual en comparación con los que han recibido solo braquiterapia (2,12).

Las complicaciones que influyen en la función visual son menores con Ru-106 comparadas con el ¹²⁵I, pero hay que tener en cuenta que se utilizan en tumores de menor tamaño. Los factores pronóstico del deterioro de la función visual incluyen: distancia del borde posterior a la fovea, la baja agudeza visual inicial, la edad menor de 40 años, la proximidad del nervio óptico y el mayor tamaño del tumor. Los mejores resultados visuales se observan en tumores anteriores, en los cuales la incidencia de catarata es baja y además tratable por cirugía. La incidencia del glaucoma neovascular es del 3% pero aumenta si se tratan tumores de mayor tamaño (11,13).

Con respecto a la supervivencia, existen numerosos trabajos de diferentes grupos de oncología ocular que han publicado resultados que sugieren que la supervivencia es similar a la enucleación pero no existen ensayos clínicos prospectivos randomizados (2). **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B.

2. Iodo-125

La utilización de la braquiterapia con ¹²⁵I se ha extendido y difundido gracias a la evidencia proporcionada por "Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)" norteamericano. Es el único ensayo clínico prospectivo randomizado en pacientes con MC cuyo principal objetivo es comparar la supervivencia de los pacientes

sometidos a braquiterapia con los que son enucleados en tumores de tamaño mediano. Este estudio multicéntrico, que se inicia en 1985, comienza estandarizando la metodología de diagnóstico, la clasificación el diseño de las placas y la dosimetría, metodología que se ha difundido ampliamente en el mundo (1,2,14).

En el brazo del estudio de melanomas de tamaño mediano (altura 2,5-10 mm, base < 16 mm) incluyen 1317 randomizados a tratamiento primario con braquiterapia o enucleación. La supervivencia global y específica fue similar entre ambos grupos. Las tasas de mortalidad a los 5, 10 y 12 años en los pacientes tratados con braquiterapia fueron de 10%, 18% y 21% y para los pacientes tratados con enucleación fueron del 11%, 17% y 17% respectivamente. Por lo tanto se concluye que la braquiterapia es un tratamiento primario adecuado para el melanoma de coroides de tamaño mediano (15,16). **Nivel de evidencia**

1. Grado de recomendación A.

Con respecto al control del tumor y la conservación del globo ocular a los 5 años, el estudio COMS encuentra un 10,3% de recurrencias, con un total del 12,5% de enucleaciones cuando se incluyen también los ojos ciegos dolorosos debido a los efectos secundarios de la radiación. Las recurrencias mostraron relación con una supervivencia más corta (17). Estos resultados están de acuerdo con los publicados por otros grupos que muestran un control local entre el 92% y el 97%, y una conservación del globo ocular próxima al 90% (18-20). En los tumores yuxtapapilares el control local disminuye hasta el 80% (5). Las enucleaciones debidas a efectos secundarios aumentan hasta el 24% a los 5 años cuando los tumores son mayores de 8 mm de altura (21).



Respecto a la función visual, el COMS report N° 16 ⁽²²⁾ muestra que el 49% de los pacientes tienen una pérdida notable de visión a los 3 años, con una media de dos líneas por año. Los factores de riesgo para la pérdida visual incluyen: altura mayor de 5 mm, distancia a la fovea, diabetes, forma no nodular y desprendimiento de retina asociado. Shields *et al.* ⁽²³⁾ han demostrado otros factores adicionales como la invasión de la retina por el melanoma, la edad y la proximidad al nervio óptico.

Conclusiones/Recomendaciones

- La braquiterapia episcleral es un procedimiento complejo, y se recomienda que se realice en centros especializados con un equipo de personal con experiencia y formación en braquiterapia oftálmica. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.
- La elección de la braquiterapia episcleral como tratamiento primario del MU no influye significativamente en la supervivencia del paciente. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.
- La precisión en el diagnóstico del MU de tamaño mediano y grande mediante oftalmoscopia y ecografía, realizada por personal experto, es mayor del 99% por lo que no se requiere biopsia diagnóstica previa para la realización del tratamiento. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A.
- La braquiterapia con ¹²⁵I es un tratamiento eficaz con baja morbilidad en los melanomas de tamaño mediano y pequeño. Es una alternativa a la enucleación segura y eficaz con respecto a la supervivencia y al control local de la enfermedad y proporciona una alta probabilidad de conservar el globo ocular, y visión útil. **Nivel de evidencia 1.** Grado de recomendación A
- La braquiterapia con ¹⁰⁶Ru es un tratamiento eficaz en los melanomas de tamaño mediano hasta 7 mm de altura, y pequeños siendo también una alternativa segura y eficaz con respecto a la supervivencia, el control local del tumor y con alta probabilidad de conservar el globo ocular y visión útil. **Nivel de evidencia 2.** Grado de recomendación B.

Bibliografía

1. American Brachytherapy Society-Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
2. Nathan P, Cohen V, Coupland S et al. Uveal Melanoma National Guidelines (UK). Melanoma focus, January 2015. <http://melanomafocus.com/>
3. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS report N° 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745-766.
4. Edge SD, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th edition). New York, NY, Springer, 2009.
5. Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal



melanoma: Tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 402-407.

6. García-Arumi J, LilaM, Zapata MA et al. Endoresection thecnique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina* 2015; 35: 628-637.
7. Damato B. Adjunctive plaque radiotherapy after local resection of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30: 123-132.
8. Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T. Effect of radiation dose on ocuar complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3425-34.
9. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Pcular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye* 2009; 23: 1254-1268.
10. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye* 2013; 27: 163-171.
11. Marconi D G, de Castro DG, Reboucas LM, et al. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma. *Brachytherapy* 2013; 12: 235-239.
12. Yarovoy AA, Magaramov DA, Bulgakova ES. The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone. *Brachytherapy* 2012; 11: 224-22913.
13. Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 414-417.
14. Simpsom RS. Uveal melanoma: Approaches to management. In: Kertes PJ, Johnson TM Evidence-based eye care. Lippincot, Philadelphia, 2014.
15. 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.
16. 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.
17. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma IV. Local treatment failure and enucleation in the first years after brachytherapy. COMS report No.19. *Ophthalmology* 2002; 109: 2197-2206.
18. Jensen AW, Petersen RW, Kline SL et al. Radiation complications and tumor control after I-125 brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 101-108.
19. García-Alvarez C, Saornil MA, Lopez-Lara F et al. Episcleral brachytherapy for uveal melanoma: analysis of 136 cases. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 350-355.
20. Correa R, Pera J, Gomez J et al. Iodine-125 Episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: A single institution experience in Spain. *Brachytherapy* 2009; 8: 290-296.
21. 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.
22. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma I. Visual Acuity after 3 years. COMS report No. 16. *Ophthalmology* 2001; 108: 348-366.
23. Shields C L, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1219-1228.



b. Partículas cargadas

Junto con la braquiterapia (BT) son las modalidades radioterápicas más comúnmente empleadas en el tratamiento conservador del MU. Mientras que con las placas la dosis a la base tumoral puede ser significativamente mayor que al ápex tumoral, con partículas cargadas (PC) la dosis de radiación se libera de forma homogénea al tumor y más precisa, pudiendo conformar la dosis hacia un tumor irregular mucho mejor que con las placas estándar.

La radiación se libera en forma de protones, iones de helio o de carbono, que están cargados eléctricamente y de forma masiva, lo que permite que entren en el cuerpo dejando un nivel de radiación pequeño con una desaceleración muy rápida, de forma que liberan la mayoría de su energía en un volumen de tejido pequeño (*fenómeno denominado pico Bragg*). Esto significa que el 90% de la dosis se da en un área 2,5 mm por delante y por detrás de la zona planificada y 1,5 mm lateral a la misma, minimizando la radiación hacia estructuras normales oculares y sus efectos secundarios. El haz de PC se puede dirigir a mayor o menor profundidad de tejido alterando la energía cinética de las mismas.

Se utiliza desde hace 40 años pero el tratamiento con PC está limitado actualmente a unos pocos centros terciarios en todo el mundo que disponen de ciclotrón para usos médicos (como en EE.UU., Reino Unido, Rusia, Japón, Canadá, Alemania, Francia, Suecia, Bélgica).

La terapia con PC está especialmente indicada para tumores grandes de hasta 15 mm de espesor, peripapilares (aun-

que se puede tratar cualquier localización) y sin DR completo ⁽¹⁾.

Requiere planificación previa con ecografía modo A y B para medición de diámetro, retinografía para localización tumoral en el fondo de ojo, y generalmente pruebas de imagen ortogonales al inicio del tratamiento para localización de los entre 3 y 5 clips de tantalio que se deben suturar quirúrgicamente a esclera externa en los márgenes tumorales los días previos al tratamiento. La inmovilidad de la cabeza se asegura gracias a una máscara termoplástica customizada y un mordedor para la boca, y la estabilidad ocular mediante retractor palpebral y fijación de la mirada hacia una luz de fijación o mecánicamente mediante una copa de vacío.

Generalmente se administran 50-75 GyE (*equivalente Gray del Cobalto*) en 4 o 5 fracciones a lo largo de 1-2 semanas. El control local en el MU primario es mayor o igual al 95% a 15 años de seguimiento, tasas algo mayores que con braquiterapia (**Nivel de evidencia 1**, Grado de recomendación B), con una tasa de retención del globo ocular de hasta el 84% a 15 años y unas tasas de supervivencia global entorno al 80%, similares a las de la braquiterapia (**Nivel de evidencia 1**, Grado de recomendación B) ^(2,3).

Las PC también se han usado en el tratamiento del MU recurrente tras otros tratamientos, con tasas de control local del 42% ⁽⁴⁾ (**Nivel de evidencia 3**, Grado de recomendación B). Parece que las recurrencias tardías tras el tratamiento con PC con significativamente menores que con la BT (**Nivel de evidencia 2-3**, Grado de recomendación B) ⁽⁵⁾.

Ya que el 70% de la radiación se queda en el segmento anterior, las complicaciones reconocidas incluyen la pérdida de

pestañas, ojo seco, queratitis, catarata, uveitis crónica, hifema, neovascularización de iris y glaucoma neovascular. También edema macular, desprendimiento de retina, neuropatía óptica, hemorragia vítrea y atrofia escleral. La incidencia de glaucoma tras radiación con protones se ha reportado del 35% (6).

Conclusiones. Recomendaciones

- La terapia con PC está especialmente indicada para tumores grandes (<15 mm de espesor), peripapilares y sin DR completo, no susceptibles de tratamiento con otras técnicas conservadoras del globo ocular. Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación B.
- Las complicaciones en el segmento anterior, en especial el glaucoma neovascular secundario, son más frecuentes que con la braquiterapia episcleral. Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación B.

Bibliografía

1. Egger E, Zoografos L, Goitein G. Radiotherapy of intraocular and Orbital Tumors. Chapter 8, pag 68, 2nd Revised Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003.
2. Gragoudas E1, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(12): 1665-71.
3. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, Murad MH. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 1; 86(1):18-26.

4. Marucci L, Ancukiewicz M, Lane AM, et al. Uveal melanoma recurrence after fractionated proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with reirradiation or with enucleation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 842-846.
5. Char D1, Kroll S, Phillips TL, Quivey JM. Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy. *Ophthalmology* 2002; 109(10): 1850-4.
6. Char DH, Kroll SM, Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 171-191.

c. Cirugía y radiación estereotácticas

El tratamiento con radiación estereotáctica (RET) se puede administrar mediante *Gamma Knife*, acelerador lineal (LINAC), y más recientemente con ciberknife.

El *Gamma Knife* (Gk) fue diseñado a principios de los años 50 dando lugar a una nueva disciplina de Medicina- radiocirugía estereotáctica. Principalmente dedicado a la neurocirugía, el Gk se ha convertido en una alternativa a la cirugía extensamente utilizada. Este tipo de radiación administra de forma focalizada cerca de 200 finos haces de fotones en el tumor o tejido a tratar, y aunque cada haz tiene muy poco efecto sobre los tejidos en los cuales penetra, una fuerte dosis de radiación llega al tejido en el cual todos los haces convergen. La concentración del haz de Gk permite el tratamiento eficaz del MU, hemangioma coroideo, tumores orbitarios e incluso la neovascularización coroidea. La virtud del Gk es su precisión extrema, no invasiva y la posibilidad de tratamiento de pacientes externos, lo que reduce los gastos considerablemente (1).

El *ciber-knife* se refiere a la misma técnica de *gamma knife* pero mediante un sistema robotizado. Los aceleradores lineales tipo LINAC permiten un fraccionamiento en 4-5 dosis. Generalmente precisa de la localización tumoral mediante TC/RNM durante el tratamiento y la inmovilización del paciente se asegura con máscara facial y fijación de la mirada a una luz. Las indicaciones están aún por determinar, pero podrían tratarse con esta técnica aquellos melanomas grandes y de localización difícilmente tratables con braquiterapia (2,3).

Se ha utilizado una simple fracción de RET (es lo que se conoce como cirugía estereotáctica propiamente dicha) en el tratamiento del MU con tasas de control local del 90-98% (4,5,6) (**Nivel de evidencia 3**, Grado de recomendación B); y también de forma fraccionada (lo que se conoce como radiación estereotáctica), con mejor tolerancia y tasas de control tumoral local del 96% (7). Las dosis administradas suelen ser de 35 Gy en única fracción, o varían entre 50-70 Gy totales en multifracción. Los efectos secundarios ocurren sobre todo durante el primer año e incluyen la formación de catarata, glaucoma neovascular, retinopatía y neuropatía óptica y desprendimiento de retina (2,8). Los fraccionamientos mayores de 10 Gy se han asociado con mayores tasas de efectos secundarios (3) (**Nivel de evidencia 2**, Grado de recomendación B). La tasa de conservación del globo ocular a los 5 años del tratamiento son superiores al 77% (3,4,6) (**Nivel de evidencia 3**, Grado de recomendación B). Las tasas de supervivencia libre de metástasis son equivalentes a las del haz de protones y a las de la enucleación (9) (**Nivel de evidencia 3**, Grado de recomendación B). En tumores yuxtapapilares parece que la tasa de efectos secundarios es mayor

con esta técnica que con braquiterapia con yodo, debido a la exposición a alta dosis inherente a la técnica (10) (**Nivel de evidencia 2**, Grado de recomendación B).

Se trata de una técnica bastante novedosa en oftalmología y precisa mayor seguimiento a largo plazo para evaluar su papel definitivo en el tratamiento del MU.

Conclusiones. Recomendaciones

Se trata de una técnica novedosa para el tratamiento de melanomas grandes no susceptibles de tratamiento con otras técnicas conservadoras del globo ocular, pero aún no se puede recomendar su uso debido a la escasez de estudios a largo plazo. **Nivel de evidencia 3**. Grado de recomendación B.

Bibliografía

1. Wygladowska-Promie ska D, Jurys M, Wilczy ski T, Drzyzga Ł. The gamma knife in ophthalmology. Part One—Uveal melanoma. *Klin Oczna* 2014; 116(2): 130-4.
2. Mueller AJ, Schaller U, Talies S, Horstmann GA, Wowra B, Kampik A. Stereotactic radiosurgery using the Gamma Knife for large uveal melanomas. *Ophthalmologe* 2003; 100(2): 122-8.
3. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Dieckmann K, Pötter R. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2000; 55(2): 135-44.
4. Joye RP, Williams LB, Chan MD, Witkin AJ, Schirmer CM, Mignano JE, Wazer DE, Yao KC, Wu JK, Duker JS. Local control and results of Leksell Gamma Knife therapy for the treat-



ment of uveal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45(2): 125-31.

5. Furdova A1, Strmen P, Waczulikova I, Chorvath M, Sramka M, Slezak P. One-day session LINAC-based stereotactic radiosurgery of posterior uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(2): 226-35.
6. Kang DW1, Lee SC, Park YG, Chang JH. Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas. *J Neurosurg.* 2012 Dec; 117 Suppl: 108-14.
7. Henderson MA, Shirazi H, Lo SS, Mendonca MS, Fakiris AJ, Witt TC, Worth RM, Timmerman RD. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5(4): 411-9.
8. Zehetmayer M. Stereotactic photon beam irradiation of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012; 49: 58-65.
9. Cohen VM, Carter MJ, Kemeny A, Radatz M, Rennie IG. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(4): 383-8.
10. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, Weisbrod D, Xu W, Simpson ER, Sahgal A. A comparison between ¹²⁵Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(3): 327-32.

d. Resección local

d.1 Resección *ab externo*

La resección local del MU es un procedimiento quirúrgico descrito por primera vez en el año 1911 en un melanoma de cuerpo ciliar de una paciente de 25 años ⁽¹⁾. En 1966 Stallard ⁽²⁾ publicó la técnica de la exéresis a través de un flap lamelar escleral en casos de ojo único o en los que la radioterapia fuese inefectiva. Desde los años 60, y especialmente gracias a Foulds ⁽³⁾ se han

incrementado las resecciones transesclerales de melanomas como tratamiento primario y no sólo en ojos únicos. Este procedimiento, durante muchos años, ha estado restringido a pequeños melanomas de iris o cuerpo ciliar, principalmente por la complejidad técnica asociada a la escisión de tumores de mayor tamaño y localización posterior, y también por el temor de inducir enfermedad metastásica.

A lo largo de este periodo se han usado varios términos para describir la técnica quirúrgica, como "*partial lamellar sclerouvectomy*" (PLSU), "*transcleral local resection*", "*eye wall resection*" y "*block resection*". Además teniendo en cuenta la localización del tumor, este procedimiento se ha denominado como iridectomía, ciclectomía o coroidectomía, o cualquier combinación de ellas ⁽⁴⁻¹¹⁾.

En la actualidad, para tumores posteriores la técnica de resección local más utilizada es la descrita como esclerouvectomía lamelar parcial, que consiste en realizar un colgajo escleral superficial en la zona suprayacente al tumor, una descompresión ocular limitada mediante vitrectomía vía *pars plana*, seguida de la escisión en bloque de la masa tumoral junto con el colgajo escleral lamelar profundo, sutura del colgajo escleral superficial, posterior realización de una vitrectomía completa en caso de roturas retinianas para prevenir el desprendimiento de retina y braquiterapia adyuvante. La presión arterial sistólica se mantiene en el momento de la resección en valores próximos a 40 mmHg, por lo que se descartan los pacientes con alto riesgo cardiovascular, aunque se han descrito series de resecciones tumorales coroideas sin utilizar la hipotensión sistémica con buenos resultados funcionales ^(3,7).



d.1.1 Pronóstico vital

Existen numerosas publicaciones que valoran el riesgo metastásico en los pacientes tratados con resección escleral, pero la mayoría son series cortas o con poco seguimiento. El trabajo más relevante es el publicado por Damato *et al.* (7), que utiliza una técnica de resección escleral parcial bajo hipotensión arterial controlada en 332 pacientes tratados y seguidos durante un periodo superior a 20 años. El análisis multivariante nos indica que la edad superior a 60 años, la presencia de células epiteloides, un diámetro tumoral superior a 16 mm, la localización superior y la ausencia de braquiterapia adyuvante son factores de mal pronóstico vital. Las recidivas tumorales voluminosas intraoculares y las pequeñas recidivas intraoculares con extensión extraescleral también se relacionaron con el mal pronóstico. Según el mismo estudio la mortalidad en tumores inferiores a 11 mm de diámetro es del 3%, en aquellos de 11 a 15 mm del 20% y en aquellos mayores de 15 mm del 44% (7).

La mortalidad en otros estudios oscila entre el 5% al 8,6% y la aparición de metástasis del 28% y del 44% a los 5 y 10 años, respectivamente (12).

d.1.2 Control local del tumor

Una recidiva local puede venir asociada a una resección tumoral incompleta, o a la manipulación del globo ocular durante la cirugía, especialmente una diseminación de las células tumorales favorecida por la dispersión del líquido subretiniano en el campo operatorio.

Shields *et al.* comunicaron un 11% (6) de recidivas locales en tumores coroideos,

Damato *et al.* un 32% a los 7 años (8) (dependiendo según el análisis multivariante del tipo celular, de la localización del margen posterior, del diámetro tumoral y de la irradiación adyuvante), Bechrakis *et al.* un 24% a los 5 años y un 32% a los 10 años (12). Muy diferente es este porcentaje en tumores de iris y cuerpo ciliar tal como describen Naumann *et al.* un 2,9% (10).

d.1.3 Complicaciones y resultados funcionales

En este tipo de cirugía pueden aparecer numerosas complicaciones, tanto precoces como tardías. Dentro de las complicaciones precoces están la hemorragia vítrea, el hipema, la hemorragia subretiniana, la blefaroptosis transitoria, las cataratas, el desprendimiento de retina, el edema corneal y la presión elevada. Entre las complicaciones tardías encontramos formación de catarata, fibrosis subretiniana, sinequias posteriores, desprendimiento de retina con o sin proliferación vitreoretiniana, edema macular cistoide, glaucoma, adelgazamiento escleral y muy raramente neovascularización del iris (5,6,13). Las complicaciones más frecuentes son la hemorragia retiniana, el desprendimiento de la retina, la fibrosis pre o subretiniana y la catarata.

Damato *et al.* (14) describen una incidencia de desprendimiento de retina del 18% que en la mayoría de casos se solucionó con cirugía vitreoretiniana precoz.

En cuanto a la agudeza visual, según Naumann *et al.* (10) un 52,9% de pacientes conservan una visión mejor de 20/60, según Char (15) el 53% más de 20/40 y según Shields *et al.* (6) un 24%



están igual o mejor que en el preoperatorio. En la serie de Damato *et al.* ⁽¹⁶⁾, el 69% de los pacientes con un melanoma nasal sin extensión posterior conservan una agudeza visual superior a 1/10, en contrapartida sólo un 6% conservan dicha visión en aquellos situados en el lado temporal.

La preservación del globo ocular fue muy alta en todos los grupos, del 76% en la serie de Char ⁽¹⁵⁾, del 96% en la de Naumann *et al.* ⁽¹⁰⁾, del 84% en la de Shields *et al.* ⁽⁶⁾, del 94% según Bechrakis *et al.* ⁽¹⁷⁾ y del 81% según Damato ⁽¹⁸⁾.

d.1.4 Comparación con Braquiterapia

Hasta la fecha existen 4 trabajos que comparan la resección transescleral con la braquiterapia ^(19,17,20,21). En el primero, Augsburger *et al.* ⁽¹⁹⁾ de manera retrospectiva compara ambos tratamientos no encontrando diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los dos grupos, y presentando una mayor pérdida de visión precoz el grupo de la resección. Kivela *et al.* ⁽²⁰⁾ de manera prospectiva, y Bechrakis ⁽¹⁷⁾ de manera retrospectiva, han demostrado que la resección transescleral presenta mejores resultados visuales que la bra-

quiterapia con yodo-125, con supervivencia libre de enfermedad y tasas de enucleación similares a ésta, aunque el grupo de Kivela encontró un mayor riesgo de recidiva local sin afectar a la supervivencia en el caso de la resección local, y el de Bechrakis un mayor riesgo de glaucoma neovascular con la braquiterapia. Puusaari *et al.* ⁽²¹⁾ en un estudio retrospectivo también demostró que en el grupo de la resección escleral había un riesgo superior de experimentar una recurrencia local, pero este grupo tenía mayores probabilidades de preservar una agudeza visual superior a 20/400.

Conclusiones. Recomendaciones

Como conclusión podemos decir que este es un procedimiento de alta complejidad técnica que se reserva para pacientes con buen estado general, con posibilidades visuales, que presenten tumores de gran altura (8-10 mm) con una base de implantación relativamente pequeña (menor de 15-16 mm), de localización anterior y en cuadrantes nasales, pues en estos casos la braquiterapia tiene una alta tasa de complicaciones, como la catarata, el glaucoma neovascular y la retinopatía por radiación. **Nivel de evidencia 1b.** Grado de recomendación A.

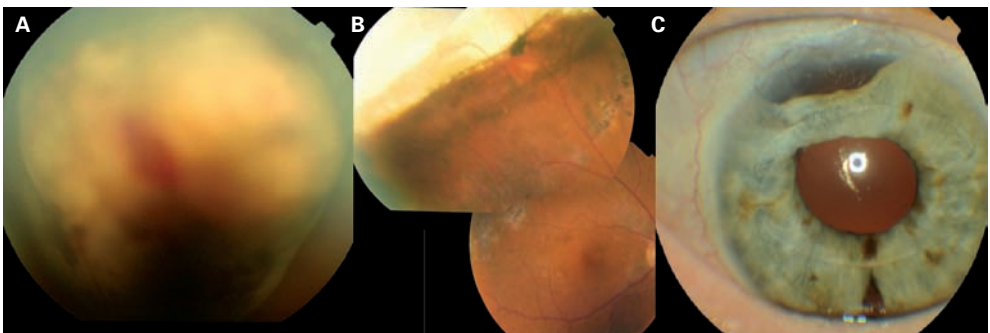


Figura 7.10. A: MC con afectación de cuerpo ciliar e iris. Se realizó una coroido-ciclo-iridectomía, observándose el coloboma quirúrgico de la coroides (B) y la iridectomía en sector (C).



Bibliografía

1. Zirm E. Über endobulbare operationen. *Arch Augenheilkd.* 1911; 69: 233–51.
2. Stallard HB. Partial choroidectomy. *Br J Ophthalmol [Internet].* 1966 Nov; 50(11): 660–2.
3. Foulds WS. The local excision of choroidal melanomata. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1973 Jan [cited 2013 Jul 2]; 93: 343–6.
4. Peyman GA AD. Local excision of choroidal malignant melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1974; 92(3): 216–8.
5. Shields JA, Shields CL. Surgical approach to lamellar sclerouvectomy for posterior uveal melanomas: the 1986 Schoenberg lecture. *Ophthalmic Surg [Internet].* 1988 Nov; 19(11): 774–80.
6. Shields JA, Shields CL, Shah P, Sivalingam V. Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology [Internet].* 1991 Jun [cited 2013 Jul 7]; 98(6): 971–83.
7. Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol [Internet].* 1996 Feb 1 [cited 2012 Sep 11]; 80(2):109–16.
8. Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol [Internet].* 1996 Feb 1 [cited 2012 Sep 11]; 80(2): 102–8.
9. Damato B, Foulds WS. Indications for trans-scleral local resection of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol [Internet].* 1996 Nov [cited 2013 Jul 2]; 80(11): 1029–30.
10. Naumann GOH, Rummelt V. Block Excision of Tumors of the Anterior Uvea. *Ophthalmology [Internet]. American Academy of Ophthalmology, Inc.;* 1996; 103(12): 2017–28. Available from:
11. Char DH, Miller T, Crawford JB. Uveal tumour resection. *Br J Ophthalmol [Internet].* 2001 Oct; 85(10): 1213–9. Available from:
12. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol [Internet].* 2010 Apr [cited 2013 May 20];94(4):460–6.
13. Kurt RA, Gündüz K. Exoresection via partial lamellar sclerouvectomy approach for uveal tumors: A successful performance by a novice surgeon. *Clin Ophthalmol [Internet].* 2010 Jan;4:59–65. Available from:
14. Damato B, Groenewald CP, McGalliard JN, Wong D. Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma. *Ophthalmology [Internet].* 2002 Nov;109(11):2137–43. Available from:
15. Char DH. Uveal tumour resection. *Br J Ophthalmol [Internet].* 2001 Oct 1 [cited 2012 Sep 11];85(10):1213–9. Available from:
16. Damato BE, Paul J, Foulds WS. Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(10):616–23.
17. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology [Internet].* 2002 Oct;109(10):1855–61. Available from:
18. Damato B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin [Internet].* 2006;46(1):81–93. Available from:
19. Augsburger JJ, Lauritzen K, Gamel JW, DeBrakeleer DJ, Lowry JC, Eisenman R. Matched group study of surgical resection versus cobalt-60 plaque radiotherapy for primary choroidal or ciliary body melanoma. *Ophthalmic Surg.* 1990;21(10):682–8.
20. Kivelä T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology [Internet].* 2003 Nov [cited 2012 Sep 11];110(11):2235–44.
21. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet].* 2007 Apr [cited 2012 Sep 11];245(4):522–33.



d.2 Endoresección

La endoresección es la extracción “*ab interno*” del melanoma con vitrectomo mediante una vitrectomía por pars plana.

Peyman *et al.* (1,2) fueron los primeros autores en describir un tratamiento alternativo conservador en que se realizaba un resección tumoral interna con el instrumental de vitrectomía vía pars plana. Posteriormente Damato *et al.* (3) trataron 52 pacientes afectados de MU con este mismo abordaje y lo denominaron *endoresection*. García-Arumí *et al.* describieron en 2001, 2008 y 2015 la evolución favorable de un grupo de pacientes con tumores de gran altura tratados con esta técnica (4-6).

d.2.1 Indicaciones

La endoresección puede ser una modalidad terapéutica en aquellos tumores posteriores que presentan una altura superior a 8 mm y una base inferior a 15 mm, en estos casos la radioterapia no está indicada debido a la alta morbilidad que asocia por lo que si no realizamos una endoresección la única alternativa es la enucleación (4-6). Este tipo de tumor con un rápido crecimiento apical (Figura 7.11) suele verse en pacientes más jóvenes que el resto de MU. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación A.

La endoresección también se ha utilizado como primera elección en aquellos casos donde no se preveían buenos resultados con otros tratamientos o para preservar la visión en pacientes con un único ojo funcional (3,7). **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación A.

d.2.2 Procedimiento

La técnica quirúrgica (4-6,8) varía dependiendo de la afectación retiniana por el tumor aunque todos los casos se realiza una vitrectomía vía pars plana con disección de la hialodes posterior.

a. Si el MU no invade la retina:

- retinotomía anterior de unos 120° evertiendo la retina para trabajar directamente sobre la lesión.
- endofotocoagulación de límites tumorales con láser de diodo a 810 nm a una alta potencia (800-1000 mW).
- extracción del melanoma con el vitrectomo (con el objetivo de evitar sangrados coroideos se aumenta la presión intraocular entre 100 y 120 mmHg durante 5 minutos).
- destrucción de los posibles restos celulares aplicando dosis altas de láser de diodo (800–1000 mW) en el lecho escleral.
- aposicionamiento de la retina con ayuda de perfluorocarbono líquido, retinopexia con laser de diodo infrarrojo, intercambio aire por aceite de silicona.

b. Si el MU invade la retina

- fotocoagulación de los márgenes a través de la retina.
- extracción de retina y tumor con vitrectomo.
- el resto de la técnica no difiere, fotocoagulación del lecho escleral e intercambio por aceite de silicona.



Para evitar recurrencias locales es conveniente realizar un tratamiento coadyuvante con braquiterapia. Posteriormente a la vitrectomía se sutura a la esclera una placa de ^{106}Ru intentando cubrir todo el coloboma quirúrgico. La carga y el tiempo de permanencia de la placa se calculan en base a la aplicación de una dosis de 80 Gy a una profundidad de 3 mm. En el postoperatorio los pacientes deben realizar reposo en decúbito prono al menos una semana. El aceite de silicona puede ser retirado a partir del segundo mes de la cirugía.

d.2.3 Resultados

- Éxito anatómico: alrededor del 90% de los pacientes intervenidos conservan el globo visual a los 5 años (4-6,8,9).
- Éxito funcional: la media de agudeza visual postoperatoria de las últimas series publicadas oscila entre el 20/300 y 20/100 (3-6).
- Recurrencias locales: Las principales series refieren entre un 5% y un 10% de recurrencias locales a largo plazo (4-6,8,11) similares a las recurrencias evidenciadas con la braquiterapia (10). La

aplicación de braquiterapia local parece que podría disminuir esta tasa (6).

- Metástasis: La incidencias de metástasis varía según la serie aunque se estima en torno a un 3 o un 7% a los 5 años.
- La mortalidad general para los MU de tamaño mediano en el estudio del COMS (10) fue del 20% y la específica del 10% a los 5 años, datos muy similares a los obtenidos a largo plazo con la endoresección: mortalidad general del 12% y específica del 9,1%. Las últimas series incluso mejoran estos resultados (6,8) llegando a una mortalidad específica a los cinco años entre 0 y 2,4%.
- Complicaciones. Las principales complicaciones derivan de la agresividad quirúrgica que supone la técnica. El desprendimiento de retina supone la complicación más grave y frecuencia oscila según los estudios entre un 9,4 y un 32,6% (38-40). El sangrado del lecho escleral puede llegar a darse en el 100% de los casos. La hipertensión ocular aparece en el 26-30%, y la catarata en el 25-48% de los casos. Otra complicación es la membrana epirretiniana.

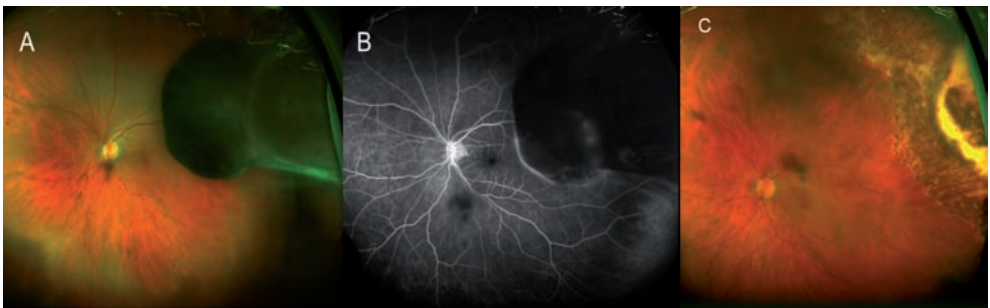


Figura 7.8. Paciente de 64 años con tumoración anterior al ecuador . **A.** Retinografía donde se aprecia lesión sobrelevada, con base anterior al ecuador, agudeza visual 20/30. **B.** Angiografía de campo amplio donde se aprecia hipofluorescencia de la lesión. **C.** Retinografía 6 meses después de la endoresección, se aprecia la fotocoagulación del lecho y la zona perilesional, agudeza visual 20/30.

Todos los autores coinciden que la endoresección es una técnica quirúrgica que suele necesitar de otros procedimientos quirúrgicos posteriores, para la extracción del aceite de silicona o de la catarata, debido a ello los pacientes deben conocer esta posibilidad y dar su consentimiento previo a la cirugía.

Conclusiones. Recomendaciones

- La endoresección o resección “*ab interno*” puede ser de utilidad en tumores posteriores de altura superior a 8 mm donde la radioterapia no está indicada debido a la alta morbilidad que asocia (**Nivel de evidencia 4**. Grado de recomendación A) y también en algunos tumores donde se pretende conservar la visión en pacientes con un único ojo funcional (**Nivel de evidencia 4**. Grado de recomendación A).
- La endoresección no parece aumentar el riesgo de diseminación local o metastásica y presenta una supervivencia similar a otras técnicas. Aún así, se trata de un procedimiento quirúrgico complejo, no exento de complicaciones y que suele necesitar procedimientos quirúrgicos posteriores.

4. García-Arumí J, Sararols L, Martínez V, Corcostegui B. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. *Retina*. 2001;21(5):445-52.
5. García-Arumí J, Zapata MA, Balaguer O, Fonollosa A, Boixadera A, Martínez-Castillo V. Endoresection in high posterior choroidal melanomas: long-term outcome. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1040-5.
6. Garcia-Arumi J, Leila M, Zapata MA, Velázquez D, Dinares-Fernandez MC, Tresserra F, et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina*. 2015 Apr;35(4):628-37.
7. Damato BE, Groenewald C, Foulds WS. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. Vol 3. 5th ed. London: Elsevier; 2013. p. 2298–2306.
8. Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumatell C, Arias L, Piulats JM, Gutierrez C, et al. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):334-342.
9. Kertes PJ, Johnson JC, Peyman GA. Internal resection of posterior uveal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(10):1147-53.
10. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):969-82.
11. Karkhaneh R, Chams H, Amoli FA, Riazi-Esfahani M, Ahmadabi MN, Mansouri MR, et al. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. *Retina*. 2007;27(7):908-14.
12. 33. Diener-West, M., et al., The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119(7): 969-82.
13. Karkhaneh, R., et al., Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. *Retina* 2007; 27(7): 908-14.

Bibliografía

1. Peyman GA, Cohen SB. Ab interno resection of uveal melanoma. *Int Ophthalmol*. 1986;9(1):29-36.
2. Lee KJ, Peyman GA, Raichand S. Internal eye wall resection for posterior uveal melanoma. *Japan J Ophthalmol*. 1993;37(3):287-92.
3. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):213-8.

7.3 Tratamiento de los melanomas de iris y cuerpo ciliar

Deben considerarse las características particulares de los melanomas de iris (MI) y/o cuerpo ciliar (MCC), como son su forma de presentación o las alteraciones que provocan en la función visual, con el fin de aplicar el tratamiento más adecuado.

Tanto la fotografía del segmento anterior del globo ocular como las diferentes técnicas de ecografía ocular de alta resolución son indispensables para determinar la extensión del tumor, las estructuras afectadas y la progresión del mismo. Algunos trabajos han hecho una comparativa entre ecografía de alta resolución de segmento anterior y OCT de segmento anterior para valoración, diagnóstico y medición tras tratamiento conservador, pero hoy en día parece seguir siendo dominante la ecografía de alta resolución, sobre todo en aquellos casos con afectación del cuerpo ciliar (1-3). También se ha comparado la ecografía de alta resolución de segmento anterior con la ecografía convencional en modos A y B en casos de masas de iris y/o cuerpo ciliar (55 casos de melanoma), demostrando una mayor resolución la ecografía del segmento anterior (4). **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación A.

7.3.1 Clasificación

a. Melanoma de iris

Se trata de lesiones variablemente pigmentadas que inician su crecimiento a partir de melanocitos estromales del iris. Se localizan con más frecuencia en el iris peripupilar, seguido de área intermedia y menos frecuentes en periferia

(5,6). El cuadrante inferior es el más afectado, seguido por los cuadrantes temporal, nasal y superior (7). Pueden variar desde lesiones pequeñas, planas y de límites precisos hasta lesiones extensas, elevadas y de límites imprecisos. Algunos signos clínicos asociados a los MI son la vascularización tumoral, ectropión uveal, distorsión pupilar, dispersión de pigmento, catarata en sector, glaucoma asociado, heterocromía, hipema espontáneo y uveítis de carácter crónico (7).

Además de las formas de MI nodulares y circunscritas se deben considerar las siguientes variantes clínicas:

- *forma difusa*, con extensión plana en el iris y afectación del ángulo irido-corneal con glaucoma melanomalítico asociado.
- *melanoma en tapioca* (8), caracterizado por la presencia de múltiples nódulos, de coloración blanquecina, dando a la superficie iridiana el aspecto de 'pudding de tapioca'.
- *melanoma de iris de la malla trabecular*, en la cual el MI está casi totalmente confinado a esa sección del ángulo irido-corneal y crece de forma difusa, sin formar una masa de fácil detección (9).

Para el diagnóstico de MI, además de la biomicroscopia, hay que considerar técnicas de ecografía de alta resolución del segmento anterior.

El diagnóstico diferencial del MI incluye nevus de iris, quistes iridianos, leiomioma, metástasis y xantogranuloma (10).



b. Melanoma del cuerpo ciliar

Los MU cuyo origen es el cuerpo ciliar pueden iniciarse con igual frecuencia en cualquier cuadrante, a diferencia de los MI y MC ⁽¹¹⁾. Es bien conocido que, dada su localización, pueden comenzar a dar síntomas y signos cuando ya alcanzan tamaños importantes en su crecimiento: vasos centinelas engurgitados en epiesclera, levantamiento del plano iridiano, infiltración iridiana, distorsión pupilar, ectropión uveal, catarata en sector, desplazamiento del cristalino con astigmatismo irregular asociado, y extensión extraocular. Además de las características clínicas hay que considerar características ultrasonográficas. Su diagnóstico diferencial incluye: quistes del cuerpo ciliar, quistes neuroepiteliales, metástasis, leiomioma, schwannoma, neurofibroma, melanocitoma, adenoma epitelial del cuerpo ciliar, adenocarcinoma, hiperplasia pseudoepiteliomatosa (adenoma de Fuchs), meduloeptelioma, y lesiones que pueden simular una extensión extraescleral tumoral como los estafilomas y los cuerpos extraños ocultos ⁽⁷⁾.

c. Melanoma en anillo

Es una forma rara de presentación de estos tumores y se consideran como una variedad de los melanomas difusos ⁽¹²⁾. Normalmente se diagnostican a partir de glaucomas unilaterales de muy difícil control y se caracterizan por importantes dimensiones basales. La gonioscopia demuestra de una forma clara el grado de infiltración de cámara anterior y llevan a un peor pronóstico tanto ocular como sistémico.

7.3.2 Tratamiento

a. Observación-seguimiento

Deben ser revisadas periódicamente, con controles fotográficos y ecográficos ⁽¹³⁾ aquellas lesiones melánicas tanto del iris como del cuerpo ciliar con sospecha de crecimiento ^(14,15). El tratamiento debe ser considerado siempre que se detecten cambios sugestivos de malignización de la misma o bien cursen con glaucoma secundario de difícil control ⁽⁷⁾. En algunos trabajos se ha propuesto la biopsia de estas lesiones tanto incisional ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ como excisional ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

b. Tratamiento Quirúrgico

• Iridectomía

Técnica que posee escasas indicaciones, que incluyen sólo a MI circunscritos, situados en las proximidades del esfínter pupilar o en iris medio. Es necesario dejar un margen de aproximadamente 2-3 mm ⁽²⁰⁾.

• Iridociclectomía

Cuando el tumor se encuentra en contacto con la raíz del iris debe ser siempre considerada la posible extensión al cuerpo ciliar ⁽²¹⁾ y por tanto estudiado el caso mediante ultrasonografía de alta resolución del segmento anterior con el fin de perfilar adecuadamente la técnica quirúrgica. Así, se aplica la iridociclectomía para aquellas formas tumorales no difusas que afectan al iris y cuerpo ciliar. Supone también la extirpación de la masa tumoral con un margen de tejido sano peritumoral. No estaría indicada la iridociclectomía en tumores que sobrepasan más de un cuarto de afectación iridiana y/o cuerpo ciliar, ya que si se rea-



liza en esos casos conlleva un incremento importante de complicaciones tanto intra como postoperatorias (22,23). Tampoco se debe llevar a cabo en aquellos pacientes con signos de extensión extraocular importante de la enfermedad y en aquellos casos en los cuales está contraindicada la anestesia general con hipotensión arterial inducida (24).

Algunos trabajos indican la efectividad a largo plazo de las resecciones locales en MI y MCC de pequeño tamaño (25). La técnica quirúrgica más común para llevar a cabo una iridociclectomía es la exoresección vía esclerouvectomía lamelar (21, 26-28): se realiza un flap escleral supradesional y a continuación se reseca tanto la esclera profunda como el tumor, que debe ser disecado de la retina subyacente. Las principales complicaciones de este tratamiento son: el deslumbramiento, hipema postquirúrgico, catarata, infección y fluctuaciones en PIO (29).

• **Resección completa de la pared ocular**

Es una técnica quirúrgica similar a la descrita anteriormente pero con resección en bloque de todas las capas tisulares del globo ocular en relación con el tumor (esclera y retina) (30).

• **Enucleación**

La enucleación sigue siendo un tratamiento estándar para MI y/o MCC de gran tamaño o difusos, así como en aquellos con glaucoma asociado con mala respuesta al tratamiento (7).

c. Radioterapia

Al igual que en los MU que afectan a la

coroides, se dispone de dos formas de radioterapia aplicables a MI y/o MCC: la braquiterapia, que consiste en la aplicación de radiación a cortas distancia de la lesión y la teleterapia (radiación con haz de protones).

• **Braquiterapia**

En los pacientes con formas tumorales difusas también puede ser una buena indicación la braquiterapia. Existen varios isótopos disponibles para la aplicación de este tratamiento en los MI y MCC.

El ^{125}I fue el isótopo elegido para el estudio COMS. Se trata de placas con la cantidad de radiación calculada para cada paciente que se colocan directamente sobre el segmento anterior. Esta terapia ha demostrado ser una buena alternativa a la enucleación en casos seleccionados. Se utiliza fundamentalmente en personas de edades mayores y cuando las lesiones tumorales no afectan a la agudeza visual ni provocan un glaucoma secundario (31,32).

El ^{103}Pd ha sido utilizado para el tratamiento tanto de los MI y/o MCC. Se ha demostrado que ofrece el mismo control local que ^{125}I , pero con una distribución de la radiación más favorable tanto intraocular como orbitaria (33,34). El uso de ^{106}Ru demuestra que también se obtiene una buena respuesta local (35) en el tratamiento de estos tumores de localización anterior en el globo ocular.

Las principales complicaciones observadas en la radioterapia con placa son la queratopatía, cataratas, necrosis escleral, glaucoma neovascular, y, como en todas las formas de braquiterapia, la retinopatía y neuropatía de radiación.



Si se compara la resección local con la braquiterapia, éste tratamiento evita complicaciones asociadas a la cirugía intraocular (hemorragias, desprendimiento de retina, endoftalmitis) y además aumenta el tamaño de la zona tratada (márgenes de actuación) para incluir un margen de 2-3 mm. Sin embargo, la radiación se asocia con una incidencia más alta que la resección en catarata y glaucoma neovascular.

• **Radioterapia con partículas cargadas**

La radioterapia con partículas cargadas, haz de protones o iones de helio, se ha demostrado ser efectiva en el tratamiento local de melanomas del segmento anterior ⁽³⁶⁾. Comparada con la braquiterapia, la radiación con partículas cargadas libera mayor cantidad de radiación al segmento anterior y estructuras

anexas. Así, las principales complicaciones son la pérdida de pestañas, glaucoma, queratopatía *sicca*, cataratas, y de forma menos frecuente tanto la retinopatía como neuropatía de radiación ⁽³⁷⁾.

Conclusiones/ Recomendaciones

- La ecografía de alta resolución de segmento anterior demuestra una mayor resolución que la ecografía convencional en modos A y B en casos de masas de iris y/o cuerpo ciliar. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación A.
- La enucleación sigue siendo un tratamiento estándar para MI y/o MCC de gran tamaño o difusos, así como en aquellos con glaucoma asociado con mala respuesta al tratamiento. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación B.



Bibliografía

1. Hosal BM, Zilelioglu G, Gunalp I. The use of ultrasound biomicroscopy in the evaluation of anterior segment tumors and simulating conditions. *Ophthalmologica* 2007; 221:305-312.
2. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, Romanelli-Gobbi M, Mazzuca D Jr, Green WR, Shields JA. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology* 2011; 118:1297-1302.
3. Hau SC, Papastefanou V, Shah S, Sagoo MS, Restori M, Cohen V. Evaluation of iris and ciliary body lesions with anterior segment optical coherence tomography versus ultrasound B-scan. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:81-86.
4. Conway RM, Chew T, Golchet P, Desai K, Lin S, O'Brien J. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:950-955.
5. Geisse LJ, Robertson DM. Iris melanomas. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:638-648.
6. van Klink F, de Keizer RJ, Jaeger MJ, Kakebeke-Kemme HM. Iris nevi and melanomas: a clinical follow-up study. *Doc Ophthalmol* 1992; 82:49-55.
7. Marigo FA, Finger PT. Anterior segment tumors: current concepts and innovations. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:569-593.
8. Reese AB, Mund ML, Iwamoto T. Tapioca melanoma of the iris. I. Clinical and light microscopy studies. *Arch Ophthalmol* 1972; 74:840-850.
9. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Honavar S. Ring melanoma of the anterior chamber angle. A report of 14 cases. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:33-42.
10. Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. *Ophthalmology* 1983; 90:716-720.
11. Marigo FA, Finger PT, McCormick SA. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1515-1521.
12. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Eagle RC Jr. Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. *Retina* 2002; 22:698-706.
13. Maberly DA, Pavlin CJ, McGowan HD, Foster FS, Simpson ER. Ultrasound biomicroscopic imaging of the anterior aspect of peripheral choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:506-514.
14. Augsburger JJ, Vrabec TR. Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1382-1386.
15. Harbour JW, Augsburger JJ, Eagle RC Jr. Initial management and follow-up of melanocytic iris tumors. *Ophthalmology* 1995; 102:1987-1993.
16. Matthews BJ, Mudhar HS, Rennie IG. Transcorneal fine cannula aspiration: rycroft cannula aspiration technique for sampling iris tumours. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:329-331.
17. Milman T, Petousis V, McCormick SA, Finger PT. Anterior segment tumor aspiration cutter assisted biopsy: experience with pathology. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:776-783.
18. Pe'er J, Frenkel S. Sector iridectomy of iris melanoma: a novel technique for excising the melanoma extraocularly. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1474-1476.
19. Klauber S, Jensen PK, Prause JU, Kessing SV. Surgical treatment of iris and ciliary body melanoma: follow-up of a 25-years series of patients. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:122-126.



20. Arentsen JJ, Green WR. Melanoma of the iris: report of 72 cases treated surgically. *Ophthalmic Surg* 1975; 6:23-37.
21. Dyson C. Iridocyclectomy with lamellar scleral resection. *Can J Ophthalmol* 1972; 7:297-301.
22. Memmen JE, McLean IN. The long-term outcome of patients undergoing iridocyclectomy. *Ophthalmology* 1990; 97:429-432.
23. Encinas JL, Sánchez Ronco I, Cajigal C. Tumores de Iris. Diagnóstico diferencial y tratamiento. Ed: Carmela Capeáns Tomé. Actualización en Tumores Intraoculares. Mesa Redonda. 75 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Torremolinos, 1999.
24. Damato B. Local resection of uveal melanoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1993; 248:11-17.
25. Klauber S, Jensen PK, Prause JU, Kessing SV. Surgical treatments of iris and ciliary body melanoma: follow-up of a 25-year series of patients. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 122-126.
26. Kurt RA, Gündüz K. Exoresection via partial lamellar sclerouvectomy approach for uveal tumors: a successful performance by a novice surgeon. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 59-65.
27. Hager G. Results following iridocyclectomy using scleral step incisión and lamellar scleral resection. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1973; 162:585-590.
28. Malbran ES, Charles D, Garrido CM, Croxatto O. Iridocyclectomy technique and results. *Ophthalmology* 1979; 86:1048-1066.
29. Conway RM, Chua WC, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 848-854.
30. Peyman GA, Juarez CP, Diamond JG, Raichand M. Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas. *Ophthalmology* 1984; 91:1720-1725.
31. Shields CI, Shields JA, de Potter P, Singh AD, Hernandez C, Brady LW. Treatment of nonresectable malignant iris tumors with custom designed plaque radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:306-312.
32. Shields CI, Naseripour N, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:648-656.
33. Finger PT. Plaque radiation therapy for malignant melanoma of the iris and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:328-335.
34. Yousef YA, Finger PT. Lack of radiation maculopathy after palladium-103 plaque radiotherapy for iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 83; 1107-1112
35. Razzag L, Keunen JE, Schaliij-Delfos NE, Creutzberg CL, Ketelaars M, de Keizer RJ. Ruthenium plaque radiation therapy for iris and iridociliary melanomas. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 291-296.
36. Gragoudas ES, Goitein M, Koehler A. Proton irradiation of malignant melanoma of ciliary body. *Br J Ophthalmol* 1979; 63:135-139.
37. Rahmi A, Mammar H, Thariat J, Angellier G, Herault J, Chauvel P, Kodjikian L, Denis P, Grange JD. Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252:1515-1521.





8. Rastreo sistémico y seguimiento

El MU tiene la capacidad de diseminación por vía hematológica y suele darse a distancia del lugar de origen del tumor primario.

8.1 Variables que determinan el riesgo de metástasis

8.1.1 Variables clínicas

La última clasificación realizada por *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* fundamenta el pronóstico de metástasis en función del diámetro basal y el espesor del tumor. Establece 4 categorías, siendo el riesgo de metástasis a 10 años de un 15% en T1, 25% en T2, 49% en T3 y 63% en T4 ⁽¹⁾. Además se ha visto que por cada mm adicional de espesor, se incrementa en un 5% el riesgo de metástasis ⁽²⁾. Otras variables clínicas a tener en cuenta son la afectación del cuerpo ciliar, la extensión extraescleral, el melanoma tipo difuso, la edad avanzada, el sexo masculino, el rápido crecimiento del tumor y la rápida regresión del tumor tras la radioterapia ⁽³⁾.

8.1.2 Variables Histológicas

Son factores de mal pronóstico el predominio de células epitelioides, la pre-

sencia de células mitóticas, linfocitos y el tipo de patrón vascular establecido ⁽⁴⁾.

8.1.3 Variables citogenéticas

La presencia de monosomía del cromosoma 3 y la ganancia de cromosoma 8q tiene un peor pronóstico. Damato *et al.* evaluaron la mortalidad a 10 años en pacientes con MU; fue del 0% en pacientes con disomía del cromosoma 3, un 55% en pacientes con monosomía del cromosoma 3 y un 71% en aquellos que combinan monosomía de cromosoma 3 con ganancia de 8q ⁽⁵⁾.

Hoy se le da mucho más valor al **tamaño del tumor** y la **presencia de alteraciones cromosómicas**. Es por ello por lo que los pacientes con dichas alteraciones deberían tener un seguimiento especial con el fin de detectar las posibles metástasis en estadios iniciales. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.

8.2 Manejo previo al tratamiento del melanoma

No hay unanimidad en cuanto al manejo antes del tratamiento del tumor primario, muchos centros realizan un *screening sistémico* a todos los pacientes.

Dado que el porcentaje de metástasis en el momento del diagnóstico es del 1-3%, hay autores que defienden realizar estudio sistémico únicamente cuando existe alto riesgo de metástasis (6). Se considera que una ecografía abdominal junto a un test de función bioquímica hepática es adecuado, aunque habitualmente se prefiere realizar un TC o PET/TC.

Los pacientes a los que se les diagnostica un MU, requieren una especial atención, y pueden verse muy beneficiados si se les presta ayuda psicológica. Los oftalmólogos no estamos muy familiarizados a tratar patologías que supongan un riesgo vital, y en ocasiones no es fácil atender sus necesidades. Por ello hay que procurar una especial atención a la hora de explicar el diagnóstico y el tratamiento a seguir.

8.3 Manejo tras el tratamiento

Tras el tratamiento se requieren continuas *revisiones oftalmológicas* para asegurarnos que no hay recurrencias del tumor u otras complicaciones oculares que requieran ser detectadas y tratadas con la menor demora. Existe en general un consenso que el seguimiento debe ser de por vida, sin embargo la frecuencia de las revisiones varía bastante entre diferentes centros, aunque en la mayoría se individualiza cada caso en función del riesgo de complicaciones.

Como se ha dicho anteriormente la presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico se detecta únicamente en un 1-3% de los casos (6,7). Sin embargo, a lo largo del seguimiento, el porcentaje de metástasis puede llegar al 31% a los 5 años, y casi

un 50% a los 25 años (8). Estos hallazgos sugieren la presencia de metástasis subclínicas previas al tratamiento. Éstas son demasiado pequeñas para ser detectadas clínicamente con las técnicas disponibles actualmente (9).

El hígado suele ser la primera manifestación en la enfermedad metastásica y con frecuencia es el único órgano afectado, aunque en casi la mitad de los casos otros órganos pueden verse afectados junto al hígado; pulmones 24%, hueso 16% y piel 11%. Los ganglios linfáticos y cerebro se ven muy raramente afectados (10). **(Nivel de evidencia 1b.** Grado de recomendación A).

La supervivencia de pacientes con metástasis es pobre, con una media de supervivencia entre 6-9 meses (7). A pesar que el control local del tumor ha mejorado por la detección precoz y mejores métodos de tratamiento local, la supervivencia no ha mejorado por el fracaso en el control de la enfermedad metastásica. De las opciones de tratamiento de la enfermedad metastásica ninguna ha demostrado gran eficacia. De todas ellas, la resección completa de metástasis únicas, con o sin quimioterapia intraarterial, parece que consiga mejorar algo la supervivencia (11). **(Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación B).

El papel del *screening* sistémico es controvertido por la ausencia de un tratamiento efectivo para las enfermedad metastásica. Hay autores que defienden realizar *screening* a todos los pacientes y otros que la realizan únicamente en casos de alto riesgo, es decir si existe evidencia de monosomía del cromosoma 3 o ante una inusual rápida o completa remisión tras la radioterapia.

No obstante la pauta más establecida es realizar un seguimiento semestral los 5 primeros años y posteriormente de forma anual. **(Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D).

En el estudio COMS, los pacientes con melanoma mediano y grande fueron evaluados anualmente mediante exploración física, estudio de función hepática (fosfatasas alcalinas, GOT, GPT y bilirrubina) y Rx de tórax. Kaiserman *et al.* (12) analizan GOT, GPT, Fosfatasas alcalinas, LDH, y GGT; monitorizan los cambios respecto los basales, y determinan que un incremento aún dentro de los valores normales puede ayudar a predecir la aparición de metástasis (los valores más sensibles fueron las fosfatasas alcalinas y LDH). No obstante, de los resultados obtenidos se deduce que la presencia de valores anormales únicamente predicen metástasis en un 50% de los casos. De forma contraria, valores normales de función hepática, son poco fiables, ya que en un 30-50% de los casos son falsos negativos (7,12). **(Nivel de evidencia 1b.** Grado de recomendación A). Dado que la sensibilidad de estos valores es muy baja, se recomienda realizar pruebas de imagen hepáticas para identificar de forma precoz las metástasis hepáticas (13). Hay autores que defienden que realizar el *screening* únicamente con pruebas de imagen hepáticas cada 6-12 meses es una vía adecuada para detectar metástasis

hepáticas subclínicas (14). **(Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación B)

Otros autores defienden que la ecografía de hígado junto con los test de función hepática detectan metástasis preclínicas en un 59% de los casos cuando se realizan anualmente, y se incrementa en un 95% cuando se realizan semestralmente (13) **(Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación B). Los diferentes estudios concluyen que la Rx de tórax como método de *screening* no han demostrado tener utilidad (7,13). **(Nivel de evidencia 1b,** Grado de recomendación A)

Conclusiones. Recomendaciones

- El mejor método de screening es la combinación de ecografía hepática y test de función hepática cada 6-12 meses. No hay evidencia que el TAC, ampliamente utilizado en nuestro medio, supere a la ecografía en el diagnóstico precoz de las metástasis hepáticas. **(Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación B).
- El seguimiento sistémico se recomienda que sea de por vida, ya que el riesgo de metástasis persiste hasta pasados 20 años del tratamiento. **(Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D).



Bibliografía



1. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer classification of uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013; 120: 2066-71
2. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 989-98
3. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer.* 1990; 66: 1596-1600
4. Folberg R, Salomao D, Grossniklaus HE, et al. Recommendations for reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of common malignancies of the eye and anexa. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 999-1004
5. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6083-92.
6. Damato BE. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin and Exp Ophthalmol* 2004; 32: 639-647.
7. Diner-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group report 23. *J Clin Oncol* 2004; 22:2438-2444.
8. Kula E, Makitie T, Kivela T. Very long term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4651-4659.
9. Singh AD. Uveal melanoma : implications of tumor doubling time. *Ophthalmology* 2001; 108: 829-830.
10. Albert DM, Ryan LM, Borden EC, Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patients characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 107-108.
11. Rietschel P, Panageas KS, Hanson C et al. Varieties of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Onco.* 2005;23: 8076-8080.
12. Kaiserman I, Amer R, Pe'er J. Liver función Test in Metastatic uveal melanoma . *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 236-243
13. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P et al. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer* 1999; 85: 1151-1159
14. Eskelin S, Nivela T. Imaging to detecta metastasis from malignant uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 676.





9. Cirugía vítreo-retiniana en MU por complicaciones tras tratamiento conservador

9.1 Cirugía vítreo-retiniana en MU por complicaciones tras Braquiterapia

El tratamiento conservador del MU mediante braquiterapia conlleva complicaciones derivadas tanto del propio tratamiento como de la regresión tumoral. Éstas incluyen: glaucoma, catarata, maculopatía, neuropatía, retinopatía de radiación, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina exudativo y/o traccional y neovascularización. De todos ellos, la hemorragia vítrea (HV) y el desprendimiento de retina exudativo/ traccional (DRE/DRT) serían las complicaciones candidatas al tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía y a ellas nos referiremos más concretamente ⁽¹⁾.

La posibilidad de diseminación intraocular, extensión extraocular, y diseminación sistémica han justificado, clásicamente, la reserva respecto a la indicación de vitrectomía en ojos portadores de MU. Estudios recientes de grandes series de pacientes han demostrado, sin embargo, que la vitrectomía es un método seguro para el tratamiento de complicaciones tales como la HV persistente y el DR después de radioterapia mediante *proton beam* ⁽²⁾, termoterapia transpupilar ⁽³⁾ o braquiterapia para el MU ^(4,5,6,7). **Nivel de evidencia 3.**

Grado de recomendación C. Otros estudios de series más pequeñas también han mostrado que la vitrectomía pars plana (VPP) es efectiva en el tratamiento del DR exudativo ^(8,9), el DR regmatógeno ⁽¹⁰⁾ y la HV intratable ⁽¹¹⁾ en el MU.

9.1.1. Hemorragia vítrea

La HV ocurre después de la braquiterapia para el MU en el 8-23% de los pacientes a los 5 años de seguimiento ^(12,13,14). Además de la pérdida visual temporal o permanente, la HV es una complicación importante porque puede ocultar problemas retinianos subyacentes que podrían requerir tratamiento o interferir con el adecuado control y seguimiento postratamiento. Además, la HV es la indicación más frecuente para vitrectomía, generalmente tardía (más de 6 meses tras tratamiento), en pacientes con melanomas radiados.

El análisis multivariante realizado por Gündüz *et al.* ⁽¹⁴⁾ reveló que los factores predictivos de HV en pacientes tratados mediante braquiterapia eran la morfología en champiñón y le edad superior a 60 años. Bianciotto *et al.* ⁽⁷⁾ estudiaron 403 ojos con HV tras braquiterapia por MU e identificaron las principales causas de la hemorragia: necrosis (29%), retinopatía proliferante por radiación



(24%), DVP (16%), oclusión venosa retiniana (5%) e invasión retiniana (3%). El análisis multivariante realizado por estos autores demostró que la retinopatía diabética de base, la menor distancia al nervio óptico, la mayor altura tumoral y la rotura de membrana de Bruch constituían factores de riesgo adicional para la presentación de HV. Además, observaron que en el 48% de los ojos, la HV se resolvía espontáneamente a los 3-6 meses de seguimiento.

9.1.2 Desprendimiento de retina

La braquiterapia produce necrosis de células tumorales, obstrucción vascular y fibrosis del tumor con gliosis subretiniana y atrofia coriorretiniana en el área radiada (15). Todos estos procesos pueden originar un DR exudativo con fibrosis sub o epirretiniana y el consiguiente componente traccional o regmatógeno añadido.

En la serie de Beykin *et al.* (6) el DR exudativo apareció en el 1,48% de los pacientes tratados con Ru-106. Chia *et al.* (16) observan un porcentaje de DR del 0,22% tras tratamiento con Rutenio-106 y de 0,9% tras terapia con *proton beam*.

El tratamiento de este tipo de DR conlleva la manipulación en la proximidad del tumor (pelado de membranas epi y subretinianas y retinotomías) con el consiguiente riesgo de reactivación, diseminación y sangrado. Sin embargo, como

la cirugía se realiza después del tratamiento adecuado mediante radiación, estos riesgos parecen ser bajos. Con relativa frecuencia es necesario asociar procedimiento escleral, realizar panretinofotocoagulación para prevenir el glaucoma neovascular (2), recurrir a la utilización de aceite de silicona como sustituto vítreo temporal y realizar reintervenciones.

En contraste con la resección local, los porcentajes de éxito anatómico y mejoría de agudeza visual siguiendo la reparación de los DR después de braquiterapia tienden a ser mucho más altos. En la serie de Beykin *et al.* (6) se alcanzó el éxito anatómico tras una primera cirugía usando aceite de silicona en el 50% de los casos sin que se constatare recrecimiento ni diseminación tumorales tras 18 meses de seguimiento en ninguno de ellos. Resultados quirúrgicos similares se han observado en otras series publicadas (8,9,10,11).

Conclusiones. Recomendaciones

- Estudios recientes de grandes series de pacientes han demostrado que la vitrectomía es un método seguro para el tratamiento de complicaciones tales como la HV persistente y el DR después de radioterapia mediante *proton beam*, termoterapia transpupilar o braquiterapia para el MU. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación C.



Bibliografía

1. Houston SKS, Ardila ML, Markoe A, Murray TG. When to consider vitrectomy in eyes with posterior uveal melanoma. *Retinal Physician* 2012; 9: 24–28.
2. Tran BK, Schalenbourg A, Bovey E, et al. Role of vitreoretinal surgery in maximizing treatment outcome following complications after proton therapy for uveal melanoma. *Retina* 2013; 33: 1777–83.
3. Mashayekhi A, Shields CL, Lee SC, et al. Retinal break and rhegmatogenous retinal detachment after transpupillary thermotherapy as primary or adjunct treatment of choroidal melanoma. *Retina* 2008; 28: 274–81.
4. Bansal AS, Bianciotto CG, Maguire JI, et al. Safety of pars plana vitrectomy in eyes with plaque-irradiated posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1285–90. 10.
5. Microincisional vitrectomy for retinal detachment in I-125 brachytherapy-treated patients with posterior uveal malignant melanoma. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 427–35.
6. Beykin G, Pe'er J, Hemo Y, et al. Pars plana vitrectomy to repair retinal detachment following brachytherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1534–7.
7. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, et al. Vitreous hemorrhage after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina* 2012; 32: 1156–64.
8. Radtke ND, Augsburger JJ, Schmitt T. Management of exudative retinal detachment after plaque therapy for intraocular melanoma [letter]. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 92–4.
9. Song WK, Yang WI, Byeon SH, et al. Clinicopathologic report of uveal melanoma with persistent exudative retinal detachment after gamma knife radiosurgery. *Ophthalmologica* 2010; 224: 16–21.
10. Haimovici R, Mukai S, Schachat AP, et al. Rhegmatogenous retinal detachment in eyes with uveal melanoma. *Retina* 1996; 16: 488–96.
11. Ferreyra HA, Goldbaum MH, Weinreb RN. Endoresection of irradiated choroidal melanoma as a treatment for intractable vitreous hemorrhage and secondary blood-induced glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2008; 23: 135–8.
12. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 609–614.
13. Shields CL, 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.
14. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127(5): 579–589.
15. Messmer E, Bornfeld N, Foerster M, et al. Histopathologic findings in eyes treated with a ruthenium plaque for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 391–6
16. Chia SN, Smith HB, Hammer HM and Kemp EG. Incidence and indications for pars plana vitrectomy following the treatment of posterior uveal melanomas in Scotland. *Eye* 2015;29(6):748-56.



9.2 Cirugía vítreo-retiniana en MU por complicaciones tras tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del melanoma uveal incluye la resección “*ab interno*” o endorresección y la resección “*ab externo*” o esclerouvectomía parcial lamelar. Estas técnicas pueden asociar las siguientes complicaciones, algunas de las cuales requieren una subsecuente intervención quirúrgica (Tabla 9.1):

9.2.1 Endorresección

- Sangrado desde el lecho escleral: es la complicación más frecuente, ocurriendo en la totalidad de los casos (1).
- Progresión de cataratas (95%): la cirugía puede realizarse de forma combinada junto con la extracción del aceite de silicona, o como una tercera cirugía al cabo de unos meses (1,2).
- Hipertensión ocular transitoria (10-34%): de media a los 14 días posteriores a la endorresección (rango 1-28 días). 13% pueden requerir cirugía filtrante y/o ciclofotocoagulación (2).

- Desprendimiento de retina regmatógeno: Puede ocurrir en 16-29% de los casos posterior a la retirada del aceite de silicona (1,2). En 2015, García-Arumí *et al.* publicaron el seguimiento extendido de 41 pacientes tratados con endorresección, observando que en el 91% de los casos el DR fue secundario a la formación de un desgarro retiniano en el borde del coloboma quirúrgico (1). Konstantinidis y Damato (2,3) describieron a la proliferación vitreoretiniana como causa más frecuente de DR tras la retirada del aceite de silicona (44%). Sin embargo, el grado de proliferación no pareció asociarse significativamente con el diámetro o la altura tumorales. Otras causas de DR regmatógeno descritas en esta serie son una retinopexia inadecuada (19%), roturas yatrogénicas en las esclerotomías de entrada (12%), o desgarros sobre áreas de degeneración periférica (19%) (2). El manejo en estos casos incluye cerclaje escleral asociado a vitrectomía pars plana con tamponador de larga duración (C₃F₈), con una alta tasa de re-aplicación retiniana (1). **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.

Tabla 9.1: Complicaciones tras tratamiento quirúrgico del melanoma uveal

ENDORRESECCIÓN	ESCLEROUVECTOMÍA LAMELAR
Sangrado desde el lecho escleral (100%)	<48hs: hemovítreo (54%), hipema (34%), hemorragia retiniana (17%)
Progresión de cataratas (95%)	
Hipertensión ocular (10-34%)	<8 semanas: hemovítreo (29%), hemorragia retiniana (18%), desprendimiento de retina (18%)
Desprendimiento de retina (16-29%)	
Membrana epimacular (13%)	>8 semanas: cataratas (22%), proliferación fibrosa prerretiniana (17%)



- Formación de membrana epirretiniana (12-13%) (1,2).
- *Ptisis bulbi* (12%) (1).
- Hipotonía ocular postoperatoria permanente (7%): puede impedir la retirada del aceite de silicona (1).
- Embolismo aéreo: Aunque excepcional, se ha descrito la formación de émbolos aéreos sistémicos durante la cirugía de endorrección, dado el uso necesario de infusión de aire a altas presiones (60 mmHg) en presencia de una vasculatura coroidea traumáticamente expuesta (4). **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.

9.2.2 Resección *ab externo*

Las complicaciones asociadas más frecuentes son (**Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D):

- **Dentro de las 48 horas de la cirugía:** las más frecuentes son hemorragia vítrea (54%) con resolución completa en la mayoría de los casos antes del primer mes; hipema (34%), casi exclusivamente en casos con iridectomía parcial asociada; hemorragia retiniana o subretiniana (17%) cerca de los márgenes de la resección; o desprendimiento coroideo (13%) (5).
- **Dentro de las 8 semanas:** hemorragia vítrea (29%), hemorragia retiniana o subretiniana (18%), desprendimiento de retina (12-18%), desprendimiento coroideo (12%) y formación de cataratas (12%) (5). Se ha observado asociación significativa entre la incidencia de desprendimiento de retina y el diámetro tumoral. El éxito anatómico en estos casos puede alcanzar el 84% de los casos, aunque hasta 36% de los ojos son posteriormente enucleados, ya sea por recurrencia del tumor, desprendimiento de retina persistente, dehiscencia de la herida o *ptisis bulbi* (3).
- **Más allá de las 8 semanas:** formación de cataratas, generalmente opacidades subcapsulares posteriores (22%); fibrosis prerretiniana periférica en el área de resección (17%), en ocasiones con afectación macular en forma de membrana epirretiniana que en 13% de los casos puede requerir disección quirúrgica.

Conclusiones. Recomendaciones

- Tras el tratamiento quirúrgico del MU, las complicaciones que requerirán cirugía vitreoretiniana con mayor frecuencia son por tanto el desprendimiento de retina regmatógeno y la formación de membrana epimacular. **Nivel de evidencia 4.** Grado de recomendación D.

Bibliografía



1. Garcia-Arumi J, Leilah M, Zapata MA, Velazquez D, Dinares-Fernandez C, Tresserra F, et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma. Extended Follow-up results. *Retina*. 2015;35:628-637.
2. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Long-term outcome of primary endoresection. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:82-85.
3. Damato B, Groenewald C, McGalliard JN, Wong D. Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2002;109:2137-2143.
4. Rice JC, Liebenberg L, Scholtz RP, Torr G. Fatal air embolism during endoresection of choroidal melanoma. *Retin Cases Brief Rep*. 2014;8(2):127-9.
5. Shields JA, Shiels CL, Shah P, Sivalingam V. Partial lamellar sclerouectomy for ciliary body and, choroidal tumors. *Ophthalmology*. 1991;98:971-983.





10. Tratamiento de la retinopatía de radiación. Terapia antiangiogénica

Los tratamientos radioterápicos constituyen una terapia altamente exitosa, que consiguen control tumoral local del MU en más del 97% de los casos, sin embargo, la retinopatía de radiación (RR) es una complicación frecuente que acontece en hasta el 63% de los ojos tratados con braquiterapia ⁽¹⁻⁴⁾. En general se caracteriza por una microvasculopatía oclusiva retiniana, de inicio tardío y lenta evolución, que induce cambios isquémicos y vasoproliferativos similares a los de la retinopatía diabética ⁽⁵⁻⁷⁾. La radiación causa daño al ADN celular de forma directa o indirecta (mediante producción de radicales libres) ⁽⁸⁾.

Los cambios clínicos se han observado en retinas en estudios de laboratorio a partir de las 3 semanas, pero la RR típicamente ocurre entre los 6 meses y tres años tras el tratamiento ⁽⁹⁾. Existe una aparente pérdida preferencial de células endoteliales capilares y menor de pericitos en las fases tempranas, mientras que en etapas más tardías este daño se traduce en hiperpermeabilidad de estos vasos que se puede demostrar con AGF y también se observa degeneración de la coriocapilar. La proliferación neovascular es tardía e intraretiniana, similar a las IrMA de la retinopatía diabética, pero que no llega a

sobrepasar la MLI, y por tanto no inducen neovascularización vitreo-retiniana ⁽¹⁰⁾.

La relación entre la RR y la cantidad de radiación recibida no está bien establecida debido a la falta de criterios claros en la denominación de esta complicación y la multiplicidad de estudios con diferentes tipos y dosis de radiación. El desarrollo de la RR en general viene determinada por el tiempo de exposición (mayor cuanto más grande es el tumor tratado), la dosis y el tipo de radiación utilizada, si ésta es local o a distancia, el fraccionamiento aplicado y la capacidad de resistencia del tejido que lo recibe. La tolerancia de la retina a la radiación está en torno a los 45-65 Gy ⁽¹¹⁾, mientras que la mácula tiene una tolerancia menor, de alrededor de 40 Gy ⁽¹²⁾, aunque esta relación no es lineal y depende del daño a los vasos nutrientes de la mácula, que tienen tolerancias aún inferiores a las de la propia mácula ⁽¹³⁾. La presencia de embarazo o de una enfermedad sistémica de base como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o el uso de radiosensibilizantes como los quimioterápicos pueden incrementar el riesgo del desarrollo de RR, mientras que la edad no ha demostrado ser un factor de riesgo ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.



10.1 Diagnóstico

El diagnóstico de la RR generalmente es clínico y se asemeja bastante al de la retinopatía diabética.

Gündüz *et al.* ⁽¹⁷⁾ aplicaron el término *retinopatía radiactiva no proliferativa* según los hallazgos de la oftalmoscopia indirecta, la fotografía de fondo de ojo y la AGF si dos o más de los siguientes estaban presentes: microaneurismas, dilatación capilar, no-perfusión capilar, hemorragia retiniana, exudación retiniana, edema retiniano, infartos de capa de fibras nerviosas o envainamiento vascular. *Maculopatía radiactiva* se aplicó a la retinopatía radiactiva que se producía en los 3 mm alrededor de la foveola, y la *retinopatía radiactiva proliferativa* se aplicó cuando se hallaba neovascularización retiniana o papilar. Sin tratamiento, la RR puede evolucionar hacia la hemorragia vítrea, el edema macular, el desprendimiento de retina traccional y el glaucoma neovascular.

En AFG se observan de forma característica áreas de ausencia de flujo capilar y se pueden documentar todas las alteraciones vasculares retinianas recogidas por el COMS. Se recomienda realizar la angiografía cuando aparezca la primera manifestación de RR.

La AVI no suele ser necesaria para el diagnóstico de la RR, sin embargo sí puede documentar la oclusión de capilares y vasos coroideos que puede acompañar el área de retina afectada, que suele ser de mayor tamaño, el remodelamiento de las venas coroideas secundario ⁽¹⁸⁾, los complejos neovasculares coroideos y también la vasculopatía polipoidal coroidea secundaria a radiación ⁽¹⁹⁾.

La OCT se utiliza para documentar los cambios maculares secundarios a la radiación. El desarrollo de edema macular evidente en la OCT se ha correlaciona con el diámetro basal mayor del tumor para el que se ha empleado la braquiterapia ⁽²⁰⁾, además puede demostrar la extensión de la atrofia del EPR y de la maculopatía isquémica y por tanto puede ser útil en la predicción de la pérdida de agudeza visual en estos pacientes mejor que la angiografía sola ⁽²¹⁾.

10.2 Tratamiento

La fotocoagulación sectorial con láser argón se ha demostrado útil para reducir la progresión en el 64% de los casos de RR incipiente, y también en reducir al 18,75% los casos de RR cuando se aplicaba profilácticamente a pacientes con alto riesgo de desarrollar RR ⁽²²⁾ (**Nivel de evidencia 3**. Grado de recomendación B). La fotocoagulación sectorial se realiza en el área de retina irradiada por la placa con 2-3 mm de margen de seguridad y ampliándose a las áreas de microangiopatía, neovascularización o isquemia demostradas por la AGF.

La fotocoagulación panretiniana se ha visto también efectiva en el tratamiento de la RR tras radiación de tumores de cabeza y cuello ⁽²³⁾ (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación B). Aunque la fotocoagulación es el *gold estándar* en las retinopatías isquémicas, no se justifica el tratamiento profiláctico en ausencia de estudios prospectivos randomizados.

El láser focal también se puede usar en el edema macular recurrente para prevenir mayor deterioro visual final ^(23,24) (**Nivel de evidencia 3**. Grado de reco-



mendación C). Puede mejorar modestamente la agudeza visual y promover la resolución del EM a los 6 meses, pero el efecto no es sostenido 2 años después (25).

Los corticosteroides se han empleado en el tratamiento de la RR debido a su efecto antiinflamatorio y angioestático, comunicándose los efectos beneficiosos de la triamcinolona intravítrea (4mg/mL) en el EM radioinducido, con mejorías de la AV del 45% a los 6 meses con disminución del grosor macular central (26) **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación B)**. A pesar de los beneficios, se ha asociado a la aparición de efectos secundarios como catarata, glaucoma, desprendimiento de retina y endoftalmitis (27), por lo que se evaluó en administración periorcular (40 mg/mL) de forma profiláctica al momento de inserción de la placa y 4 y 8 meses después, encontrándose una disminución de la tasa de EM y de pérdida de visión moderada a los 18 meses (28) **(Nivel de evidencia 2a. Grado de recomendación C)**. Los nuevos corticoides de liberación sostenida como la dexametasona intravítrea (Ozurdex, Allergan 700 mg) han obtenido mejorías de AV moderadas y disminución significativa del grosor macular central (29,30) **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación B)**.

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), un potente factor proangiogénico, es el mayor responsable de la patogénesis de la RR, a semejanza de otras patologías vasculares oculares como la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y otras vasculopatías isquémicas, y puede ser producido tanto por el tejido retiniano como por las células de

MU hipóxicas (31,32). El bevacizumab intravítreo (Avastin, Genentech, 1,25 mg en 0,05 mL) inhibe todas las isoformas del VEGF-A, siendo ampliamente usado en la RR en la práctica clínica mundial, con reducción de las hemorragias retinianas, exudación y edema, y estabilización o mejoría de agudeza visual en el 86% (33) **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación B)**. También se ha reportado su uso intracamerular en el glaucoma neovascular y desprendimiento de retina exudativo (34) **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación B)**. Sin embargo, no tiene indicación aprobada para su uso ocular y no existen estudios prospectivos randomizados que lo avalen.

El ranibizumab (Lucentis, Genentech, 0,05 mg en 0,05 mL) es un pequeño fragmento del anticuerpo contra el VEGF-A sintetizado para tener una potencia 100 veces mayor para todas las isoformas del VEGF-A, con eficacia en la reducción de la permeabilidad vascular y angiogénesis *in vivo* e *in vitro* y que está aprobado para la DMAE y la retinopatía diabética. Su uso está menos extendido en la RR y la experiencia está basada en comunicaciones de casos, pero se ha utilizado bajo los mismos preceptos que bevacizumab con buenos resultados funcionales y anatómicos (35) **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación B)**. Se ha ensayado también la dosis de 2,0 mg para los casos de EM refractario a tratamiento anti-VEGF a dosis habitual (36) **(Nivel de evidencia 2a. Grado de recomendación B)**.

El pegaptanib sódico (Macugen, Pfizer, 0,3 mg) fue el primer agente bloqueante de VEGF, que en concreto se liga selectivamente al VEGF-165 y aprobado



para la DMAE ⁽³⁷⁾. Existe muy poca experiencia con este fármaco en la RR, aunque ha demostrado mejoría en la AV, exudación y neovascularización del nervio óptico ⁽³⁸⁾ (**Nivel de evidencia 3**. Grado de recomendación B). Los agentes anti-VEGF parecen tener un papel en la retinopatía radiactiva, especialmente en el EM y en la neovascularización ocular, pero pocos estudios demuestran mejoría en la agudeza visual, además se requieren múltiples inyecciones, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios, por ello deben establecerse estudios a largo plazo.

Se han ensayado otras terapias como el oxígeno hiperbárico actuando como sensibilizante de las células hipóxicas, consiguiéndose mejoría del campo visual y del fondo de ojo en un caso de RR tras braquiterapia ⁽³⁹⁾ (**Nivel de evidencia 3**. Grado de recomendación B).

La pentoxifilina oral es una metil-xantina aprobada para las enfermedades vasculares periféricas y se ha probado en un caso de RR con reperfusión de la red capilar y mejoría de la agudeza visual ⁽⁴⁰⁾ (**Nivel de evidencia 3**. Grado de recomendación B).

Las estrategias futuras van dirigidas a la prevención o reducción en lo posible del impacto de la radiación en las estructuras oculares, aplicando mejores dosimetrías y customizadas en función del tumor y la localización a tratar.

Conclusiones. Recomendaciones

- La RR se manifiesta tras los 6-36 meses de la radiación y se manifiesta como una microangiopatía oclusiva retiniana, y depende del tamaño del tumor, la localización, la dosis y fraccionamiento de radiación utilizada y la resistencia del tejido.
- La fotocoagulación sectorial o panretiniana con láser en las áreas de isquemia retiniana constituye el gold standard del tratamiento de la RR. **Nivel de evidencia 3**. Grado de recomendación B.
- La terapia intravítrea con anti-VEGF y/o corticoides de liberación sostenida ofrecen una alternativa en el tratamiento del edema macular radioinducido, ya que éste se muestra, en la mayoría de los casos refractario a varios tratamientos. **Nivel de evidencia 3**, Grado de recomendación B.



Bibliografía

1. Stack R, Elder M, Abdelaal A, Hidajat R, Clemett R. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 490-4.
2. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after I251 plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:101-8.
3. Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M, Albano K, Erickson B. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:989-95.
4. Sia S, Harper C, McAllister I, Perry A. Iodine-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28:409-13.
5. Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Gragoudas ES. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 1278-85.
6. Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol* 1994; 5: 59-65.
7. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy—clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye (Lond)* 1991; 5: 239-51.
8. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Shields JA. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(3): 233-8. Review.
9. Merriam GR, Szechter A, Focht EF. The effects of ionizing radiations on the eye. *Front Radiat Ther Oncol* 1972 (6): 346-385.
10. Kohner E, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1970; 69(3): 403-14.
11. Sagerman RH, Alberti WE. Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. 2nd Ed. Springer-Verlag. 2003.
12. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106(8): 1571-7.
13. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Effect of Radiation Dose on Ocular Complications after Iodine Brachytherapy for Large Uveal Melanoma: Empirical Data and Simulation of Collimating Plaques. *IOVS* 2004;(45): 3425-3434.
14. Kumar B, Palimar P. Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy. *Eye* 2000; 14:107-108.
15. Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 629-632.
16. Lopez PF, Sternberg P Jr, Dabbs CK, Vogler WR, Crocker I, Kalin NS. Bone marrow transplant retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 635-646.
17. Günduz K, Shields CL, Shields JA. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(5): 609-14.
18. Takahashi K, Kishi S, Muraoka K, et al. Radiation choroidopathy with remodeling of the choroidal venous system. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(3): 367-73.
19. Spaide RF, Borodoker N, Shah V. Atypical choroidal neovascularization in radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 709-711.
20. Horgan, N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina* 2008; 28: 263-273.



21. Levitz LM. The use of optical coherence tomography to determine the severity of radiation retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 410-411.
22. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 730-8.
23. Kinyoun JL, Chittum ME, Wells CG. Photocoagulation treatment of radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 470-8.
24. Kinyoun JL, Zamber RW, Lawrence BS, Barlow WE, Arnold AM. Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 144-9.
25. Hykin PG1, Shields CL, Shields JA, Arevalo JF. The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology* 1998; 105(8): 1425-9.
26. Shields CL, Demirci H, Dai V, Marr BP, Mashayekhi A, Materin MA, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina* 2005; 25: 868-74.
27. Conti SM, Kertes PJ. The use of intravitreal corticosteroids, evidence-based and otherwise. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 235-44.
28. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Salazar PF, Materin MA, O'Regan M, et al. Periocular triamcinolone for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma: A randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2009; 116: 1383-90.
29. Baillif S, Maschi C, Gstaad P, Caujolle JP. Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina* 2013; 33(9): 1784-90.
30. Caminal JM, Flores-Moreno I, Arias L, Gutiérrez C, Piulats JM, Català J, Rubio MJ, Cobos E, García P, Pera J, Giralt J, Arruga J. Intravitreal dexamethasone implant for radiation maculopathy secondary to plaque brachytherapy in choroidal melanoma. *Retina* 2015; 35(9): 1890-7.
31. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlmans HJ, Lau C, Eilers PH, Keunen JE, Jager MJ. Vascular endothelial growth factor A in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1428-34.
32. el Filali M, Missotten GS, Maat W, Ly LV, Luyten GP, van der Velden PA, Jager MJ. Regulation of VEGF-A in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2329-37.
33. Finger PT. Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 974-7.
34. Vasquez LM, Somani S, Altomare F, Simpson ER. Intracameral bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after brachytherapy in choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2009; 44:106-7.
35. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Sep 19:0. doi: 10.5301/ejo.5000670. [Epub ahead of print]
36. Finger PT1, Chin KJ. High-dose (2.0 mg) intravitreal ranibizumab for recalcitrant radiation retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(6): 850-6.
37. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Jr, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 123 - 32.
38. Querques G, Prascina F, Iaculli C, Delle Noci N. Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen) for radiation retinopathy following episcleral plaque radiotherapy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 700-1.
39. Gall N, Leiba H, Handzel R, Pe'er J. Severe radiation retinopathy and optic neuropathy after brachytherapy for choroidal melanoma, treated by hyperbaric oxygen. *Eye (Lond)* 2007; 21: 1010-2.
40. Gupta P, Meisenberg B, Amin P, Pomeranz HD. Radiation retinopathy: The role of pentoxifylline. *Retina* 2001; 21: 545-7.





11. Tratamiento de la enfermedad sistémica

El MU disemina hasta en un 40% de los pacientes durante la primera década tras el diagnóstico, y la diseminación es casi exclusiva por vía hematogena con especificidad a hacer metástasis en el hígado. De hecho, el hígado es casi como un ganglio centinela para esta enfermedad, ya que está afectado en hasta el 95% de los pacientes con enfermedad a distancia y en muchos casos es la única localización de la enfermedad extra-ocular ⁽¹⁾. Cuando la enfermedad hepática aparece, el pronóstico es malo a corto plazo y suele ser letal en 8-10 meses ⁽²⁻⁴⁾.

11.1 Quimioterapia

Otra característica del MU diseminado es que se trata de una enfermedad quimiorresistente, como lo demuestra la tasa de respuestas que van del 0 al 15% en los pocos estudios fase II realizados ⁽⁵⁾. No existe ninguna evidencia de ningún tratamiento que prolongue la mediana de supervivencia, que en estos estudios es de 7 a 12 meses, con solo un 15% de pacientes vivos en el primer año. La mayoría de los tratamientos sistémicos han sido extrapolaciones de la experiencia en melanoma cutáneo. Los agentes quimioterapéuticos más utilizados han sido la dacarbacina, fotemustina y temozolomida. Pero también se

han realizado estudios de agentes más modernos como ácido docosahexaenico-paclitaxel y vincristina liposomal. Recientemente hemos publicado la experiencia en el Instituto Catalán de Oncología, que incluye 23 pacientes que no recibieron ningún tratamiento oncológico activo ⁽⁶⁾. Los pacientes que recibieron quimioterapia estándar vivieron 10,83 meses de media, y los pacientes que recibieron mejor tratamiento de soporte 8,03 meses. Estas pequeñas diferencias parecen estar más relacionadas a las características basales de los pacientes que no recibieron quimioterapia, ya que se trata de un grupo de pacientes con peor estado general y edad más avanzada.

11.2 Terapia dirigida

Las alteraciones genéticas más frecuente en MU son las mutaciones en GNAQ/GNA11 que están presentes en hasta un 80% de nuestros pacientes ^(7,8). Estas mutaciones activan de forma mantenida la vía de la *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)*, y en consecuencia se produce un aumento de la proliferación celular. Bloquear la MAPK se plantea entonces como una diana atractiva en esta enfermedad. Se han realizado ya estudios con selumetinib, un inhibidor de la fosforilación de las



MAPKs. Ya disponemos de resultados de un ensayo fase II en el que los pacientes fueron aleatorizados a selumetinib frente a quimioterapia (9). Se incluyeron 120 pacientes y de éstos, hasta el 49% de los pacientes que recibieron selumetinib presentaron cualquier grado de regresión tumoral y 14% alcanzó reducción al menos del 30%, frente al 0% en el grupo control que recibió quimioterapia. La supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de quimioterapia fue de 7 semanas y la del grupo con selumetinib 15.9 semanas (hazard ratio (HR) 0.46; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,20-0,71; $p < 0,001$). La supervivencia global con selumetinib fue de 11,8 meses frente a 9,1 meses con quimioterapia (HR=0,66; IC del 95%, 0,41-1,06; $p=0,09$). Con estos resultados la FDA ha declarado selumetinib fármaco huérfano para MU diseminado. Estos resultados prometedores se han visto truncados tras declararse recientemente que el estudio SUMIT, ensayo fase III que tenía que confirmar estos resultados, son negativos para encontrar diferencias entre dacarbacina y dacarbacina con selumetinib en respuestas y en SLP (10).

Otras terapias dirigidas exploradas en MU son sunitinib (11), bevacizumab (12), sorafenib (13), trametinib (14) e imatinib (15). Todos ellos con resultados pobres que no aseguran estudios posteriores. La razón de estos pobres resultados puede ser en que ninguno de los fármacos utilizados bloquee directamente GNAQ/GNA11, sino vías de señalización que están bastante por debajo. Actualmente conocemos que GNAQ/GNA11 no solo activa MAPK, sino otras como son la proteína quinasa B (AKT), proteína quinasa C (PKC), y la proteína asociada a Yes 1 (YAP1) (4,7,8,16,17). Ensayos clínicos combinando fármacos

que bloquean al menos 2 de estas vías están actualmente en marcha.

11.3 Inmunoterapia

La inmunoterapia con nuevos agentes inmunomoduladores con anticuerpos que bloquean el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), o muerte programada 1 (PD1) son ya estándar en el tratamiento de melanoma cutáneo diseminado (18-20). Los pacientes con MU diseminado fueron excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos en melanoma. La poca evidencia disponible viene de revisiones de programas de uso compasivo, y de dos ensayos clínicos fase II con un anticuerpo anti-CTLA4, Ipilimumab (12, 21-28). Un primer ensayo del grupo alemán DeCOG utilizó Ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en una población mayoritariamente pre-tratada (27). Los resultados fueron decepcionantes con una supervivencia global (SG) de 6,8 meses (IC del 95%, 3,7-8,1). Un segundo estudio llevado a cabo por el grupo español GEM utilizó el mismo fármaco a la dosis de 10 mg/kg en primera línea de tratamiento (28). En este caso los resultados fueron mejores, con una SG de 10 meses y 48,5% de pacientes vivos al año. Hasta un 25% de los pacientes seguían vivos a los 2 años de iniciar el tratamiento. Los resultados en primera línea son muy parecidos a lo que da ipilimumab en primera línea de melanoma cutáneo diseminado, pero al no tratarse de un estudio aleatorizado es difícil sacar conclusiones de si se trata de un efecto farmacológico o de la selección de pacientes.

Estudios con anti-PD1 y combinaciones de anti-CTLA4 con anti-PD1 esta todavía en marcha y no se dispone de resultados para realizar recomendaciones.



11.4 Tratamiento local de las metástasis hepáticas

La afectación hepática está presente en un 90% de los pacientes que desarrollan metástasis, y puede ser la única localización de la enfermedad hasta en un 60% de los casos, por lo que en esta situación se han explorado tratamientos locales en varias series clínicas (1,29). Existen varias series quirúrgicas retrospectivas, en estos trabajos la supervivencia observada varía entre los 27 y los 38 meses (30-32). Los pacientes que sobrevivieron más fueron aquellos con tiempo largo hasta la recidiva sistémica, metástasis hepáticas únicas, y de pequeño tamaño. Por otra parte no queda claro si el aparente beneficio es por el perfil de paciente seleccionado o por la cirugía en sí misma.

Otros tratamientos locales hepáticos son la radiofrecuencia, la quimioterapia intra-arterial hepática (HAI, *hepatic arterial infusion*), la perfusión hepática aislada (IHP, *isolated hepatic perfusion*), y la inmunoembolización y quimioembolización, entre otros. Estos tratamientos intentan administrar la quimioterapia localmente, lo que permite una alta exposición del fármaco en el hígado. La EORTC ha publicado recientemente los resultados de un estudio que randomizaba a los pacientes con enfermedad exclusivamente hepática a recibir fote-mustina intravenosa versus HAI (33). No se observó diferencias en supervivencia global, que fue de 14,6 meses en la rama de HAI comparado con 13,8 meses en la rama de tratamiento convencional (HR=1,09; IC del 95%, 0,79-1,50; p=0,59), por lo que la HAI no puede ser recomendada fuera de un ensayo clínico. La IHP se ha explorado en un ensayo clínico fase III que incluía

también pacientes con melanoma cutáneo con afectación exclusivamente hepática (34). En este estudio se utilizaba la técnica de IHP Chemosat® que se comparaba a mejor tratamiento a criterio del investigador. La supervivencia libre de progresión hepática fue de 8 meses en la rama de IHP y de 1,6 meses en la rama estándar (HR=0,35; IC del 95%, 0,23-0,54; p<0,0001). A pesar de esto, no se observaron diferencias en supervivencia global, que fue de 9,8 y 9,9 meses respectivamente (HR=1,08; IC del 95%, 0,69-1,68; p=0,74). Actualmente se está organizando un ensayo clínico fase III con IHP Chemosat® en pacientes con melanoma uveal metastásico con enfermedad exclusivamente hepática y de los resultados de este se contestará la pregunta de si la IHP está indicada en esta situación. Los tratamientos locorregionales no han demostrado un aumento de supervivencia, por lo que no está indicado recurrir a ellos fuera de un ensayo clínico según la evidencia de la que disponemos actualmente.

11.5 Algoritmo de actuación en enfermedad metastásica. Recomendaciones

- No existe ningún tratamiento que haya demostrado incremento en supervivencia global para MU disseminado. Por esta razón, la primera opción de tratamiento debería ser el ensayo clínico si este está disponible. **Nivel de evidencia 1a.** Grado de recomendación A.
- En ausencia de ensayo clínico, la mayoría de pacientes serían tributarios de tratamiento sistémico con quimioterapias similares a las utiliza-



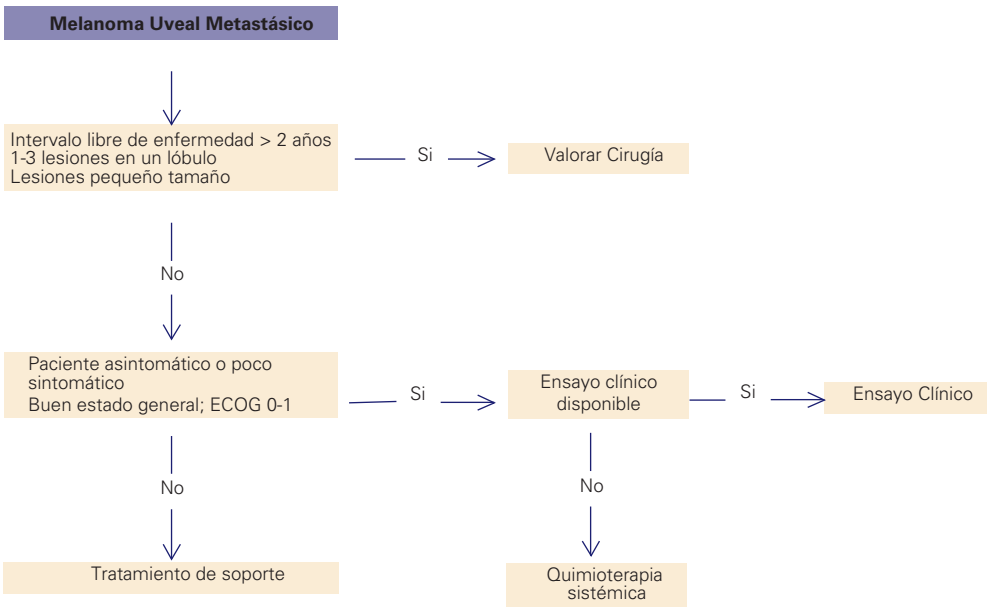
das en melanoma cutáneo, como son dacarbacina o fotemustina.

Nivel de evidencia 2a. Grado de recomendación B. Temozolamida ha sido explorada como monoterapia en un único ensayo clínico y no se objetivó ni una sola respuesta parcial, por lo que no la contemplamos como opción en esta situación.

- La inhibición de la vía de las MAPKs ha fracasado hasta el momento. No existe tratamiento dirigido contra dianas moleculares efectivos, por lo que cualquier opción tendría que ser dentro de ensayo clínico. **Nivel de evidencia 1a.** Grado de recomendación A.
- Los evidencias del uso de inmunoterapia con inhibidores de los *check-points* muestra datos contradictorios con ipilimumab, y es inexistente con los inhibidores de PD1 y PD-L1, por lo que únicamente se pueden recomendar en el contexto de un ensayo

clínico. **Nivel de evidencia 2a.** Grado de recomendación B.

- A falta de un ensayo clínico randomizado, y en vista de la larga supervivencia evidenciada en series clínicas de resección de metástasis hepáticas, la resección quirúrgica de las metástasis puede ser valorada en pacientes con tiempo largo desde el tratamiento del tumor primario hasta la recidiva sistémica, metástasis hepáticas únicas o bajo número en un mismo lóbulo, y de pequeño tamaño. **Nivel de evidencia 3.** Grado de recomendación C.
- Otros tratamientos locales hepáticos han demostrado superior supervivencia libre de progresión pero nunca incremento en supervivencia global, por lo que no pueden ser recomendados fuera del contexto de un ensayo clínico. **Nivel de evidencia 1a.** Grado de recomendación A.



Bibliografía

1. Bakalian S, Marshall JC, Logan P, Faingold D, Maloney S, Di Cesare S, et al. Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4): 951-6.
2. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82(5): 517-25.
3. Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999; 77(4): 414-7.
4. Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC, Van Meir EG, Gershenwald JE, Bastian BC, et al. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015; 28(2):135-47.
5. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013; 2(5): 674-86.
6. Pons F, Plana M, Caminal JM, Pera J, Fernandes I, Perez J, et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? - A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res.* 2011; 21(3): 217-22.
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2009; 457(7229): 599-602.
8. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(23): 2191-9.
9. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, Milhem MM, Joshua AM, Kudchadkar RR, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(23): 2397-405.
10. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20150722—astrazeneca-provides-update-on-selumetinib>
11. Mahipal A, Tijani L, Chan K, Laudadio M, Mastrangelo MJ, Sato T. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2012; 22(6): 440-6.
12. Moser JC, Pulido JS, Dronca RS, McWilliams RR, Markovic SN, Mansfield AS. The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2015; 25(1): 59-63
13. Bhatia S, Moon J, Margolin KA, Weber JS, Lao CD, Othus M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PLoS One.* 2012; 7(11): e48787.
14. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, Gordon MS, Vogelzang NJ, DeMarini DJ, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8): 782-9.
15. Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, Becker JC. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(1): 324-9.
16. Vaque JP, Dorsam RT, Feng X, Iglesias-Bartolome R, Forsthoefel DJ, Chen Q, et al. A genome-wide RNAi screen reveals a Trio-regulated Rho GTPase circuitry transducing mitogenic signals initiated by G protein-coupled receptors. *Mol Cell.* 2013; 49(1): 94-108.
17. Feng X, Degese MS, Iglesias-Bartolome R, Vaque JP, Molinolo AA, Rodrigues M, et al.

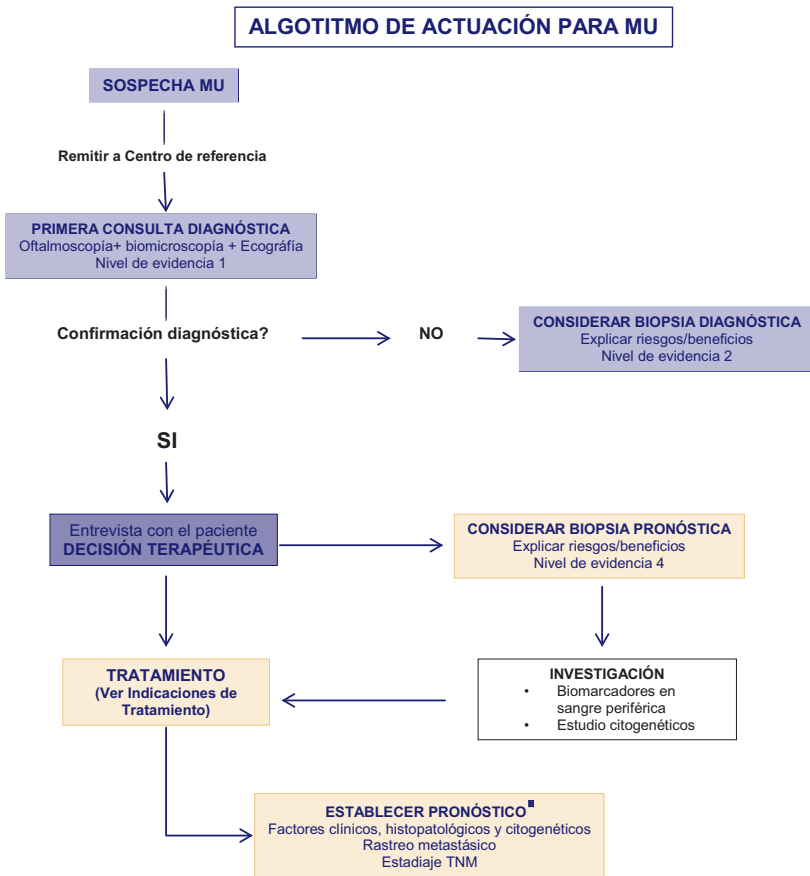


- Hippo-independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncogene through a trio-regulated rho GTPase signaling circuitry. *Cancer Cell*. 2014; 25(6): 831-45.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364(26): 2517-26.
 19. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-30.
 20. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2521-32.
 21. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaiya N, Bluth M, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer*. 2013;119(20): 3687-95.
 22. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013; 24(11): 2911-5.
 23. Khattak MA, Fisher R, Hughes P, Gore M, Larkin J. Ipilimumab activity in advanced uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2013; 23(1): 79-81.
 24. Kelderman S, van der Kooij MK, van den Eertwegh AJ, Soetekouw PM, Jansen RL, van den Brom RR, et al. Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients. Results of the Dutch Working group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O). *Acta Oncol*. 2013; 52(8): 1786-8.
 25. Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Queirolo P, Testori A, Plummer R, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61(1): 41-8.
 26. Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust*. 2014; 201(1): 49-53.
 27. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naive patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0118564.
 28. Piulats JM, Ochoa-de-Olza M, Lopez-Martin JA, Codes M, Berrocal A, Garcia M, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients with metastatic uveal melanoma: The GEM-1 trial. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014; 27: 1219.
 29. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Finn SM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991; 98(3): 383-9; discussion 90.
 30. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004; 100(1): 122-9.
 31. Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000; 89(7): 1561-8.
 32. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(5): 712-20.
 33. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciú S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, 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(3): 742-6.
 34. Alexander HR. Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan versus best alternative care (BAC) in patients (pts) with hepatic metastases from melanoma: A post hoc analysis of PHP-randomized versus BAC-to-PHP crossover versus BAC-only pts. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl); abstr 8570.



12. Anexos

12.1 Algoritmo de actuación para MU



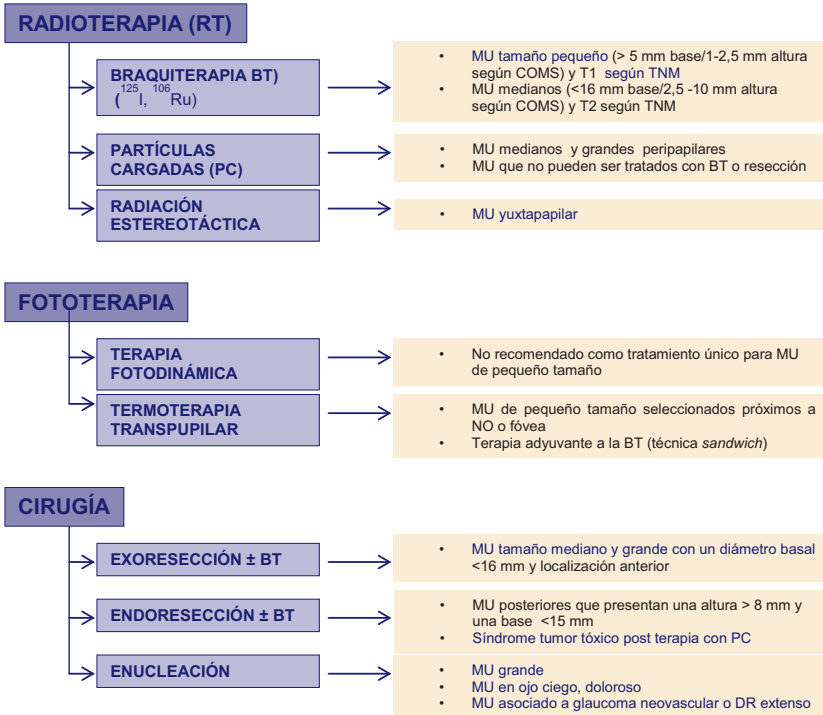
PRONÓSTICO

- Factores clínicos: edad, tamaño, localización, afectación de cuerpo ciliar, extensión extraocular
- Factores histopatológicos (si especimen): tipo celular, actividad mitótica, (KI-67/Mib-1 y PCNA), patrón vascular en red, nfiltración linfocitaria, extensión extraocular
- Factores citogenéticos (si especimen): monosomía 3, polisomía 8, perfiles de expresión génica

Rastreo metastásico: ECO abdominal VS TC tóraco-abdominal, bioquímica hepática y CEA
 Estadaje TNM

12.2 Indicaciones de tratamiento para MU

INDICACIONES DE TRATAMIENTO PARA MU



12.3 Direcciones de páginas WEB para información sobre MU

Direcciones de páginas WEB de Sociedades Científicas, Centros Clínicos y ayudas para la información sobre MU.

- COMS: <http://pages.jh.edu/wctb/coms/index.htm>
- The Eye Cancer Foundation: <http://www.eyecancer.com>
- American Joint Committee on Cancer:
<https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>
- International Society of Ocular Oncology: www.isoo.org
- The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (“EORTC”):
www.eortc.org/
- Ophthalmic Oncology Group: <http://www.oog.eu.com/>
- The Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online:
<http://www.looc.uk.com/predicting-metastasis.html>
- Ocular Melanoma Foundation: <http://www.ocularmelanoma.org/>
- GEM: Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma:
<http://www.groupgem.org/>
- Uveal Melanoma National Guidelines. Melanoma Focus:
<http://melanomafocus.com/>

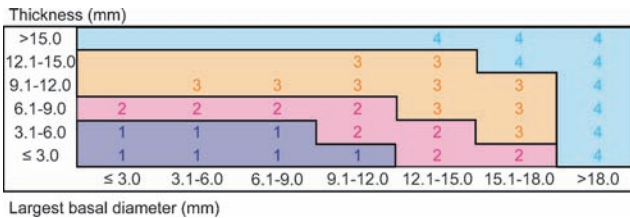
12.4 Estadíaje del Melanoma Uveal

MALIGNANT MELANOMA OF THE UVEA STAGING FORM		
CLINICAL <i>Extent of disease before any treatment</i>	STAGE CATEGORY DEFINITIONS	PATHOLOGIC <i>Extent of disease through completion of definitive surgery</i>
<input type="checkbox"/> y clinical – staging completed after neoadjuvant therapy but before subsequent surgery	TUMOR SIZE: _____ LATERALITY: <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> right <input type="checkbox"/> bilateral	<input type="checkbox"/> y pathologic – staging completed after neoadjuvant therapy AND subsequent surgery
PRIMARY TUMOR (T)		
<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T3a <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> T4a <input type="checkbox"/> T4b	All Uveal Melanomas Primary tumor cannot be assessed No evidence of primary tumor Iris* Tumor limited to the iris Tumor limited to the iris not more than 3 clock hours in size Tumor limited to the iris more than 3 clock hours in size Tumor limited to the iris with secondary glaucoma Tumor confluent with or extending into the ciliary body, choroid or both Tumor confluent with or extending into the ciliary body, choroid or both, with secondary glaucoma Tumor confluent with or extending into the ciliary body, choroid or both, with scleral extension Tumor confluent with or extending into the ciliary body, choroid or both, with scleral extension and secondary glaucoma Tumor with extrascleral extension Tumor with extrascleral extension less than or equal to 5 mm in diameter Tumor with extrascleral extension more than 5 mm in diameter * Iris melanomas originate from, and are predominantly located in, this region of the uvea. If less than half of the tumor volume is located within the iris, the tumor may have originated in the ciliary body and consideration should be given to classifying it accordingly. Ciliary Body and Choroid (see Figure on p. 550) Primary ciliary body and choroidal melanomas are classified according to the four tumor size categories below: <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T1d <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T2b <input type="checkbox"/> T2c <input type="checkbox"/> T2d <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T3a	<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T3a <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> T4a <input type="checkbox"/> T4b
HOSPITAL NAME/ADDRESS		PATIENT NAME/ INFORMATION

(continued on next page)

MALIGNANT MELANOMA OF THE UVEA STAGING FORM

<input type="checkbox"/> T3b <input type="checkbox"/> T3c <input type="checkbox"/> T3d <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> T4a <input type="checkbox"/> T4b <input type="checkbox"/> T4c <input type="checkbox"/> T4d <input type="checkbox"/> T4e	<p>Tumor size category 3 with ciliary body involvement</p> <p>Tumor size category 3 without ciliary body involvement but with extraocular extension less than or equal to 5 mm in diameter</p> <p>Tumor size category 3 with ciliary body involvement and extraocular extension less than or equal to 5 mm in diameter</p> <p>Tumor size category 4</p> <p>Tumor size category 4 without ciliary body involvement and extraocular extension</p> <p>Tumor size category 4 with ciliary body involvement</p> <p>Tumor size category 4 without ciliary body involvement but with extraocular extension less than or equal to 5 mm in diameter</p> <p>Tumor size category 4 with ciliary body involvement and extraocular extension less than or equal to 5 mm in diameter</p> <p>Any tumor size category with extraocular extension more than 5 mm in diameter</p> <p>*Clinical: In clinical practice, the largest tumor basal diameter may be estimated in optic disc diameters (dd, average: 1 dd = 1.5 mm). Tumor thickness may be estimated in diopters (average: 2.5 diopters = 1 mm). However, techniques such as ultrasonography and fundus photography are used to provide more accurate measurements. Ciliary body involvement can be evaluated by the slit-lamp, ophthalmoscopy, gonioscopy and transillumination. However, high frequency ultrasonography (ultrasound biomicroscopy) is used for more accurate assessment. Extension through the sclera is evaluated visually before and during surgery, and with ultrasonography, computed tomography or magnetic resonance imaging.</p> <p>†Pathologic: When histopathologic measurements are recorded after fixation, tumor diameter and thickness may be underestimated because of tissue shrinkage.</p>	<input type="checkbox"/> T3b <input type="checkbox"/> T3c <input type="checkbox"/> T3d <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> T4a <input type="checkbox"/> T4b <input type="checkbox"/> T4c <input type="checkbox"/> T4d <input type="checkbox"/> T4e
<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1	<p>REGIONAL LYMPH NODES (N)</p> <p>Regional lymph nodes cannot be assessed</p> <p>No regional lymph node metastasis</p> <p>Regional lymph node metastasis</p>	<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1
<input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/> M1c	<p>DISTANT METASTASIS (M)</p> <p>No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)</p> <p>Distant metastasis</p> <p>Largest diameter of the largest metastasis ≤3 cm</p> <p>Largest diameter of the largest metastasis 3.1-8.0 cm</p> <p>Largest diameter of the largest metastasis 8.1 cm or more</p>	<input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/> M1c



Classification for ciliary body and choroid uveal melanoma based on thickness and diameter.

HOSPITAL NAME/ADDRESS	PATIENT NAME/INFORMATION
-----------------------	--------------------------

(continued from previous page)

MALIGNANT MELANOMA OF THE UVEA STAGING FORM

ANATOMIC STAGE • PROGNOSTIC GROUPING

CLINICAL				PATHOLOGIC			
GROUP	T	N	M	GROUP	T	N	M
<input type="checkbox"/> I	T1a	N0	M0	<input type="checkbox"/> I	T1a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIA	T1b-d	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIA	T1b-d	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIB	T2b	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIIA	T2c-d	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIIA	T2c-d	N0	M0
	T3b-c	N0	M0		T3b-c	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIIB	T3d	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIIB	T3d	N0	M0
	T4b-c	N0	M0		T4b-c	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIIC	T4d-e	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIIC	T4d-e	N0	M0
<input type="checkbox"/> IV	Any T	N1	M0	<input type="checkbox"/> IV	Any T	N1	M0
	Any T	Any N	M1a-c		Any T	Any N	M1a-c
<input type="checkbox"/> Stage unknown				<input type="checkbox"/> Stage unknown			

PROGNOSTIC FACTORS (SITE-SPECIFIC FACTORS)

REQUIRED FOR STAGING: Tumor height and largest diameter _____

CLINICALLY SIGNIFICANT:

- Measured thickness (depth) _____
- Chromosomal alterations _____
- Gene expression profile _____
- Positron emission tomography/computed tomography _____
- Confocal indocyanine green angiography _____
- Mitotic count per 40 high power fields (HPF) _____
- Mean diameter of the ten largest nucleoli (MLN) _____
- Presence of extravascular matrix patterns _____
- Microvascular density (MVD) _____
- Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1-R) _____
- Tumor-infiltrating lymphocytes _____
- Tumor-infiltrating macrophages _____
- HLA Class I expression _____

Histologic Grade (G) (also known as overall grade)

- | Grading system | Grade |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 2 grade system | <input type="checkbox"/> Grade I or 1 |
| <input type="checkbox"/> 3 grade system | <input type="checkbox"/> Grade II or 2 |
| <input type="checkbox"/> 4 grade system | <input type="checkbox"/> Grade III or 3 |
| <input type="checkbox"/> No 2, 3, or 4 grade system is available | <input type="checkbox"/> Grade IV or 4 |

General Notes:

For identification of special cases of TNM or pTNM classifications, the "m" suffix and "y," "r," and "a" prefixes are used. Although they do not affect the stage grouping, they indicate cases needing separate analysis.

m suffix indicates the presence of multiple primary tumors in a single site and is recorded in parentheses: pT(m)NM.

y prefix indicates those cases in which classification is performed during or following initial multimodality therapy. The cTNM or pTNM category is identified by a "y" prefix. The ycTNM or ypTNM categorizes the extent of tumor actually present at the time of that examination. The "y" categorization is not an estimate of tumor prior to multimodality therapy.

r prefix indicates a recurrent tumor when staged after a disease-free interval, and is identified by the "r" prefix: rTNM.

a prefix designates the stage determined at autopsy: aTNM.

HOSPITAL NAME/ADDRESS	PATIENT NAME/INFORMATION
-----------------------	--------------------------

(continued on next page)

MALIGNANT MELANOMA OF THE UVEA STAGING FORM

ADDITIONAL DESCRIPTORS

Lymphatic Vessel Invasion (L) and Venous Invasion (V) have been combined into Lymph-Vascular Invasion (LVI) for collection by cancer registrars. The College of American Pathologists' (CAP) Checklist should be used as the primary source. Other sources may be used in the absence of a Checklist. Priority is given to positive results.

- Lymph-Vascular Invasion Not Present (absent)/Not Identified
- Lymph-Vascular Invasion Present/Identified
- Not Applicable
- Unknown/Indeterminate

Residual Tumor (R)

The absence or presence of residual tumor after treatment. In some cases treated with surgery and/or with neoadjuvant therapy there will be residual tumor at the primary site after treatment because of incomplete resection or local and regional disease that extends beyond the limit of ability of resection.

- RX Presence of residual tumor cannot be assessed
- R0 No residual tumor
- R1 Microscopic residual tumor
- R2 Macroscopic residual tumor

General Notes (continued):

surgical margins is data field recorded by registrars describing the surgical margins of the resected primary site specimen as determined only by the pathology report.

neoadjuvant treatment is radiation therapy or systemic therapy (consisting of chemotherapy, hormone therapy, or immunotherapy) administered prior to a definitive surgical procedure. If the surgical procedure is not performed, the administered therapy no longer meets the definition of neoadjuvant therapy.

- Clinical stage was used in treatment planning (describe): _____
- National guidelines were used in treatment planning NCCN Other (describe): _____

Physician signature

Date/Time

HOSPITAL NAME/ADDRESS

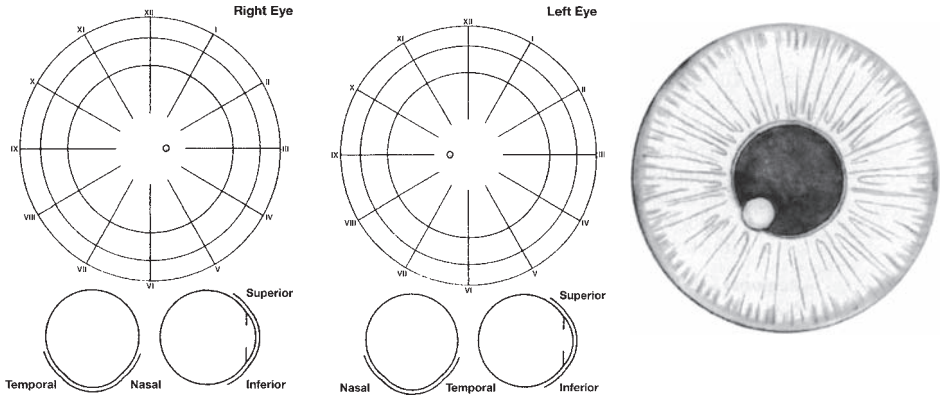
PATIENT NAME/INFORMATION

(continued from previous page)

MALIGNANT MELANOMA OF THE UVEA STAGING FORM

Illustration

Indicate on diagram primary tumor and regional nodes involved.



<p>HOSPITAL NAME/ADDRESS</p>	<p>PATIENT NAME/INFORMATION</p>
------------------------------	---------------------------------



12.5 Clasificación de MU según tamaño por el COMS

Tamaño	Parámetros		
	Altura (mm)	Base mayor (mm)	Distancia al disco óptico (mm)
noviembre de 1986 - noviembre de 1990			
Grande			
▪ Subgrupo 1	>8	-	-
▪ Subgrupo 2	≥2	>16	-
Medio	3,1-8	≤16	≥2
Pequeño			
▪ Subgrupo 1	≤3	-	-
▪ Subgrupo 2	<2	>16	-
después de noviembre de 1990			
Grande			
▪ Subgrupo 1	>10	-	-
▪ Subgrupo 2	≥2	>16	-
▪ Subgrupo 3	>8	-	<2
Medio	2,5-10	≤16	≥2
Pequeño			
▪ Subgrupo 1	<2,5	<16	-
▪ Subgrupo 2	<2	>16	-