

Melanoma coroideo: revisión sistemática

Andreas Di Luciano^a, Agustina Adaniya^a, Virgilio Morales-Cantón^a, Emiliano Becerra^b, Vidal Soberón^a

^a *Departamento de Retina, Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP, Ciudad de México, México.*

^b *Práctica privada, Neuquén, Argentina.*

Recibido: 30 de marzo de 2020.

Aceptado: 31 de marzo de 2020.

Correspondencia

Dr. Andreas Di-Luciano R.
Vicente García Torres 46,
Delegación Coyoacán, Barrio San Lucas
Ciudad de México, México
andreasdilu@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2020, 13(2): 68-81.

Agradecimientos

Agradecemos a Dr. Rodrigo Torres por su constante apoyo y guía en lo referente al proceso de publicación de este artículo.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática sobre el melanoma coroideo para evaluar sus características epidemiológicas, clínicas, genéticas, opciones terapéuticas y su pronóstico.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed y Medline y se utilizaron las palabras clave: *uveal melanoma, choroidal melanoma, treatment, epidemiology, genetics*. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorios, meta-análisis y revisiones sistemáticas. Se incluyeron artículos publicados en revistas con control por pares, artículos en español e inglés y no hubo limitación para fecha de publicación. Los criterios de exclusión fueron artículos publicados por editoriales, opinión de expertos, comunicación de congresos, artículos no publicados en revistas con revisión de pares y artículos en idioma distinto al inglés o español.

Resultados: Se encontraron 295 artículos que cumplían los criterios de selección, publicados entre 1974 y 2019. Se incluyeron en la revisión un total de 66 artículos que se reagruparon en: ensayos clínicos aleatorios y/o controlados (n=16), estudios epidemiológicos (n=20), estudios clínico-diagnósticos (n=22) y estudios genéticos (n=7).

Conclusiones: Si bien se considera al melanoma coroideo una patología infrecuente, es de suma importancia para el oftalmólogo sospecharla, diagnos-

ticarla y derivarla cuando sea necesario debido a sus altas tasas de mortalidad. Tanto su incidencia como su mortandad se han mantenido estables a pesar de los cambios en los tratamientos. La enfermedad diseminada aún no tiene tratamiento. El trabajo multidisciplinario es fundamental.

Palabras clave: melanoma uveal, melanoma corioideo, retina, revisión sistemática.

Choroidal melanoma: systematic review

Abstract

Objective: To carry out a systematic review on choroidal melanoma to evaluate its epidemiological, clinical, genetic characteristics, therapeutic options and its prognosis.

Materials and methods: An electronic search was performed in the PubMed and Medline databases using the following keywords: uveal melanoma, choroidal melanoma, treatment, epidemiology, and genetics. The inclusion criteria were: clinical trials, randomized controlled trials, meta-analyses and systematic evaluations. Articles published in peer-reviewed journals, articles in Spanish and English are included and there were no limitations on the publication date. Exclusion criteria were articles published by editorials, expert opinion, conference communication, unpublished articles in peer-reviewed journals, and articles in a language other than English or Spanish.

Results: A total of 295 articles were found that met the selection criteria, published between 1974 and 2019. A total of 66 articles were included in the review, grouped into: randomized and/or controlled clinical trials (n=16), epidemiological studies (n=20), clinical-diagnostic studies (n=22) and genetic studies (n=7).

Conclusions: Although choroidal melanoma is considered an infrequent pathology, it is of utmost importance for the ophthalmologist to suspect it, diagnose it and refer it when is necessary due to its high mortality rates. Both its incidence and mortality have remained stable despite changes in treatments. The disseminated disease still has no treatment. Multidisciplinary work is essential.

Key words: uveal melanoma, choroidal melanoma, retina, systematic review.

Melanoma corioide: revisão sistemática

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática sobre o melanoma corioide para avaliar suas características epidemiológicas, clínicas, genéticas, opções terapêuticas e seu prognóstico.

Materiais e métodos: realizou-se uma pesquisa eletrônica nas bases de dados PubMed e Medline e foram utilizadas as palavras chave: *uveal melanoma, choroidal melanoma, treatment, epidemiology, genetics*. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos, ensaios controlados aleatórios, meta-análise e revisões sistemáticas. Incluíram-se artigos publicados em revistas com controle por pares, artigos em espanhol e inglês e não houve limitação para data de publicação. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados por editoriais, opinião de expertos, comunicação de congressos, artigos não publicados em revistas com revisão de pares e artigos em línguas diferentes ao inglês ou espanhol.

Resultados: encontraram-se 295 artigos que cumpriram com os critérios de seleção, publicados entre 1974 e 2019. Incluíram-se na revisão um total de 66 artigos que foram reagrupados em: ensaios clínicos aleatórios e/ou controlados (n=16), estudos epidemiológicos (n=20), estudos clínico-diagnósticos (n=22) e estudos genéticos (n=7).

Conclusões: Embora o melanoma corioide é considerado uma patologia infrequente, é de suma importância para o oftalmologista suspeitar da sua presença, diagnosticá-la e derivá-la quando seja preciso devido a suas altas taxas de mortalidade. Tanto sua incidência quanto sua mortalidade têm se mantido estáveis das mudanças nos tratamentos. A doença disseminada ainda não tem tratamento. O trabalho multidisciplinar é fundamental.

Palavras chave: melanoma uveal, melanoma corioide, retina, revisão sistemática.

Introducción

El melanoma corioideo es una patología poco frecuente pero muy seria. Es de los pocos diagnósticos oftalmológicos que pueden costar la vida del paciente. Por esto es clave su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Lamentablemente

en un porcentaje de los casos, a pesar del tratamiento, la sobrevida del paciente puede ser de menos del 30% a cinco años. Por consiguiente el adecuado consejo del médico es clave en ayudar al paciente a enfrentar esta terrible enfermedad.

A lo largo de esta revisión abordamos características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y genéticas de este padecimiento. Así mismo hacemos un recuento de los posibles tratamientos y su efecto en la sobrevida del paciente. Con esto pretendemos ayudar al lector a tener un entendimiento integral y actualizado sobre el melanoma coroideo y su abordaje.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda en la siguientes bases de datos electrónicas: PubMed y Medline. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: *uveal melanoma, choroidal melanoma, treatment, epidemiology, genetics*.

Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos, ensayos aleatorios controlados, meta-análisis y *reviews* sistemáticos. Se incluyeron artículos

publicados en revistas que poseen revisión por pares, artículos en español e inglés y no hubo limitación por fecha de publicación. Los criterios de exclusión fueron: artículos publicados por editoriales, opinión de expertos, comunicación de congresos, artículos no publicados en revistas con revisión por pares y artículos en idioma distinto al inglés o español.

En la figura 1 se puede observar un esquema que resume la estrategia utilizada y las tareas desarrolladas en esta revisión sistemática, que se realizó siguiendo las recomendaciones de las normas PRISMA.

Resultados

Se encontró un total de 295 trabajos en la combinación de búsqueda sistemática publicados entre los años 1974 y 2019. De ellos se preseleccionaron los que cumplían con los criterios de inclusión revisados por dos investigadores: A.D y A.A.

De los 295 seleccionamos 76; al tener en consideración las repeticiones y los puntos expuestos en el propósito del artículo se eliminaron 10 tra-

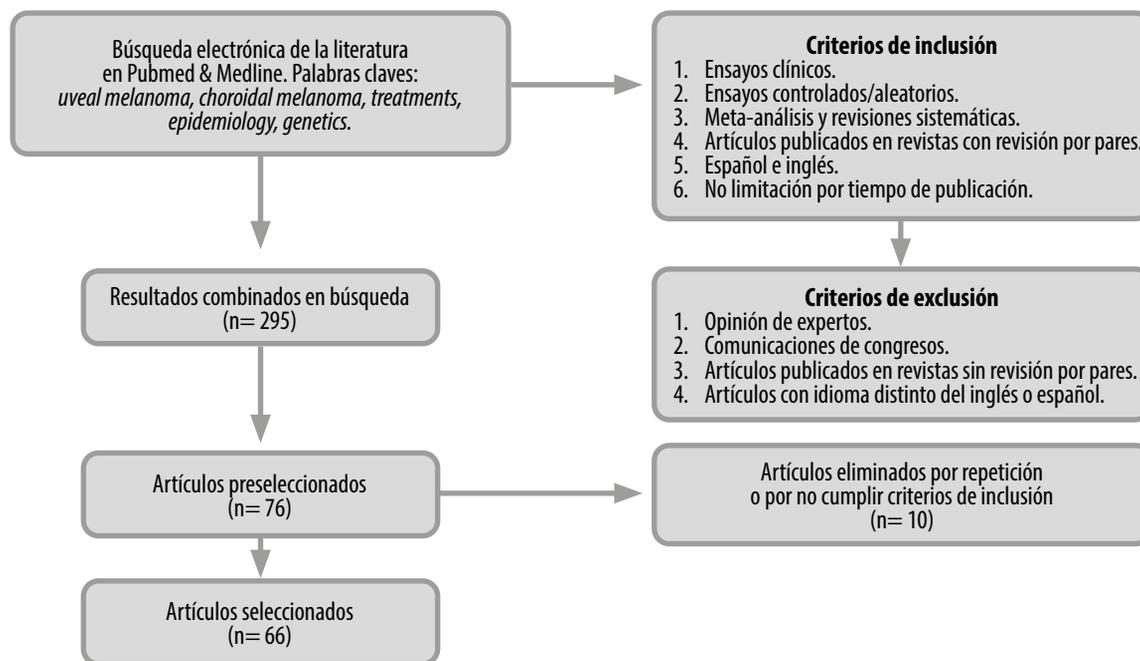


Figura 1. Flujograma de selección de artículos de revisión sistemática.

Tabla 1.

Patología	Ensayos clínicos aleatorios/ controlados	Estudios epidemiológicos	Estudios clínicos- diagnósticos	Estudios genéticos	Intervalo de fecha de publicación
Melanoma coroideo	16	20	22	7	1974-2019

bajos. Posteriormente a esta selección se evaluó un total de 66 artículos con fecha de publicación entre 1974 y 2019, los cuales los subagrupamos de la siguiente forma: ensayos clínicos aleatorios y/o controlados (n=16), estudios epidemiológicos (n=20), estudios clínico-diagnósticos (n=22) y estudios genéticos (n=7).

Cada subgrupo fue evaluado por un experto en el tema (V.S. y V.M.) del servicio de retina de la Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP (APEC) y un experto de otro centro (E.B.) (tabla 1).

Desarrollo

Epidemiología

El melanoma uveal (MU) es el tumor maligno primario intraocular más frecuente. Del total de melanomas, aproximadamente el 5% se origina de tejidos oculares y anexos. La mayoría de los melanomas oculares (MO) se generan en la úvea (85%), sólo un 5% en conjuntiva y un 10% en otros sitios¹. El sitio de afectación más común para el MU es la coroides (entre un 85% y un 90% de los casos), seguido del cuerpo ciliar (5%-8%) e iris (3%-5%)¹⁻³.

Sus tasas de incidencia se han mantenido estables las últimas décadas; distintas series hablan de entre 5.1-8.1 por millón de habitantes^{1,3}. Estas variaciones se explican por los distintos criterios de inclusión utilizados en cada estudio. Según el programa *Surveillance and Epidemiology and End Results* (SEER), la incidencia promedio ajustada para la edad en Estados Unidos es de 5.2 casos por millón de habitantes¹, lo que resulta mayor para hombres, con una tasa de 6.0, comparándola con 4.5 por millón de habitantes para las mujeres. El

pico de incidencia en hombres se da en el grupo etario entre los 55-62 años, mientras que en el sexo femenino el pico ocurre una década antes⁴.

El MU afecta con mayor frecuencia a caucásicos en un 97.8%². La incidencia de melanoma coroideo entre los negros es extremadamente rara. En cuanto a hispanos y asiáticos, tienen un riesgo pequeño que resulta intermedio en comparación con los blancos y los negros⁵. Al focalizar particularmente a blancos hispanos y no hispanos, se habla de una incidencia ajustada por años de 1.69 y 6.02 por millón de habitantes, respectivamente⁶. La incidencia de MU en África y en Asia es baja con tasas de 0.2-0.3 casos por millón de habitantes por año⁷. En un 88.6% no hay antecedentes de malignidad previa².

La etiología del MU se ha asociado a diversos factores. Dentro de los componentes de riesgo asociados al huésped se describen piel clara, cabello rubio, color de ojos claro e incapacidad para broncearse. Las teorías que presumen este riesgo se asocian con la carencia de melanina en estos pacientes, que despoja al individuo de la protección contra la radiación UV⁸. También se ha asociado como factor de riesgo la melanocitosis oculodérmica que, si bien es poco frecuente, se habla de un riesgo de 1 en 400 para desarrollar melanoma uveal⁹. Cobra importancia la asociación de melanoma con los nevos atípicos (displásicos), nevos comunes y pecas a nivel cutáneo, iridiano y coroidal. Los pacientes con nevos atípicos tienen un riesgo de 4.36 a 10.4 veces de desarrollar MO que el promedio de población¹⁰.

Sobre los factores ambientales se encuentran la exposición prolongada al sol y circunstancias ocupacionales, las cuales, si bien se han descrito en varios artículos, la asociación se considera débil y carente de significancia estadística¹¹⁻¹².

A pesar de los avances terapéuticos, la supervivencia de pacientes con MU no se ha modificado en las últimas décadas. El MU tiene una alta tendencia a metastatizar lo que resulta en una tasa de mortalidad alta. Aproximadamente el 50% de estos pacientes progresa a diseminación metastásica y posterior muerte dentro de los 10 años, independientemente del tratamiento del tumor. Sin embargo, al momento del diagnóstico, las metástasis hepáticas están presentes sólo entre el 1-2% de los enfermos, lo que sugiere la existencia de metástasis subclínicas en las etapas precoces de la enfermedad¹³.

Los sitios comunes de metástasis incluyen: hígado (89%), pulmón (29%), hueso (17%), piel y tejido subcutáneo (12%), y ganglios linfáticos (11%)¹⁴. La afectación hepática está relacionada con la pobre respuesta a la quimioterapia y peor pronóstico, con una supervivencia media luego del diagnóstico de metástasis de 6 a 12 meses.

De acuerdo con un análisis de incidencia acumulativa, la tasa de mortalidad relacionada a melanoma uveal fue de un 32% a los 5 años hasta un 62% a los 35 años desde el diagnóstico¹⁵.

El pronóstico del MU se ha relacionado con diferentes factores clínicos, histopatológicos y citogenéticos. En cuanto a los factores clínicos, el tamaño es el factor clínico pronóstico más importante de mortalidad¹⁵. Las tasas de mortalidad para tumores pequeños (< 3 mm de altura y < 10 mm de diámetro base) es de 16% a los 5 años y para tumores grandes (> 8 mm de altura y > 15 mm de base) de un 53%¹⁵.

Con referencia a la localización del tumor, los melanomas localizados en el iris tienen las tasas más bajas de mortalidad con un 8% a cinco años, seguidos de los coroides que llevan un 14%. Los de peor pronóstico son los de cuerpo ciliar, con una mortalidad a cinco años informada del 53%¹⁶⁻¹⁷.

La configuración del tumor también es otro factor a considerar ya que los MU difusos con márgenes mal definidos son los que tienen peor pronóstico¹⁸. Otros factores clínicos, como mayor edad al diagnóstico, sexo masculino y asociación con melanosis oculodérmica, también han sido asociados a mal pronóstico (*uveal melanoma, estimating prognosis, Shields*).

En cuanto a los factores pronósticos histopatológicos, cuando nos referimos al tipo celular, el MU de células fusiformes tiene la mejor predicción, seguido del melanoma de células mixtas, y finalmente el melanoma de células epitelioides con el peor pronóstico¹⁹. Otros factores descritos han sido el número de actividad mitótica, la presencia de evidencia de linfocitos infiltrantes tumorales y la extensión extraescleral²⁰.

En los últimos años, el análisis genético ha cobrado real importancia para determinar con mayor precisión el riesgo de padecer metástasis en el futuro²¹. Las alteraciones cromosómicas como la pérdida parcial o total del cromosoma 1(1q) confieren una disminución importante a la supervivencia²¹⁻²³. La pérdida o ganancia del cromosoma 6(6q) se asocia como un factor protector aunque no se conoce bien del todo su función. La ganancia del 8q se considera de mal pronóstico ya que está asociada a la expresión de otros oncogenes como el MYC, DDEF1, ASAP1 y el NB²²⁻²⁴. La pérdida del cromosoma 3 es el marcador más significativo de pronóstico de supervivencia por su relación con mortalidad asociada a enfermedad metastásica¹⁵⁻²⁴.

En el pasado, la única manera de realizar estos análisis era teniendo acceso a un laboratorio de biología molecular; sin embargo, en años recientes se han creado pruebas comerciales basadas en el análisis molecular. Las técnicas como el perfil de expresión genética (*gene expression profile* o GEP) analizan ARN tumoral que tienen una ventaja teórica sobre las demás pruebas²⁵. Esta técnica fue validada por varios estudios y divide al MU en clase 1 —con un 2% de riesgo de padecer enfermedad metastásica a los 5 años— y clase 2, con un 72% de riesgo²⁶.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con melanoma coroidal se presenta con manifestaciones clínicas que varían en función del tamaño y localización del tumor. Dentro de los síntomas más frecuentes encontramos: fotopsias, miodesopsias, alteraciones del campo visual y pérdida de la agudeza visual, aunque pueden presentarse gran

variedad de otros síntomas visuales. La manifestación con glaucoma secundario es menos común y más típica de melanomas de iris o cuerpo ciliar. Los mecanismos responsables del aumento de la presión intraocular son la invasión tumoral del ángulo iridocorneal y la neovascularización del iris. Raramente el glaucoma es secundario al desplazamiento anterior del diafragma iris-cristalino por la presencia de un tumor de gran volumen o de localización anterior²⁸.

Sin embargo, al momento del diagnóstico, hasta un 30% puede estar asintomático, de ahí que la exploración oftalmológica adquiere mucha relevancia²⁹.

Al examen oftalmoscópico, y debido a que la esclera contiene el crecimiento axial del tumor, se observa una lesión pigmentada sobre elevada que crece hacia la cavidad vítrea, presentándose en forma de domo en el 75% de los casos, típicamente con una altura que es aproximadamente la mitad de su diámetro. La mayoría presenta un contorno circular u ovoide. En un 20% de los casos, el melanoma de coroides puede romper la membrana de Bruch, por lo que parte del tumor crece a través de la ruptura adquiriendo la característica forma de champiñón, considerada altamente sugestiva de melanoma. Finalmente, en un 5% de los casos se muestra en forma difusa, con un patrón de crecimiento principalmente horizontal; en estos casos se observa un melanoma plano o levemente elevado con bordes irregulares. Esta variante tiene un comportamiento más agresivo y con tendencia a extenderse extraocularmente³⁰.

La gran mayoría aparece con algún grado de pigmentación, con una coloración que varía en el tono del gris-marrón, aunque suele ser muy heterogénea y resulta extremadamente raro que sea de color negro. Asimismo, existen variantes completamente amelanóticas que deben diferenciarse de otros tumores²⁸⁻³¹.

En cuanto al tamaño, a mayor base y altura del tumor, mayor posibilidad de que la lesión sea maligna. Hay cierto consenso que una lesión mayor a 3 mm de altura es altamente sugestiva de melanoma. Lesiones menores deben diferenciarse de nevus benignos. Entre las diferentes manifestaciones asociadas a la presencia tumoral, el melanoma corioideo habitualmente se vin-

cula con un desprendimiento retinal exudativo que se extiende de la superficie tumoral hacia la periferia del tumor; cuando afecta polo posterior puede ser causante de síntomas visuales. Asimismo, el epitelio pigmentario de la retina sobre la superficie del tumor muestra alteraciones, independientemente de su tamaño. Estas van desde áreas de atrofia y necrosis a la presencia de macrófagos que contienen lipofucsina, lo que da origen a lo que se conoce como pigmento naranja, este último sugestivo de melanoma aunque también presente en otros tumores³². En raras ocasiones el tumor puede erosionar la retina causando hemovítreo o siembra de células tumorales en la cavidad vítrea. El MU puede crecer durante largos períodos en forma intraocular, finalmente puede diseminarse por las venas vorticosas, las arterias y los nervios ciliares; menos frecuentemente puede presentar una extensión extraescleral al erosionar la pared escleral e invadir los tejidos orbitarios.

Estudios complementarios

El diagnóstico de MU requiere un alto índice de sospecha clínica y una evaluación fundoscópica detallada. De forma complementaria, las imágenes multimodales han cobrado importancia en la oncología ocular, mejorando tanto el diagnóstico como la toma de decisiones terapéuticas. Estas incluyen la fotografía del fondo de ojos, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), la angiografía con fluoresceína (FAG), la autofluorescencia (AF) y la ultrasonografía de alta resolución (US)³³.

El examen completo —que incluye una correcta evaluación del fondo de ojos— es fundamental. Se deben delinear las características del tumor de forma exhaustiva que contengan: la localización por cuadrante, la localización anteroposterior, la distancia al disco óptico y a la foveola, las dimensiones del tumor, la coloración tumoral (pigmentado, no pigmentado, mixto), y la presencia de fluido subretinal clínicamente evidente, pigmento naranja, halo alrededor del tumor, presencia de drusen o alteraciones del EPR asociadas³³.

A continuación detallamos los diferentes estudios complementarios y su importancia.

Fotografía de fondo de ojos: permite tener una imagen de la localización, la forma, la extensión del tumor, y de las características propias de cada neoplasia. La cámara de campo amplio —como Optos widefield— es popular en el terreno de la oncología ocular: es fácil de usar y produce imágenes de fondo de 200 grados con relativa facilidad³⁴.

Ultrasonografía ocular

Es la técnica de elección para diagnóstico y evaluación de la extensión intraocular del tumor. El modo A nos brinda información sobre la altura del tumor, la reflectividad interna y su vascularización, mientras que el modo B permite determinar el tamaño relativo, la forma y la posición³⁵. Los melanomas coroideos son tumores sólidos, con reflectividad media-baja y una estructura homogénea con una atenuación acústica importante (*US hollowness*). Cuando infiltra la coroides subyacente se produce un abombamiento del borde posterior de la base del tumor sobre la coroides, lo que constituye la excavación coroidea. Se puede determinar de igual manera la forma del tumor, así como la presencia de extensión extraocular.

Los melanomas difusos no tienen estas características ecográficas clásicas, por lo que su diagnóstico resulta más difícil³⁶. El estudio Doppler podría aportar información adicional sobre la vascularización tumoral. Sin embargo, aún su uso no está muy extendido³⁷.

Angiografía con fluoresceína (AGF)

Es de utilidad para evaluar la circulación tumoral y para documentar la presencia de fugas. El patrón más clásico es la presencia de una circulación propia del tumor (doble circulación), sin embargo no es muy común. En cambio la presencia de “manchas calientes” y la fuga tardía son hallazgos que se encuentran hasta en el 60% de los casos³⁵⁻³⁸. La angiografía con verde de indocianina nos otorga una mejor visión de la circulación coroidea en comparación con AGF³⁵⁻³⁹.

Autofluorescencia

Es de utilidad para resaltar la lipofuscina que está presente en el pigmento naranja, que se observa como un patrón hiperautofluorescente³⁵⁻⁴⁰.

SD-OCT

Se observa como una masa coroidea de superficie lisa. Aporta poca información sobre la estructura interna ya que no penetra en los tumores pigmentados. Es de utilidad en los melanomas coroideos pequeños (<2.5 mm) y los no pigmentados, donde pueden verse con mayor precisión usando la modalidad de aumento de profundidad del OCT (EDI-OCT) en comparación con el US⁴¹. También permite visualizar el líquido subretinal en casos en los que éste es subclínico.

Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN)

Indicadas cuando es difícil evaluar el fondo de ojos o en otras situaciones cuando se desea evaluar la extensión extraocular del tumor. El MU en el TC se presenta como una lesión hipodensa con realce homogéneo y moderado tras la inyección de contraste intravenoso; y en la RMN como imágenes hiperdensas y homogéneas en T1 y T2⁴². En general, la RMN es más sensible que el TC en el diagnóstico de MU y esto se debe a que la melanina expuesta por el tumor aumenta la intensidad de la señal en T1⁴³.

Tomografía por emisión de positrones (PET) y TC

Cobró mayor popularidad como examen imagenológico complementario en pacientes con MU. Han demostrado tener una alta sensibilidad y valor predictivo positivo para metástasis hepáticas en pacientes con melanoma uveal primario. Los criterios de medición se basan en los criterios del *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) y en el *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor-Nodes-Metastases* (TNM). No sólo logra tipificar el tumor, sino que también hay estudios que han correlacionado la actividad tumoral metabólica con ciertos factores pronósticos⁴⁴.

Diagnósticos diferenciales

En pacientes con melanoma coroideo, el error diagnóstico —tras utilizar las técnicas de diagnóstico multimodal actuales— debería ser inferior al 1%⁴⁵. En este sentido, es importante conocer las características clínicas de las lesiones que

pueden simular un MC. Shields y colaboradores revisaron más de 12.000 casos de pacientes derivados con diagnóstico presuntivo de melanoma para determinar la frecuencia y el tipo de pseudomelanomas. El 14% de estos pacientes tenía efectivamente otra condición que simulaba un melanoma. Los diagnósticos diferenciales más comunes fueron: nevus coroideos (49%), la coroidorretinopatía exudativa hemorrágica (8%), la hipertrofia congénita del EPR solitaria (6%), el desprendimiento hemorrágico de retina (5%), los hemangiomas coroideos circunscriptos (5%) y la degeneración macular relacionada con la edad (4%)⁴⁶.

La diferencia entre melanoma verdadero y pseudomelanoma debe hacerse en base a las características clínicas y los estudios complementarios⁴⁶.

Asimismo, ciertas características clínicas pueden sugerir la presencia de un pseudomelanoma, como ser: una edad de presentación menor de 20 años, el antecedente de una cirugía intraocular reciente, la existencia de un tumor de color negro, hemorragia vítrea en un tumor pequeño o la manifestación de tumores múltiples.

La diferencia entre un melanoma coroideo pequeño de un nevus puede ser desafiante, al ser éste el principal diagnóstico diferencial. Shields y colaboradores publicaron un estudio que resalta la importancia de los estudios de imagen multimodal para detectar factores de riesgo de transformación de nevus a melanoma. Para ello utilizaron una regla nemotécnica "To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging" (TFSOM-DIM) e incluyeron: un grosor (T: *thickness*) mayor a 2 mm (por ecografía), presencia de fluido subretinal (F: *fluid*) (en la OCT), presencia de síntomas de pérdida visual (S: *symptoms*), existencia de pigmento naranja (O: *orange pigment*) (por autofluorescencia), baja reflectividad (M: *melanoma hollowness*) (en ecografía), y diámetro mayor de 5 mm (*Diameter*) (por fotografía)⁴⁷.

Muchos procesos hemorrágicos pueden simular un MC como la degeneración macular disciforme asociada a la edad, la hemorragia subretinal o el macroaneurisma. Estos pacientes suelen tener antecedentes de hipertensión arterial, cirugía intraocular reciente y alteraciones en el otro ojo. La AGF es de ayuda en estos casos ya que

muestra un bloqueo de la fluorescencia mientras que un MC tiene vascularización intrínseca, manchas calientes o fuga tardía.

El hemangioma coroideo es una lesión benigna que puede simular un MC. Clínicamente se manifiesta como un tumor rojo-naranja asociado a un desprendimiento retinal exudativo. Tiene un patrón típico en la AGF y la ecografía lo que permite un diagnóstico correcto de forma no invasiva.

Las metástasis coroideas pueden presentarse antes del diagnóstico del tumor primario entre el 10% y el 90% de los casos, según el tipo de tumor⁴⁸. Se muestran como lesiones amelanóticas que habitualmente ocurren en el polo posterior y pueden ser múltiples en un ojo o bilaterales. La presencia de un tumor primario no implica necesariamente que la lesión ocular es una metástasis, ya que un 10% de pacientes con MC tiene otro tumor maligno primario asociado. La ecografía no muestra la excavación coroidea ni sombra orbitaria, típicas del MC. En modo A suelen tener reflectividad de media a alta.

El melanocitoma puede ser muy difícil de diferenciar de un MC, ya que tiene características clínicas y ecográficas similares y un mismo patrón en la AGF. Ante la sospecha, hay que considerar una biopsia aspiración por aguja fina⁴⁹.

La hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR) suele confundirse con el MC. La presencia de una lesión plana, de bordes netos, de color negro y con áreas de despigmentación localizada en la periferia del fondo de ojos suele indicar una HCEPR.

Menos frecuentemente, el hamartoma combinado de EPR y retina, la hiperplasia reactiva del EPR, los melanocitomas del disco óptico, los tumores vasoproliferativos retinales, el osteoma coroideo y muchas otras lesiones, son diagnósticos diferenciales a tener en cuenta aunque muchos tienen sus características distintivas.

Manejo del melanoma coroideo

El tratamiento del MC es complejo y la elección del procedimiento depende de varios factores como: el sitio de localización (delante o detrás del ecuador), el tamaño del tumor, la

edad del paciente y la presencia de metástasis. Los tratamientos disponibles se pueden dividir en ablativos y mutilantes. Los ablativos incluyen la termoterapia transpupilar (ya en desuso), la radioterapia externa y la braquiterapia. Por otro lado, los mutilantes van desde resecciones parciales (transescleral o endorresección) hasta la enucleación⁵⁰.

Es importante recordar que no existe actualmente un tratamiento para quienes padecen metástasis por MC. Por esta razón es de suma importancia en el abordaje inicial realizar estudios de imagen buscando extensión tumoral en los órganos comúnmente afectados como lo son el hígado, el pulmón y el cerebro. De encontrarse, no recomendamos someter al paciente a un tratamiento más que en los casos de ojo doloroso como paliativo. También debemos recordar que ninguno de los tratamientos trae una ventaja sobre el otro en términos de sobrevida.

Históricamente la fotocoagulación con láser (xenón o argón) se usó para tratar melanomas pequeños paramaculares o parapapilares. Estos suelen presentar regresión en un principio, pero tienden a recidivar hasta en un 64% de los casos con argón y un 14% con xenón, a la vez que este último tiene mayores efectos adversos⁵¹.

La TTT se llegó a aplicar en pacientes con menos de dos factores de riesgo (espesor menor a 2 mm, fluido subretinal, pigmento naranja, síntomas o cercanía al nervio óptico). Sin embargo, no es el tratamiento de elección ya que la recurrencia a 10 años es del 18% con uno o dos factores, mientras que asciende a 35% de tres a cinco factores⁵².

La braquiterapia en placa es actualmente el tratamiento más usado para el MC. Los radioisótopos más utilizados son el Iodo (I 125), el paladio (Pd 103) y el rutenio (Ru 106). Su uso fue validado por el grupo COMS en tumores medianos (espesor de 2.5 mm-10.0 mm y diámetro \leq 16.0 mm) que comparó la tasa de supervivencia de la braquiterapia con I 125 versus enucleación. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad después de 12 años de seguimiento⁵³; por lo que se prefiere braquiterapia en la mayoría de los tumores pequeños y medianos⁴⁷. Ésta tiene un buen porcentaje de

éxito primario de hasta el 90%⁵³ y logra conservar el ojo con visión en el 80% de los casos aun en melanomas grandes⁵⁴. Sus limitaciones van ligadas a las dimensiones del tumor: la placa más grande diseñada para uso comercial tiene una base de 24 mm⁵⁵ por lo que teóricamente (al seguir la regla de dejar al menos 2 mm de margen del tumor) se podría tratar un tumor de hasta 20 mm de base. En cuanto a la altura, el límite existe porque a mayor altura la dosis necesaria es mayor (para llegar a 80 Gy al ápice del tumor); esto provoca que la radiación afecte de manera más importante a las estructuras oculares, lo que trae peores resultados visuales y en algunos casos hasta glaucoma neovascular u ojo ciego doloroso y culminando en enucleación⁵⁶. Este límite es menos absoluto que el de la base pero se encuentra por encima de los 10-12 mm de altura.

Shields y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo de 1.780 pacientes con melanomas pequeños tratados con placa. Este estudio presentó resultados a 10 años, sugería que la agudeza visual disminuye en el 48,9% y el riesgo de metástasis sistémicas es de 8,8%. Este análisis mostró que cada milímetro (tanto de espesor como de diámetro) contribuye con el riesgo de metástasis a distancia⁵⁷. Estos hallazgos sugieren que la braquiterapia muestra control favorable a 10 años con un riesgo marcado de pérdida visual.

La radiación externa es otro tratamiento ablativo que se usa como alternativa a la braquiterapia y tiene resultados similares pero con algunos efectos secundarios añadidos como catarata, problemas de superficie, madarosis o hasta quemaduras palpebrales⁵⁸. Los rayos pueden emitirse de protones, rayos X o radiación gamma según la tecnología con la que se cuente⁵⁹⁻⁶¹. Su mayor desventaja es que los aparatos que se necesitan son de gran tamaño y costosos, por lo que no se encuentran disponibles en muchos sitios. A diferencia de la braquiterapia, estos no cuentan con una restricción en cuanto al tamaño. Sin embargo, con tumores grandes es frecuente tener que resear la neoplasia posterior al tratamiento para evitar el síndrome del tumor tóxico⁵⁹.

La enucleación sigue siendo relevante aunque su uso ha quedado relegado a tumores muy

grandes que no pueden ser radiados o resecaos: el límite, como comentamos previamente, no está muy claro. Sin embargo, los tumores que ocupan más de la mitad de la cavidad vítrea, ojos con visiones de no percepción de luz o glaucoma neovascular siguen siendo tratados con este procedimiento. Está bien estudiado que la satisfacción de los pacientes es mayor en tratamientos que preservan el ojo, por lo que se recomienda hacer un esfuerzo por conservar el órgano⁶².

Recientemente, la endorresección quirúrgica para MU pequeños o medianos en polo posterior ha demostrado ventajas sobre la enucleación y la braquiterapia. La resección local tiene por objetivo preservar la visión con mejores resultados cosméticos y menos efectos adversos a largo plazo. La mayor preocupación radica en el riesgo de diseminación de células tumorales, pero los estudios publicados no muestran diferencias en la sobrevida entre las diferentes técnicas. Ya desde 1998, los reportes de Damato y colaboradores han informado 52 casos con resultados alentadores⁶³. Otra serie más reciente (de 2017) publicó una serie de 14 casos con un seguimiento de 54,5 meses promedio, donde el 100% de los pacientes preservaron el órgano y se obtuvo una AV de 20/60 a movimiento de manos (MM) y un solo óbito luego de 12 meses⁶⁴.

La endorresección se postula como una alternativa aceptable con excelente control local y conservación del globo ocular⁵⁴.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio clínico en pacientes con melanomas pequeños que consiste en la prueba de una nueva terapia de nanopartículas con AU-011. Esta es una nueva partícula recombinante similar a un virus bio conjugada (VPB) con un fotosensibilizador (IRDye 700DX) que se activa por un láser infrarrojo (690 nm) y causa efectos citotóxicos en el tumor. El AU-011 tiene alto trofismo y unión de la cápside viral al heparán sulfato de las células del melanoma. Los objetivos son lograr la regresión del tumor con mínimo daño colateral y mejores resultados visuales (ClinicalTrials.gov: NCT03052127)⁶⁵⁻⁶⁶. Estos nuevos estudios parecen prometedores para controlar el tumor con el menor daño posible.

Discusión

El melanoma uveal (MU) es el tumor maligno primario intraocular más frecuente. La mayoría de estos tumores se desarrollan en la coroides en un 85-90%.

Los estudios epidemiológicos confirman su incidencia que varía entre un 5.1-8.1 por millón de habitantes¹⁻³. En las últimas décadas sus tasas de incidencia se han mantenido estables y las diferencias existentes entre las series se debe principalmente a sus criterios de inclusión. A pesar de los avances terapéuticos, la sobrevida de pacientes con MU no se ha modificado en las últimas décadas. El MU tiene una alta tendencia a metastatizar, lo que resulta en una tasa de mortalidad alta¹³.

Como se ha expresado en esta revisión, debido a su agresividad se realizaron varios estudios demográficos y clínicos intentando comprender las características de estos tumores, para de esta forma poder prevenir, diagnosticar a tiempo e implementar un tratamiento oportuno. Los estudios genéticos van cobrando cada vez más importancia en la busca de predictores de metástasis²¹⁻²⁶, pero su desventaja es el acceso de los pacientes a realizar tales pruebas y establecer grupos de estratificación que realmente se beneficien de ellas.

Del punto de vista clínico, las manifestaciones clínicas del MC dependerán de la localización y del tamaño del tumor. Al momento del diagnóstico, hasta un 30% puede estar asintomático, de ahí que la exploración oftalmológica adquiere mucha relevancia²⁹.

La diferencia entre un melanoma corioideo pequeño y un nevus puede ser desafiante, ya que este es el principal diagnóstico diferencial. Es por ello que resulta de utilidad usar la nomenclatura "TFSOM-DIM" por su valor predictivo de melanoma⁴⁷. Si bien creemos que es muy útil, pueden existir diferencias por valoración clínica interpersonal y depende del acceso imagenológico de cada centro. De todos los hallazgos clínicos descritos en la literatura, el grosor es el factor clínico más importante para predecir metástasis.

En cuanto a los métodos diagnósticos, la literatura concuerda que el examen clínico en manos de un oftalmólogo experimentado y la ecotomografía son vitales para el diagnóstico, además de

reservar los otros como métodos complementarios y para evaluar el diagnóstico diferencial. A pesar de ellos, se recomienda un abordaje multidisciplinario si se tiene acceso a otros exámenes de imágenes.

El tratamiento del MC, como se ha expuesto en esta revisión, es complejo y depende de varios factores: el tamaño del tumor es uno de los más importantes para determinar el tipo de tratamiento. Los tratamientos disponibles se pueden dividir en ablativos y mutilantes. De los ablativos, la braquiterapia en placa es actualmente el más usado para el MC, prefiriéndose en caso de tumores pequeños a medianos. La radiación externa es otro tratamiento ablativo que se usa como alternativa a la braquiterapia con resultados similares pero con algunos efectos secundarios añadidos como catarata, problemas de superficie, madarosis o hasta quemaduras palpebrales⁵⁸.

Sobre los tratamientos mutilantes, la enucleación sigue siendo relevante aunque su uso ha quedado relegado a tumores muy grandes que no pueden radiarse o resecarse. No existe consenso en la literatura sobre el límite de cuándo indicarla pero sí se ha estudiado que la satisfacción de los pacientes es mayor en terapias que preservan el ojo, por lo que se recomienda hacer un esfuerzo por conservar el órgano⁶². Dentro de los nuevos tratamientos, la endorrección quirúrgica ha demostrado ventajas sobre la enucleación y la braquiterapia en el tratamiento de MC pequeños y medianos, además de preservar la visión con buenos resultados cosméticos y sin las complicaciones a largo plazo de los otros tratamientos⁶³⁻⁶⁴.

Independiente de los distintos tipos de tratamiento que existen, las recomendaciones son personalizar cada terapia, evaluar con el paciente y con un equipo multidisciplinario las ventajas y desventajas de cada una, teniendo en consideración las expectativas del paciente y el equipo de trabajo como el acceso a cada uno.

Conclusiones

A pesar de ser un padecimiento infrecuente, conocer el melanoma coroideo es de suma importancia para el médico oftalmólogo, pues esa neo-

plasia puede llegar a costar la vida del paciente. A pesar de los avances significativos en el tratamiento no hemos sido capaces de disminuir la mortalidad de este cáncer por encima de los resultados obtenidos con la enucleación. Los avances apenas nos han permitido conservar el órgano y en algunos casos, la función.

Los factores de riesgo clínicos no son suficientes para predecir el comportamiento de esta tumoración, por lo que su análisis genético es clave para determinar con más precisión el riesgo de padecer metástasis. Sin embargo, actualmente no existe tratamiento exitoso para tratar la enfermedad diseminada.

Por ahora, la mejor opción que tiene un paciente es el diagnóstico oportuno y tratamiento temprano de la lesión. Lo ideal es que esto suceda antes de que el tumor haya enviado células a otros órganos. La tendencia actual es tratar la enfermedad conservando el globo siempre que sea posible, ya que no hay un beneficio de la enucleación en cuanto a incidencia de metástasis. Es de suma importancia realizar un abordaje multidisciplinario de estos pacientes, valorando la extensión de la enfermedad y la viabilidad del tratamiento. Se recomienda que un especialista en oncología ocular lleve estos casos ya que requieren de atenciones particulares y de un equipo con el cual el oftalmólogo en general no suele estar familiarizado.

Referencias

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer* 1998; 83: 1664-1678.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881-1885.
3. McLaughlin, CC, Wu XC, Jemal A *et al.* Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005; 103, 1000-1007.
4. Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 75-84, viii.

5. Scotto J, Fraumeni JF Jr, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst* 1976; 56: 489-491.
6. Hu DN, Yu GP, McCormick SA *et al.* Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 612-617.
7. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1129-1131.
8. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H *et al.* Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347: 1222-1225.
9. Weis E, Shah CP, Lajous M *et al.* The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 54-60.
10. Singh AD, De Potter P, Fijal BA *et al.* Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998; 105: 195-198.
11. Gue'nel P, Laforest L, Cyr D, Févotte J, Sabroë S, Dufour C *et al.* Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 451-459.
12. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH. Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology* 1996; 7: 55-61.
13. Donoso LA, Folberg R, Naidu R *et al.* Metastatic uveal melanoma: hepatic metastasis identified by hybridoma-secreted monoclonal antibody Mab8-1H. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 799-801.
14. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ *et al.* Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1639-1643.
15. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4651-4659.
16. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1894-1899.
17. Shields CL, Furuta M, Thangappan A *et al.* Metastasis of Uveal Melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 989-998.
18. Shields JA, Shields CL. Uveal melanoma tumors. En: Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH (eds.). Prognostic factors in cancer. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss, 2006, p. 269-272.
19. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982; 13: 123-132.
20. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA *et al.* 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.
21. Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG *et al.* Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology* 2011; 118: 396-401.
22. Häusler T, Stang A, Anastassiou G *et al.* Loss of heterozygosity of 1p in uveal melanomas with monosomy 3. *Int J Cancer* 2005; 116: 909-913.
23. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25: 171-181.
24. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA *et al.* Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosom Cancer* 1997; 19: 22-28.
25. Seider MI, Mruthyunjaya P. Molecular prognostics for uveal melanoma. *Retina* 2018; 38: 211-219.
26. 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: 427-440.
27. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Curr Eye Res* 2017; 42: 1085-1093.

28. Shields CL, Manalac J, Das C *et al.* Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 177-185.
29. Shields CL, Cater J, Shields JA *et al.* Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 360-364.
30. Shields CL, Shields JA, De Potter P *et al.* Diffuse choroidal melanoma: clinical features predictive of metastasis. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 956-963.
31. Shields CL, Kaliki S, Furuta M *et al.* Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8033 cases. *Retina* 2012; 32: 1363-1372.
32. Shields JA, Rodrigues MM, Sarin LK *et al.* Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81: 871-881.
33. Shields CL, Lim LA, Dalvin LA, Shields JA. Small choroidal melanoma: detection with multimodal imaging and management with plaque radiotherapy or AU-011 nanoparticle therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2019, 30: 206-214.
34. Seider MI, Damato BE. Imaging the intraocular tumor. *Expert Rev Ophthalmol* 2014; 9: 387-399.
35. Medina CA, Singh AD. Imaging of intraocular tumors: proper imaging studies can be the key to diagnosis. *Retinal Physician* 2014; 11: 19-25.
36. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol* 2015; 33: 183-196.
37. Marín Aguilera B, Moreno Anaya P, García Raya PS. Utilidad de la ecografía en el melanoma coroideo: revisión de 200 casos [poster electrónico]. En: *Electronic Presentation Online System*. Viena: European Society of Radiology, 2012. Disponible en: DOI: 10.1594/seram2012/S-1493.
38. Char DH, Stone RD, Irvine AR *et al.* Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 223-230.
39. Guyer DR, Yannuzzi LA, Krupsky S *et al.* Digital indocyanine-green videoangiography of intraocular tumors. *Semin Ophthalmol* 1993; 8: 224-229.
40. Amselem L, Pulido JS, Gunduz K *et al.* Changes in fundus autofluorescence of choroidal melanomas following treatment. *Eye (Lond)* 2009; 23: 428-434.
41. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 850-856.
42. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). Accuracy of diagnosis of choroidal melanoma in COMS. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990; 180: 1268-1270.
43. Taylor TD, Gupta D, Dalley RW *et al.* Orbital neoplasms in adults: clinical, radiologic, and pathologic review. *Radiographics* 2013; 33: 1739-1758.
44. Papastefanou VP, Islam S, Szyszko T *et al.* Metabolic activity of primary uveal melanoma on PET/CT scan and its relationship with monosomy 3 and other prognostic factors. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1659-1665.
45. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). Accuracy of diagnosis of choroidal melanoma in COMS. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990; 180: 1268-1273.
46. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, Shields CL. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract. The 2006 Taylor Smith Lecture. *Retina* 2005; 25: 767-771.
47. Shields CL, Lim LA, Dalvin LA, Shields JA. Small choroidal melanoma: detection with multimodal imaging and management with plaque radiotherapy or AU-011 nanoparticle therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2019, 30: 206-214.
48. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit: a clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 276-286.
49. Shields JA, Font RL. Melanocytoma of the choroid clinically simulating a malignant melanoma. *Arch Ophthalmol* 1972; 87: 396-400.
50. PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Intraocular (uveal) melanoma treatment* [en línea]. Bethesda: National Cancer Institute (US), 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65836/>

51. Shields JA, Glazer LC, Mieler WF *et al.* Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 647-655.
52. 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.
53. Diener-West M, Earle JD, Fine SL *et al.* The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. III: Initial mortality findings. COMS report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2011; 119: 969-982.
54. Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumatell C *et al.* Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 334-342.
55. McCauley Cutsinger S, Forsman R, Corner S, Deufel CL. Experimental validation of a new COMS-like 24 mm eye plaque for the treatment of large ocular melanoma tumors. *Brachytherapy* 2019; 18: 890-897.
56. McCannel TA. Post-brachytherapy tumor endoresection for treatment of toxic maculopathy in choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2013; 27: 984-988.
57. Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A *et al.* Visual outcome and millimeter incremental risk of metastasis in 1780 patients with small choroidal melanoma managed by plaque radiotherapy. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1325-1333.
58. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH *et al.* Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. *Radiat Oncol* 2018; 13: 140.
59. Schönfeld S, Cordini D, Riechardt AI *et al.* Proton beam therapy leads to excellent local control rates in choroidal melanoma in the intermediate fundus zone. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 1184-1191.
60. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH *et al.* Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. *Radiat Oncol* 2018; 13: 140.
61. Reynolds MM, Arnett AL, Parney IF *et al.* Gamma knife radiosurgery for the treatment of uveal melanoma and uveal metastases. *Int J Retina Vitreous* 2017; 3: 17.
62. Damato B, Hope-Stone L, Cooper B *et al.* Patient-reported outcomes and quality of life after treatment of choroidal melanoma: a comparison of enucleation versus radiotherapy in 1596 patients. *Am J Ophthalmol* 2018; 193: 230-251.
63. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 213-218.
64. Vidoris AAC, Maia A, Lowen M *et al.* Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma. *Int J Retin Vitro* 2017; 3: 42.
65. Aura Biosciences. *Study in subjects with small primary choroidal melanoma* [en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine, 2017 (updated Jan. 2020) (Clinical trials NCT 03052127). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052127>
66. Kines RC, Varsavsky I, Choudhary S *et al.* An infrared dye-conjugated virus-like particle for the treatment of primary uveal melanoma. *Mol Cancer Ther* 2017; 17: 565-574.