

11234  
2 ej 26



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

REVISION DE LOS ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS  
DE LOS ULTIMOS 25 AÑOS EN LA ASOCIACION PARA  
EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO.

*Vob*  
*Ingeniero*  
*16 abril 82*

# T E S I S

Que para obtener el  
POSTGRADO EN OFTALMOLOGIA

presenta el

**DR. ENRIQUE RAMIREZ CORONA**

*1. Ceguera*



FALLA DE ORIGEN

*Vob*  
*Ramirez*

1982



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E ,

	Pág.
I.- INTRODUCCION - - - - -	1
II.- MELANOMA DEL TRACTO UVEAL	
1.- Revisión histórica - - - - -	4
2.- Clasificación - - - - -	9
3.- Epidemiología - - - - -	13
4.- Cuadro clínico - - - - -	15
5.- Diagnóstico - - - - -	22
6.- Diagnóstico diferencial - - -	33
7.- Tratamiento - - - - -	46
8.- Pronóstico - - - - -	56
9.- Melanoma del iris - - - - -	59
III.- MATERIAL Y METODO - - - - -	64
IV.- RESULTADOS - - - - -	65
V.- DISCUSION - - - - -	76
VI.- CONCLUSIONES - - - - -	80
VII.- BIBLIOGRAFIA - - - - -	82

## INTRODUCCION

Los melanocitos del tracto uveal, coroides, cuerpo ciliar e iris, al igual que los que se encuentran en la piel y mucosas de todo el organismo humano, tienen un desarrollo embriológico tardío. Su pigmento empieza a observarse, cuando muy pronto, dentro del quinto mes de vida fetal, mismo que continuará produciendo durante toda su vida. El estroma celular de los melanocitos, cuando es sometido a la acción de la tirosinasa, en reacciones histoquímicas, puede producir pigmento melánico; ésto nos habla de su potencial actividad celular, capaz de producir neoplasias. Por otra parte, los epitelios pigmentados de la retina, cuerpo ciliar e iris tienen un desarrollo embriológico temprano y su pigmento lo han producido antes de la quinta semana de desarrollo embriológico, mismo que ya no producirán después, son tirosina negativos y muy rara vez producen neoplasias.

El melanoma del tracto uveal es el tumor maligno in--

traocular que en nuestro medio ocupa el segundo lugar en frecuencia después del retinoblastoma. Su historia natural, como la de todas las neoplasias malignas, irremediablemente termina en defunción, siendo en este caso por metástasis. Su comportamiento es diferente a los melanomas del resto del organismo en vista de que es de aparición relativamente tardía y su diseminación es por vía hematógena, mientras que en los otros melanomas lo es por vía linfática. Durante más de un siglo su tratamiento ha sido la enucleación acompañada o no de inmunoterapia y/o de radioterapia o quimioterapia, pero en recientes años la terapéutica quirúrgica ha tratado de modificarse en base a los estudios del Dr. Zimmerman y de otros autores que demuestran que la letalidad por metástasis en los primeros años después de la enucleación aumenta en relación a la letalidad del curso natural de la enfermedad.

En el presente trabajo se reportan los resultados de los estudios de 86 piezas operatorias con diagnóstico de melanoma del tracto uveal, que en los últimos 25 años se han realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Se recibieron para su estudio 80 ojos, 3 órbitas y 3 biopsias, las cuales procedían de varias Instituciones de salud y de diversos cirujanos. Los resultados serán discutidos en base-

a datos clínicos de los pacientes, incidencia, tamaño del tu  
mor, su situación, tipo celular, pigmentación, extensión ex-  
traocular, entre otros. La sobrevida únicamente fué posible-  
seguirse en ocho casos. Asimismo, se hace una revisión de -  
los métodos de diagnóstico usados actualmente y de los concepto  
s recientes referentes a su tratamiento.

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
REVISION HISTORICA.

La historia del melanoma, se conoce desde hace más de 150 años, siendo la primera discusión la de Laennec (1819) quien llamó melanosis a estos crecimientos pigmentados. Su naturaleza maligna fué subrayada por Lawrence (1845), mientras que Sichel (1851) distinguió sus variedades benigna y maligna. El tema fué puesto sobre bases firmes por Rudolph Virchow (1863) quien reveló el hecho, generalmente aceptado ahora, de que el criterio real de la naturaleza del tumor se establece en su estructura histológica íntima, mostrando que la presencia de pigmento fué relativamente no importante y dió a estos crecimientos su primera clasificación sistemática en melanoma benigno, melanosarcoma y melanocarcinoma. Casi inmediatamente después Von Grafe (1868) y Knapp confirmaron estos datos histológicos y dieron una clara y exacta explicación del curso clínico de estas neoplasias que pueden ser mo

aceptado por Brieto (1874), Fuchs (1882), Riecke (1891), Lagrange (1901), Coppez (1901), Ribbert (1904).<sup>(5)</sup>

Posteriormente se creyó, que los melanomas uveales tenían origen a partir del tejido de la retina. Lewis (1903) y Wieting y Hamdi (1907) puntualizaron que el pigmento migraba del epitelio pigmentario de la retina hacia la coroides. Esta teoría fué criticada en 4 puntos: Luna (1917, 1920) y Smith- (1925) mostraron in vitro que la célula pigmentada del tracto uveal difiere morfológicamente de la de la retina; Redsllob (1925) y Treacher Collins (1927) mencionaron que la membrana de Bruch era impermeable; Mann (1927) enfatizó el hecho de que el pigmento del epitelio pigmentario de la retina aparece antes de la quinta semana de desarrollo embriológico, mientras que el pigmento uveal se ve, cuando muy pronto, en el quinto mes de vida fetal e incluso en las capas externas de la coroides alejado del epitelio pigmentario de la retina; el argumento más fuerte en contra de la teoría retiniana es el hecho, demostrado por Miescher (1923), de que las células del estroma uveal son positivos a la DOPA-reacción, es decir, son capaces de producir melanina, mientras que las células pigmentadas de la retina no lo son. Algunos autores retornaron al punto de vista de que los melanomas uveales se deriva

dificadas ahora sólo en detalles esenciales (1). Von Hippel (1930-1936) publicó sus trabajos relacionando el pronóstico con el estadio de la enfermedad. Terry y Johns (1935) sugirieron el término melanoma maligno en lugar de sarcoma o melanosarcoma (5) y hoy día se acepta la nomenclatura de melanoma benigno o nevo y de melanoma maligno o simplemente melanoma. Callender (1931) y Callender y Wilder (1935-1939) - publicaron sus trabajos, aceptados ahora por la gran mayoría de autores, en los que detallaron el grado de malignidad del tumor en relación a su tipo celular y a su contenido en fibras argirófilas.

En relación a la histogénesis del tumor primero se creyó que los tejidos de la coroides tenían origen mesodérmico y este origen se le imputó al tumor. Virchow (1858-1859) observó que las células fusiformes, características de los sarcomas, se encontraban en los melanomas uveales y les dió el nombre de melanosarcomas; también encontró células estrelladas y redondas y debido a éstas últimas, les denominó melanocarcinomas, es decir, sugirió también origen epitelial. Knapp (1868) mencionó dos tipos de desarrollo, uno a partir de las del "tejido madre", células pigmentadas y el otro a partir de la migración de células de los vasos sanguíneos y linfáticos y se les dió el nombre de leucosarcomas, hecho -

ban de los melanocitos, sin embargo, otros como Knight (1924), Dawson (1925), Mawas (1925), Wagener y Wellbrock (1930) y -- Moutinho (1938) continuaron adheridos a la teoría retiniana. Lowestein (1949) mencionó que los "melanomas" del epitelio pigmentario diferían de los uveales en el tamaño de los gránulos de melanina, entre otras cosas.

La teoría neurogénica empezó a cobrar importancia en ba se a las investigaciones hechas por Masson (1926) sobre la histogénesis de nevos cutáneos, refiriendo que eran debidos a la proliferación de las células de Schwan y que, bajo ciertas circunstancias, estas células pueden producir melanina. Berger y Vaillancourt (1934) notaron que la mayoría de las células pigmentadas del ojo, tanto como las de la piel son de la naturaleza de las células de Schwan y que la melanogénesis puede tomar lugar bajo condiciones neoplásicas de las células de Schwan. Dvorak-Theobald (1937) mencionó que los tumores coroides se originaban de las células de Schwan de los nervios ciliares posteriores. Reese (1947, 1951) distinguió entre dos principales tipos de melanomas malignos, uno originado de las células de Schwan y otro de los "melanoblastos"; lo cual, comprobó posteriormente (1958) con cultivos celulares. Bartelmez y Blount (1954) demostraron células de las crestas neurales en las vesículas oculares de embriones.

Westerveld-Brandon (1952) incluso presumieron que las células neuroectodérmicas, pluripotenciales son capaces de diferenciarse en melanoblastos, células de Schwann, elementos de las leptomeninges y de la glía espinal y simpática, tanto como en células cromafines.

La teoría de un origen unitario de las crestas neurales de todas las células pigmentarias del cuerpo, excepto las células del epitelio pigmentario de la retina parece ser aceptada universalmente.

MELANOMA DEL TRACTO UVEAI  
CLASIFICACION

En los años treintas la clasificación de Callender Wilder fué establecida y ha sido reconocida y usada por los patólogos oculares de todo el mundo hasta nuestros días. Su -- viabilidad se debe al hecho de que sus bases puramente morfo -- lógicas son de gran importancia pronóstica. Fué publicada -- por Callender en 1931 y por Wilder en 1935. La clasificación se refiere a tres puntos: 1) al tipo celular, 2) al contenido en fibras argirófilas y 3) al contenido en pigmento.

1) TIPO CELULAR: está basado principalmente en la división -- clásica de células fusiformes y redondas. Se incluyen seis tipos:

FUSIFORME A: células fusiformes con núcleo pequeño y - - oval y nucleolo mal definido o indistinguible. Frecuentemente se ve una línea de cro-



**Fig No. 1** Corte histológico de un melanoma tipo celular fusiforme A. (Dpto. Anatomía Patológica de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, APEC).

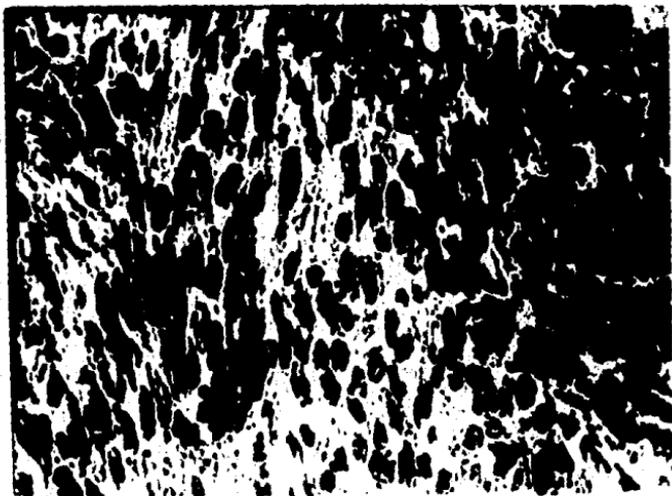


Fig No. 2 Detalle histológico de un melanoma con tipo celular fusiforme B. Obsérvense los nucleolos prominentes. (Departamenro de Anatomía Patológica de la A.P.E.C.).

matina nuclear que se extiende a través del -- centro del núcleo en su longitud axial.

**FUSIFORME B:** células fusiformes con núcleo oval, grande y - con nucleolo prominente.

**FASCICULAR:** está basado más bien en la disposición que en el tipo celular. Se puede describir como células fusiformes B dispuestas en bandas o en empalizadas, a menudo alrededor de los vasos san guíneos.

**EPITELIODE:** células redondas o poligonales, usualmente gran des, pero con considerable pleomorfismo. El -- núcleo es grande y redondo, con un nucleolo -- prominente. El citoplasma es abundante, homogéneo y acidófilo. Las mitosis son más frecuentes en este tipo celular que en los otros.

**MIXTO:** es el más común tipo de melanoma de cuerpo ciliar y coroides. Se caracteriza por una combinación de células fusiformes y epiteliodes en diferentes mezclas.

**NECROTICO:** tumores demasiado necróticos para ser clasificados exactamente.

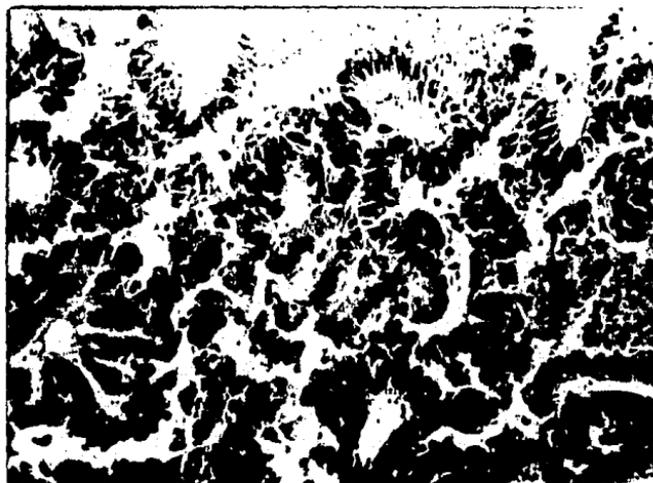


Fig No.3 Detalle histológico de un melanoma tipo celular fusiforme y con disposición fascicular (Dpto. de Anatomía Patológica de la A.P.E.C.).

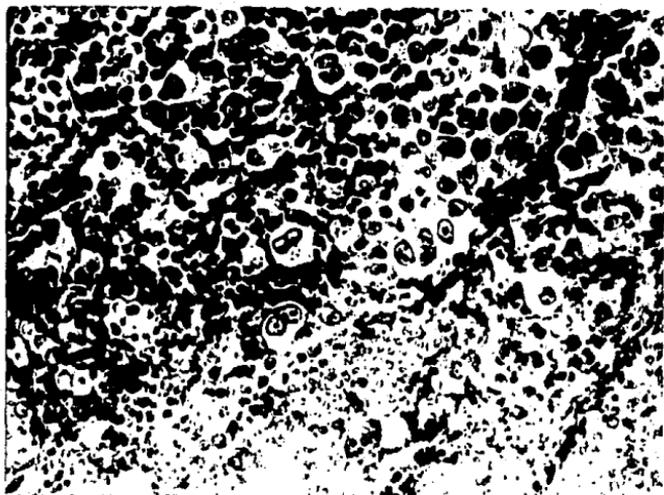


Fig No. 4 Corte histológico de un melanoma con tipo celular epitelióide. Obsérvese el aspecto celular redondeado y la gran cantidad de mitosis (Dpto. de Anátomía Patológica de la A.P.E.C.)

Estos tipos celulares incrementan en malignidad en el orden establecido, excepto el necrótico.

2) CONTENIDO EN FIBRAS ARGIROFILAS: Ésta clasificación está basada en el relativo contenido de fibras argirófilas que se encuentran en el estroma del tumor. Su malignidad se incrementa en el siguiente orden:

**DENSO:** tumores con fibras en todas las áreas, formando una red que rodea las células tumorales individuales.

**ABUNDANTE:** tumores en los que predomina el contenido de fibras, es decir, excede al 50%.

**MODERADO:** tumores que contienen igualmente grandes áreas con y sin fibras, es decir, aproximadamente 50%.

**DISCRETO:** tumores en los que predominan las áreas libres de fibras y su contenido es menor del 50%.

**AUSENTE:** tumores sin fibras o solamente un pequeño número en el estroma interlobular (no rodeando a las células individuales).

- 3) CONTENIDO EN PIGMENTO: está estimada a groso modo en ligero, moderado, abundante y denso, con incremento en la malignidad en este orden.

Existen algunos autores italianos otros franceses que critican los criterios de clasificación mencionados, pero no han logrado mejorarlos. Zimmerman redujo la clasificación -- del tipo celular en tres: fusiforme (A, B, y fascicular), mixto (incluye al necrótico) y epiteliode.

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
EPIDEMIOLOGIA.

INCIDENCIA.

La incidencia general muestra que es una enfermedad no frecuente. Davenport (1927) reportó una frecuencia de 200 a 600 por 1 millón de habitantes, <sup>(1,3,6)</sup> mientras que la mayoría de autores encuentran que varía de 4.9 a 7.5 por millón (Dorn and Cutler, 1939; Jensen, 1963; Ganley and Comstock, -1973; Cutler and Young, 1975; Shammans and Watzke, 1977).<sup>(6)</sup> Es el tumor maligno intraocular más frecuente en los países de raza blanca y más aún en los nórdicos: su relación es de 175:1 entre caucásicos y no caucásicos <sup>(2)</sup>; en nuestro medio ocupa el segundo lugar después del retinoblastoma en proporción de 2:1 (Gómez Leal). La edad promedio es de la quinta a la séptima década de la vida, <sup>(1-6)</sup> si bien existe un caso reportado en la literatura en un niño de 3 años de edad. <sup>(7)</sup> La diferencia en sexo no es significativa, sin embargo, la-

mayoría de los autores encuentra ligera predominancia en mujeres.

Jensen (1963)<sup>(5)</sup> reporta que el estado civil, herencia, ocupación, la exposición a radiaciones, trauma, enfermedades generales previas no tuvieron una relación importante en la incidencia del melanoma; sin embargo, encontró predominancia en pacientes con iris claros y, dado que el color del iris y el color del pelo tienen herencia diferente no encontró relación entre este dato y la enfermedad. Reporta 5 casos de nevos que los observó durante 10 años y no se malignizaron; sin embargo Reese<sup>(9)</sup> observó otros que sí se malignizaron y que, además, la inflamación juega un papel importante para inducir el crecimiento de un nevo. Kline<sup>(11)</sup> reportó un caso de panofalmitis secundaria a trauma en un paciente que tenía melanoma.

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
CUADRO CLINICO.

Siguiendo las enseñanzas de Knapp (1868), la evolución clínica de los melanomas sigue cuatro estadios: 1) Asintomático, 2) signos inflamatorios que se acompañan de glaucoma, 3) extensión extraocular y 4) metástasis.

La crítica de esta división en estadios es, particularmente, en contra de las delimitaciones del segundo y tercer período, especialmente cuando la división se usa como una base para especulaciones diagnósticas. Un tumor puede parecer clínicamente estar en el segundo período, cuando realmente ha alcanzado el tercero. Este fenómeno puede verse en tumores con localización posterior con un grado de extensión extraescleral tal, que no ha producido proptosis aún.<sup>(5)</sup> Por otra parte, el tumor puede producir metástasis en cualquier estadio, algunas veces desde el primero y muy frecuen

temente, desde luego, antes del tercero.<sup>(1)</sup>

Los datos clínicos, por lo tanto, dependerán del sitio ocupado por el tumor, su tamaño, su extensión, las estructuras oculares que incluya, si es único o múltiple.

Con respecto a la parte afectada del ojo, la gran mayoría ocupa la coroides: Fuchs (1882), 85% en coroides, 9% -- cuerpo ciliar y 6% iris; Martin-Johns (1946) 92%, 6% y 2%; Reese (1951) 83%, 9% y 8%; Jensen (1963) 93%, 4% y 3%; Gómez Leal (1981) 90%, 10% y 0%, respectivamente.

#### SINTOMAS

En su reporte de 305 casos de melanomas Jensen (1963) resume la sintomatología de los pacientes, de la manera siguiente:

	Síntomas iniciales		Síntomas que mo- tivaron la consulta	
	número	%	número	%
Trastornos visuales	193	67	127	44
dolor, irritación	17	6	70	24
Sombra, "mancha negra"	61	21	68	24
"Ojo rojo"	5	2	7	2
Tumor visible, "mancha café"	4	1	3	1

(Continúa)

	Síntomas iniciales		Síntomas que mo- tivaron la consulta	
	número	%	número	%
"Algo mal en el ojo"	-	-	3	1
Hallazgo accidental	9	3	9	3
Otros síntomas	-	-	4	1
T o t a l	289	100	291	100
No declarados	<u>6</u>		<u>4</u>	
	295		295	

El grupo de trastornos visuales comprende: pérdida de la visión, dificultad para ver, disminución de la agudeza visual, agudeza visual reducida, "neblina por delante del ojo", "estorbos visuales". La pérdida de la agudeza visual como -- síntoma inicial y como motivo de la consulta fué 3 y 3% respectivamente, mientras las metamorfopsias, fosfenos, fotopsias y micropsias constituyeron el 4 y 3% respectivamente -- del total. Visión borrosa el 7 y 3% del total de casos. Los trastornos visuales son síntomas tempranos de tumores que se originan en el polo posterior. Los casos con "tumor visible" y "mancha café" fueron aquellos en los que el tumor se vió directamente por la pupila o, por invasión, se había manifes

tado como una mancha café en el iris o en la esclera. En la serie de 359 casos reportados por Raivio (1977)<sup>(4)</sup> los síntomas están en estrecha correlación con los reportados por Jensen. Sin embargo, en el período de duración de los síntomas previos a la consulta el 28% de los pacientes tenían más de un año en la serie de Jensen y el 20% en la de Raivio.

## SIGNOS (JENSEN 1963)

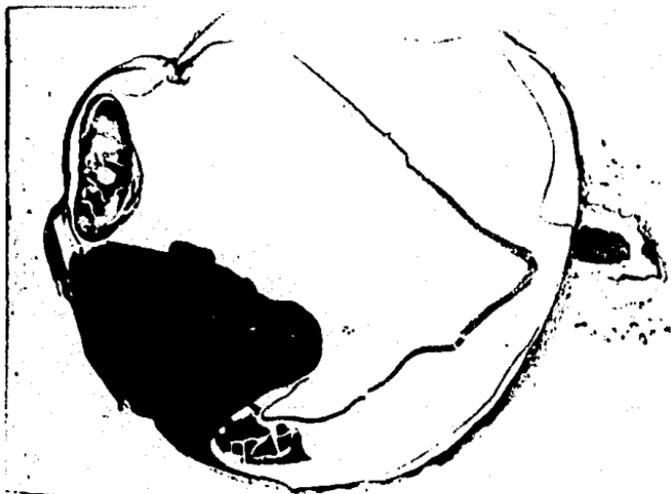
	número	%	número de casos	no consignados
Posición anormal .....	24	8	290	5
Incl. protrusión ... 8				
Congestión .....	66	23	290	5
Incl. congest.de conj. 19				
Vasos local. dilat.... 15				
Reacción inflamát.uveal	44	15	290	5
Pupilas asimétricas .....	45	16	290	5
Tumor visible o desp. de retina	34	12	290	5
Opacidades densas en los medios de refracción ...	61	21	290	5
Incl. edema corneal ....32				
Catarata densa .....	10			
Defectos de campo visual	134	64		
No defectos en campo visual	5	2		
Campo visual imposible de examinar	71	34	210	85

(Continúa)	número	%	número de casos	no con signados
Sombra con transiluminación .....	217	90		
No sombra con transilum.	20	8		
Hemorragias .....	27	9	291	4
Pigmentación de la superficie .....	32	11	291	4
Ojo compañero normal ....	260	93		
Ojo compañero no normal .	19	17		
Cambios generales .....	23	8	295	5

Los casos comprendidos en posición anormal incluyen des- plazamiento y proptosis. Se encontró estrabismo divergente en 15 casos, todos con percepción de luz únicamente.

De los ojos congestivos, 51 de 66 eran glaucomatosos. De los 19 con congestión conjuntival, 5 se describieron con cabeza de medusa. En 14 de los 15 ojos con dilatación vascular local, el tumor se encontró localizado en el sitio correspondiente a la dilatación y 8 de éstos fueron en cuerpo ciliar. Los 5 ojos con cabeza de medusa albergaban el tumor por detrás del ecuador.

29 de los 44 ojos con signos inflamatorios tenían glaucoma, 24 tenían necrosis. En 30 casos la historia fué de más de un año de duración.



**Fig No. 5 Aspecto macroscópico de un melanoma que incluye coroides cuerpo ciliar e iris (Dpto. de Anatomía Patológica de la A.P.E.C.). La retina está desprendida en la parte inferior por exudado y en la parte superior por artificio de técnica.**

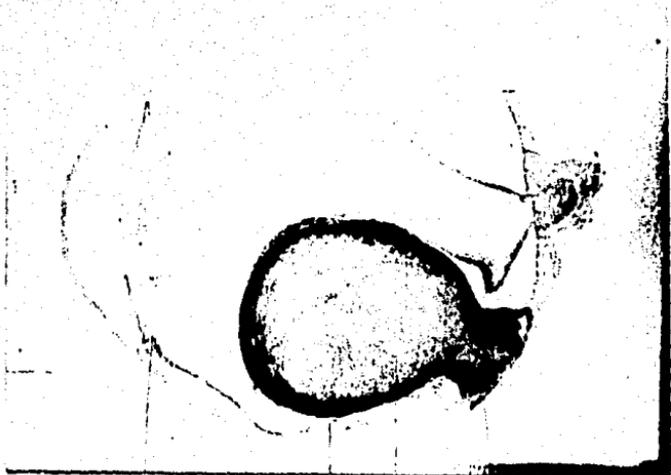


Fig No. 6 Aspecto macroscópico de un melanoma de coroides. En la porción inferior la retina está desprendida por exudado subretiniano y en la porción superior por un artificio en la tectina (Dpto de Anatomía Patológica de la A.P.E.C.).

Siete tumores fueron visibles directamente, habiendo in vadido la esclera, otros 7 en el ángulo de la cámara anterior, mientras que otros 8 causaron abultamiento del iris.

Hemorragias menores sobre el tumor se vieron en 15 ojos, mientras que más grandes, más difusas e irregulares se observaron en 4 casos: hemorragias marginales en 3 casos.

Respecto al ojo congénere, 5 presentaron catarata, en el resto (14) presentaron defectos de refracción como máculas corneales, glaucoma o cambios degenerativos en el fondo.

Respecto a la agudeza visual:

52	19%	no percibían luz
34	12%	percibían luz
87	32%	con A.V. = 6 menor de 6/60
75	27%	con A.V. entre 6/60 y 6/12
28	10%	con A.V. mayor de 6/12
<u>276</u>	<u>100</u>	
19		no consignados
<u>295</u>		

Con respecto a la tensión ocular, 10% mostraron hipotonía, 54% con tensión normal y 36% con glaucoma.

El 19% de los ojos eran ciegos, estos datos están de acuerdo con los de Zimmerman 1973 y Raivio 1977.

La frecuencia y el porcentaje en pacientes con hipertensión ocular y signos de inflamación fué muy semejante entre las series de Jensen y las de Raivio. (4,5)

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
DIAGNOSTICO

El diagnóstico del melanoma uveal debe ser extremada -- mente cuidadoso dado que un error, por una parte conduce a -- la extirpación innecesaria del ojo y, por la otra, se atenta contra la vida del paciente. Jensen (1963) reporta que en el 22% de 389 ojos enucleados con diagnóstico de melanoma no se encontró tal tumor en el estudio histopatológico; Ferry --- (1964) reporta el 20%. Por otro lado, Duke-Elder (1966) anota que el 10% de ojos removidos con otros diagnósticos como glaucoma absoluto, atrofia ocular se ha encontrado con sorpresa en el estudio histopatológico que son melanomas.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se hace oftalmoscópicamente. Los que dan manifestaciones más tempranas -- son los melanomas del iris y del cuerpo ciliar. En los melanomas del iris los vasos vecinos al tumor se encuentran dilatados (Handmann 1922).

### MANIFESTACIONES SUBJETIVAS:

Cuando el melanoma se origina en la coroides adyacente a la región macular el enfermo puede acusar 1) Escotoma relativo o absoluto, 2) Macropsias debidas a ligera separación de la retina, 3) Metamorfopsias, 4) Hipermetropía adquirida. Cuando la lesión está alejada de la mácula, no hay evidencia del tumor hasta que ocurra un defecto apreciable en los campos visuales bien a causa del tamaño del tumor o por desprendimiento retiniano seroso.

Puede haber dolor secundario a glaucoma o muy rara vez por involucramiento de los nervios ciliares, también por inflamación ocular debida a necrosis, la cual puede estar acompañada de hiperhemia (iridociclitis, endoftalmitis, escleritis).

### MANIFESTACIONES OBJETIVAS:

1.- Color de la lesión. A la oftalmoscopia revela característicamente un color pardo a gris pizarra, más oscuro que el de un desprendimiento. Cuando no hay o hay poco pigmento o cuando la retina está desprendida sobre el sitio del

tumor, el color es menos obscuro. En ocasiones existe pigmentación naranja (lipofuscina) sobre la superficie del tumor. Esto se debe al pigmento que contienen células clumps el cual es liberado del epitelio pigmentario destruido o bien al pigmento similar que contienen las células del epitelio pigmentario de la retina (12-14). En el ojo normal el color de la coroides es ligeramente café y el del epitelio pigmentario de la retina es negro y cuando éste prolifera dá un color negro-azabache; las células pigmentadas de la coroides no proliferan. Por lo tanto, cualquier pigmentación adquirida de naturaleza no neoplásica debe originarse del epitelio pigmentario y, dado que una pigmentación café claro no puede venir de un proceso reparativo o proliferativo de los melanocitos, debe ser el resultado de una neoplasia originada de estas células.

2.- Forma de la lesión. En etapas iniciales existe un pequeño levantamiento del epitelio pigmentario, pero cuando el tumor ha roto la membrana de Bruch adquiere forma de hongo o en "botón de camisa".

3.- Desprendimiento sólido de la retina asociado a desprendimiento seroso. Excepto cuando la retina está desprendida sobre el sitio del tumor, la lesión tiene una apariencia



FIG No. 7 Aspecto clínico de un melanoma de coroides en un paciente de 38 años de edad (Dpto de fotografía de la A.P.E.C.).

sólida y globular, no trémula y con pocos pliegues y arrugas. Puede haber desprendimientos serosos secundarios, que son ondulados o rugosos, trémulos y translúcidos, claros a rojizos; su asociación con inflamación sustenta la presencia de melanoma.

4.- Patrón vascular anormal. En un 20% de los melanomas coroides, sobre su superficie, hay amplios conductos vasculares de naturaleza y patrón diferentes a los de la coroides y de la retina. Estos vasos sinuosos probablemente representan venas varicosas de congestión pasiva debida a constricción que de la porción del tumor que se ha extendido a través de la lámina vítrea elástica.<sup>(9)</sup> Esta explicación la ha dado Zimmerman para explicar las hemorragias vítreas ocasionales que crece a través de la lámina vitrea. El tumor puede suplir se de vasos retinianos y, de este modo, los vasos que cursan desde la pupila al tumor están dilatados. Esta situación puede de simular una angiomatosis retiniana.

5.- Vasos episclerales dilatados. En aproximadamente un tercio de los casos los vasos episclerales que corresponden al sitio del melanoma están dilatados. Se infiere que dichos vasos son nutrientes, pero pueden ser evidencia, en pocos casos, de escleritis media secundaria a necrosis del tumor.

6.- Estrías retinianas. La tienda de la retina en la que se producen estrías radiadas, concéntricas a la base del tumor se presenta en un tercio de los casos.

7.- Papel de la inflamación. La inflamación secundaria a la necrosis de un tumor puede enmascarar el cuadro clínico. Reese considera que es también posible que un proceso inflamatorio en la coroides puede estimular a crecer a una lesión benigna o, incluso inducir el crecimiento de una lesión maligna (9), mientras que Jensen niega este hecho.<sup>(5)</sup>

8.- Extensión extraocular. Aparece como una vascularizada masa negruzca en la esclera o como un pequeño nódulo escleral, el cual es perfectamente visible, a menos que el paciente presente una gran retracción palpebral.

9.- Asociado con nevos del iris. Cualquier melanoma de la uvea, no obstante su localización, puede acompañarse de nevos en cualquier parte de la uvea. Estos representan múltiples orígenes del tumor y el iris es su sitio más común --- (Reese, 1944; Wilder, 1948; Kirk y Petty, 1956). Cuando la lesión del iris se ve clínicamente, puede ser de ayuda diagnóstica. Jensen, sin embargo siguió 5 de 9 nevos durante 10 años y no observó malignización.<sup>(5)</sup>

10.- Otros cambios del iris. Handmann (1922) observó dilatación de los vasos del iris en el cuadrante que corresponde al sitio en el que se aloja el tumor. Phippsen (1891) observó una paresia del iris (dilatación lenta, aún con atropina) en el sector que corresponde al sitio donde se aloja el tumor.

11.- Melanoma yuxtapapilar. Los melanomas que crecen en la uvea adyacente a la papila caminan usando como puente a la lámina vítre "herniándose" a nivel de la papila y dan la impresión que se originan en este último sitio.

12.- Sédan (1934) ha notado anestesia de la córnea en el sector que corresponde al cuadrante en el que se aloja el tumor.

#### PRUEBAS.

1. Retroiluminación. Bien hecha esta prueba es de mucho valor diagnóstico. La fuente de luz se coloca transconjuntival (previa dilatación de la pupila) de manera que quede en el borde inferior de la tumoración; es importante manipular la cabeza del paciente y la luz hasta que los rayos reflejados alcancen el ojo del examinador. Si la lesión es un melanoma a) los rayos reflejados no lo penetran y su borde-

se ve como una zona opaca u obscura, b) los vasos retinianos que cursan sobre de ella aparecen fluorescentes (un efecto - nunca producido por lesiones que lo simulan).

2. Reposo en cama. Reese ha encontrado en pacientes -- con melanomas, acompañados de desprendimiento de retina que después del reposo en cama con oclusión binocular, durante - varios días, el líquido subretiniano se reabsorbe y la le -- sión se hace más conspicua,

3. Fluoroangiografía. Los melanomas coroideos con gran des vasos cerca de su superficie manifiestan una DOBLE CIRCULACION, la cual consiste en la visión simultánea de los vasos retinianos y tumorales en el sitio del tumor.<sup>(10)</sup> Este hallazgo es más conspicuo cuando el tumor sea menos pigmentado. Edwards y col.<sup>(11)</sup> observaron que estos vasos solamente se ven cuando el tumor tiene una elevación de por lo menos - 6 mm.

La mayoría de los casos muestra tardía tinción del tumor, presumiblemente por el escape de fluoresceína de los vasos coroideos normales y de los vasos que se localizan en el espesor de la tumoración. La fluorescencia óptima se facilita por degeneración y atrofia del epitelio pigmentario. En las-

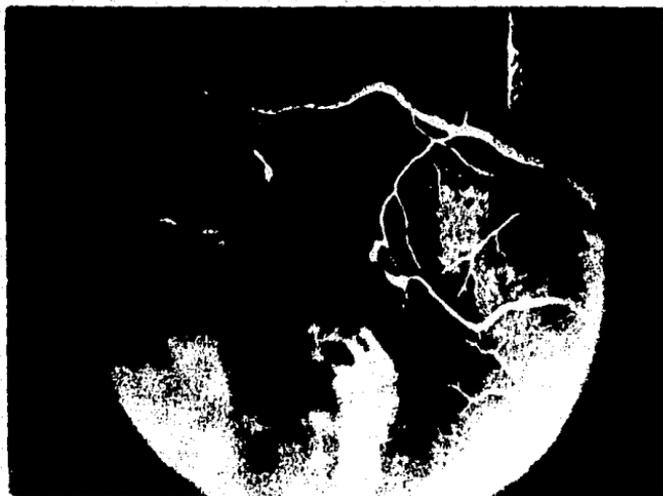
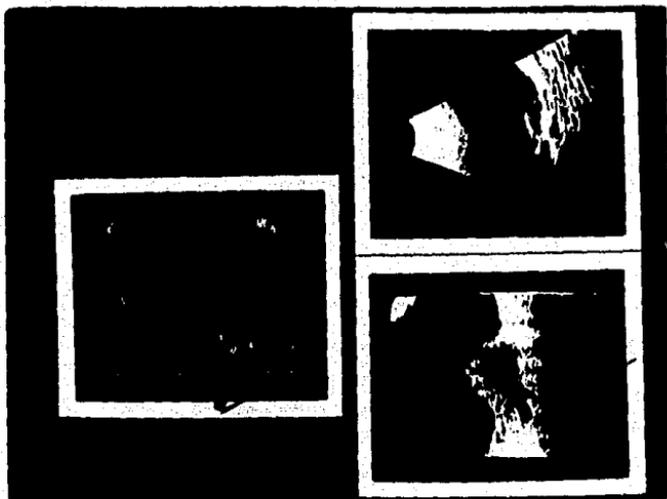


Fig No. 8 Aspecto fluoroangiográfico de un melano-  
noma de coroides en la fase venosa tardía. Obsérvese la  
circulación del tumor (vasos gruesos) y el escape del  
medio de contraste (Dpto de fotografía de la A.P.E.C.).

fases tardías algunos ojos muestran manchas punteadas hiperfluorescentes, las cuales son más aparentes en la periferia de la lesión. La presencia de lipofuscina en células clumps o en células del epitelio pigmentario causa hipofluorescencia, (12-14) similar a cualquier sustancia que acumule pigmento como la sangre o también exudados opacos.

4. Ultrasonografía. La mayoría de los melanomas se --- diagnostican oftalmoscópicamente. La importancia de la ecografía se sustenta en la evaluación de las estructuras más profundas, inalcanzables por otros medios. (15) La importancia de éste estudio es mayor cuando los medios no son transparentes; de ahí que pacientes en los que cuyo diagnóstico preliminar sea catarata, hemorragia vítrea y glaucoma de ángulo cerrado, entre otros, es obligado hacerles una ecografía.

Con el método combinado de A y B-Scan (con énfasis en un método estandarizado de A-Scan), los melanomas malignos de la coroides y el cuerpo ciliar se han diagnosticado en un 97%, Diamond y Ossing (1977). (15) El sello distintivo del melanoma es la baja o media reflectividad de las espigas que corresponden a la masa interna del tumor, combinada con la -



**Fig No. 9 Aspecto ecográfico de un melanoma de coroides. A la izquierda con A-Scan y a la derecha con B-Scan. La flecha de la izquierda señala ondas de baja reflectividad que son de la masa tumoral y que corresponde al "vacío" que señala la flecha de la derecha.(Cortesía del Dr Eduardo Moragrega A.).**

consistencia sólida (no movimientos de las espigas del tejido superficial durante la ecografía cinética) y su estructura regular. El B-Scan muestra la elevación de la masa en forma de domo de el tumor pedunculado asociado con un marcado ensombrecimiento evidenciado por el vacío acústico. En el A-Scan las espigas correspondientes a la masa del tumor son muy bajas o desaparecen. Más del 80% de los melanomas presentan, en adición, signos definidos de vascularidad evidenciados por movimientos espontáneos del ecograma. Mientras ninguno de estos criterios solos establecen el diagnóstico de melanoma, en combinación son patognomónicos para dicha lesión. Sin embargo, si la estructura del tumor es irregular o la lesión no es suficientemente grande, el diagnóstico ecográfico puede errarse. En una revisión de 200 casos a los que estos autores les efectuaron el método combinado tuvieron dos falsos negativos, los cuales se diagnosticaron como tumores metastásicos. Cuatro fueron falsos positivos, los que fueron diagnosticados como degeneración disciforme extensa, hemorragia en vítreo (2 casos) y panoftalmitis con destrucción de la esclera. Hodes<sup>(29)</sup> encuentra una efectividad de 95% con el A-Scan estandarizado.

5. Captación de  $P^{32}$ . Esta prueba puede hacerse trans-

conjuntival si el tumor se encuentra en el iris y cuerpo ciliar o transescleral para tumores que se localizan en la coroides. La vía transescleral implica un procedimiento quirúrgico en el que se incide la conjuntiva y la localización de la lesión se hace bajo oftalmoscopia indirecta, sitio en el que se colocará el indicador que captará las radiaciones beta emitidas por el fósforo radiactivo que ha sido captado por las células tumorales. El  $P^{32}$  se aplica por vía endovenosa y la lectura se hará de 1 a 48 horas siguientes a la inyección; se usará la región simétrica del ojo contralateral como control y la prueba será positiva cuando la captación es 30% mayor en el ojo con tumor en relación al ojo de control.

Es una prueba muy ampliamente usada y su certeza es de aproximadamente 95%, siendo un poco más frecuentes las falsas negativas que las falsas positivas (Thomas, 1952 y 1954; Turner, 1956; Carmichael y Leopold, 1960; Goldberg, 1961; Leopold, 1964; Shields, 1977).

El fósforo radiactivo emite partículas beta que viajan aproximadamente 4 mm. a través de los tejidos, por esta razón, las falsas negativas se pueden producir en tumores pequeños del iris por la interposición del humor acuoso, córnea

y estructuras del ángulo.<sup>(16)</sup> Las falsas negativas en la co  
roides también pueden explicarse en base al tamaño y a la lo  
calización del tumor. El resultado será positivo cuando el  
tumor sea de 1.5 mm. de elevación y 3 mm. de diámetro.<sup>(16,17)</sup>

En vista de que en los últimos años se ha tratado de mo  
dificar la elección de la enucleación tanto como su técnica-  
quirúrgica en base a que durante los 2 primeros años aumenta  
la letalidad postenucleación, esta técnica se antoja de muy-  
elevado riesgo para producir metástasis y, para comprobar o-  
descartar esto, deberá haber un estudio de seguimiento de pa  
cientes a los que se les haya efectuado la prueba, pero que-  
su tratamiento sea conservador, comparando su letalidad con-  
tra la de otro grupo en el que sí se haya efectuado enuclea-  
ción y contra los casos de letalidad de la historia natural-  
de la enfermedad.

### MELANOMA DEL TRACTO UVEAL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Uno de los problemas diagnósticos más difíciles en oftalmología es la diferenciación clínica del melanoma coroideo de ciertas lesiones que lo simulan aún, a pesar de estar transparentes los medios refractivos.<sup>(19,20,31)</sup> El uso de procedimientos diagnósticos auxiliares, tales como la angiografía, -ecografía y la prueba de captación de yodo radiactivo ayudan a aliviar algunas de éstas dificultades diagnósticas.<sup>(10-17, 21,22)</sup>

### DESPRENDIMIENTO REGMATOGENO DE RETINA (DRR)

El DRR fué la lesión que más condujo a enucleación como sospecha de melanoma en dos grandes series reportadas en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados-

Unidos de Norteamérica. (18-20) La experiencia reciente, sin embargo, que es ahora más raro para un DRR ser diagnosticado como melanoma. La situación opuesta, en la que un paciente con melanoma es referido para cirugía de desprendimiento, -- ocurre más frecuentemente, el diagnóstico se lleva a cabo y se evita dicha cirugía. (18,31)

Ciertas características oftalmoscópicas nos ayudan a diferenciar un melanoma de un DR.

a) La presencia de un desgarro en la retina, algunos autores lo han reportado en casos de melanoma (23,24) pero ---- Shields (18) no lo ha encontrado con asociación frecuente, refiriendo que un desgarro que puede presentarse en un ojo por lo demás normal puede asociarse con un melanoma, pero no es éste la causa del desgarro.

b) Superficie de la retina. En el DRR es de apariencia rugosa y la superficie de la coroides se puede ver a través del líquido subretiniano. En el caso de melanoma la superficie de la retina es lisa y no puede observarse el patrón normal de la coroides en el área del tumor.

c) El líquido subretiniano fluctúa más con los cambios de posición de la cabeza cuando el DR es producido a causa de un melanoma.

d) En la fluoroangiografía de un DR temprano puede verse una ligera hipofluorescencia por la presencia de líquido subretiniano; cuando es tardío puede verse ligera hiperfluorescencia por degeneración del epitelio pigmentado. (10) En el melanoma puede observarse el patrón de "doble circulación" y, en las fases tardías la masa tumoral se hace hiperfluorescente o bien presenta manchas punteadas hiperfluorescentes que son más numerosas en la periferia de la lesión. (10-14)

e) La ecografía no reporta masas sólidas si no hay tumor.

MACULOPATIA SENIL EXUDATIVA (DEGENERACION DISCIFORME DE LA MACULA; ENFERMEDAD DE KUHN-JUNIUS).

Esta entidad puede confundirse con un melanoma (19,20,31,39) su diferenciación puede hacerse en base a:

a) La lesión está localizada en el área macular o paramacular, sitio no frecuente para un melanoma. (18)

b) Frecuentemente es bilateral, aunque a menudo asimétricas.

c) Las hemorragias extensa y los exudados asociados a ésta lesión, son raros para un melanoma de dimensiones semejantes.

d) La fluoresceína revela sitios de hipofluorescencia - en las hemorragias e hiperfluorescencia en las áreas de atrofia del epitelio pigmentario. La neovascularización tiene -- una apariencia delicada y uniforme de la fronda, muy diferente de los vasos del melanoma. Su apariencia es de confiar de no malignidad en una lesión específica.<sup>(10)</sup>

e) Su diagnóstico es más difícil cuando la hemorragia - es grande y ha incluido el vítreo. Los hallazgos de ultrasonido muestran que el polo posterior de la lesión es relativamente plana, con patrón homogéneo y sin excavación coroidea.<sup>(25)</sup> la combinación del A-Scan estandarizado y el B-Scan darán criterios patognomónicos para el melanoma.<sup>(15)</sup> En el Kuhn-Ju-nius se ven 2 espigas de alta reflectividad una dada por el epitelio pigmentario y otra por la retina, con la ecografía-cinética hay movimientos de la masa (lo cual nos habla de -- consistencia no sólida) y en los exámenes siguientes no hay evidencias de crecimiento.

## RETINOSQUISIS.

La retinosquisis, especialmente la de tipo buloso, -- ocasionalmente se ha confundido con el melanoma (19,20,26) su diferencia se hace en base a:

a). La retinosquisis es la apariencia lisa, de pared delgada y bulosa, asociada a degeneración quística, periferica extensa. El fluido dentro de la cavidad es claro y puede haber agujeros en la capa externa; presenta manchas blancas que corresponden a rupturas de las células de Muller.

b). Frecuentemente es bilateral con localización en el cuadrante temporal inferior. El melanoma es unilateral, de apariencia sólida y no tiene manchas ni agujeros.

c). La transiluminación y la ecografía reportan una masa translúcida.

## NEVOS COROIDEOS.

Los nevos coroideos pueden ser difíciles o imposibles de diferenciarse de pequeños melanomas. (19,20,31) La presencia de elevación, pigmento de lipofuscina en la super -

ficie, drusas, líquido subretiniano y defectos en los campos visuales son sugestivos de melanomas, aunque tales cambios - también pueden verse en los nevos. (27)

En los casos borderline algunas autoridades eligen hacer angiografía, ecografía y captación del  $P^{32}$  como ayuda diagnóstica, pero sus limitaciones para identificar masas pequeñas, ya se han mencionado en el capítulo anterior. (10-17) Otros, en cambio prefieren observar la lesión periódicamente para ver si hay evidencia de crecimiento.

En su estudio de casos Jensen (5) menciona que cinco de nueve casos de nevos uveales que siguió durante 10 años, ninguno presentó evidencia de crecimiento. Por otro lado, Reese (9) ventila la posibilidad de que los melanomas de origen múltiple probablemente se han desarrollado a partir de lesiones benignas; también confiere un papel muy importante a la inflamación ocular: no sólo que puede inducir el crecimiento de nevos, sino que también los puede transformar en malignos. Gass (30) refiere que el riesgo para la observación clínica de pequeñas lesiones es bajo en contra de otras formas de terapia como la enucleación temprana que puede afectar el pronóstico de manera no favorable, si resulta ser melanoma.

## HEMANGIOMAS COROIDFOS.

Los hemangiomas coroideos pueden ser difíciles de diagnosticar de melanomas amelanóticos.<sup>(18,20,31)</sup> Estos tumores son típicamente no pigmentados, pero pue en tener clumps de pigmento diseminados sobre la superficie lo cual les puede conferir un aspecto rojo-naranja o amarillo-naranja,<sup>(10,12-14)</sup> usualmente localizados en el polo posterior, nasal o temporal á la papila. La acumulación de líquido subretiniano puede -- causar un desprendimiento seroso de la mácula.

En la angiografía aparecen vasos dilatados en las fases tempranas. Hay un escape progresivo del colorante con resultante tinción del tejido intersticial coroideo. La ruptura - del epitelio pigmentario deja ver un patrón vascular similar al del melanoma. Frecuentemente se asocian DR seroso y cambios quísticos en la plexiforme externa, también visto en los melanomas. En la ecografía los hemangiomas tienen espigas de alta reflectividad, (en contraste con el melanoma) en el A-Scan y en el B-Scan como un contorno irregularmente elevado.<sup>(15)</sup> Si aún existe duda podrá efectuarse una prueba de captación de P<sup>32</sup>, la cual resultará negativa.

El síndrome de Sturge-Weber frecuentemente se asocia a-

hemangiomas coroideos. En este caso, el hemangioma es más di fusos y a menudo se acompaña de glaucoma. Estos hallazgos, en asociación con el hemangioma facial, son evidencia en favor de hemangioma coroideo más que de melanoma.

#### INFLAMACION OCULAR.

Ciertos tipos de coroiditis, granulomas por sarcoidosis, esclerouveftis granulomatosa, presumible histoplasmosis y toxo cariasis pueden confundirse con un melanoma en su estadio in flamatorio.

Las coroiditis son lesiones no pigmentadas, a menudo -- asociadas con células inflamatorias en el vítreo y en la cámara anterior, mientras que los melanomas son pigmentados y rara vez tienen células en la cámara anterior. La sarcoidosis puede originar una masa que parezca tumor, pero, en contraste con el melanoma, es frecuente en negros.

La uveftis granulomatosa presenta masas que incluyen re tina y coroides, con desprendimiento de retina suprayacente y en tales casos puede ser virtualmente imposible, por su -- apariencia tumoral, diferenciarla de un melanoma. (20-22,31)

Estos pacientes, sin embargo, tienen epiescleritis focal o difusa, un hallazgo raro en melanoma Shammás<sup>(38)</sup> reporta un caso en el que la captación de P<sup>32</sup> fue positiva y en estudio histopatológico se encontró un granuloma con bacilos fijados de alcohol y con un nevo. El caso se acompañaba de escleritis. La maculopatía por presumible histoplasmosis tiene lesiones peripapilares y satélites, además está acompañada de ciertos grados de vasculitis, la cual también se encuentra en la toxoplasmosis. Irvine<sup>(37)</sup> reporta un caso de presumible histoplasmosis cuyo diagnóstico fue histopatológico.

El toxocara es un parásito intestinal del perro. La toxocaríasis se presenta generalmente en niños, en contraste con el melanoma, puede presentarse en 3 formas clínicas. La forma más severa es una endoftalmitis, niños de 2 a 10 años, -- con leucocoria y estrabismo; la segunda forma, en un granuloma en el polo posterior, una masa blanca de aproximadamente un diámetro papilar, su pigmentación es mínima, los vasos retinianos han desaparecido y la reacción inflamatoria es mínima y la tercera forma es la de una masa inflamatoria periférica, su reacción generalmente es mínima, pero puede ser aguda hasta involucrar la cámara anterior.<sup>(32)</sup>

## DESPRENDIMIENTO COROIDEO.

El desprendimiento coroideo aparece como una masa lisa, elevada, color café, que se extiende desde la región del --- cuerpo ciliar a una distancia variable hacia el ecuador. (20) Superficialmente puede semejar un melanoma del cuerpo ciliar, En la mayoría de los casos, sin embargo, la lesión es anular, involucrando más de 2 cuadrantes, una eventualidad extremadamente rara en el melanoma. Casi siempre hay historia de un - traumatismo quirúrgico o no quirúrgico, seguido de hipotonía ocular. Se han reportado, sin embargo, algunos casos con cirugía reciente que contienen un melanoma insospechado, el -- cual puede semejar un desprendimiento coroideo. (18)

Existen cuadros que recientemente se les ha llamado síndromes de efusión uveal. (33,34) Se manifiestan por una uveítis generalmente discreta, puede haber desprendimiento coroideo y/o desprendimiento de retina, siendo éste muy peculiar; es abolsado, el líquido subretiniano cambia dramáticamente - de lugar con los movimientos de la cabeza del paciente, la - retina es muy transparente y el epitelio pigmentario tiene - aspecto de "sal y pimienta", dato que se confirma con la angiografía. La ecografía será de gran valor diagnóstico.

## LESIONES DEL EPITELIO PIGMENTADO DE LA RETINA (EPR).

La hipertrofia congénita del EPR es plana, bien delimitada, con pigmento negro azabache, con el tiempo presentan áreas despigmentadas en el centro y, frecuentemente tienen un halo hipopigmentado que las rodea, en ocasiones puede tener color naranja igual que algunos melanomas y angiomas. En contraste con melanomas, ocurren en negros. Su tamaño es de uno a dos diámetros papilares, pero en la periferia son más grandes. No presenta dificultad diagnóstica a la angiografía ni a la ecografía.

Los tumores benignos del epitelio pigmentario son completamente raros. En la mayoría de casos reportados ha sido clínicamente imposible diferenciarlo de los melanomas.<sup>(18,35)</sup> Sin embargo, ocurren más frecuentemente en negros, no están asociados a desprendimiento de la retina, son lentamente progresivos o no cambian. En ocasiones es difícil diferenciarlos aún con ecografía y angiografía, incluso hay casos reportados en los que la actividad del tumor es importante y puede positivizar la prueba de captación del  $P^{32}$ .<sup>(35)</sup>

## MELANOCITOMA.

El melanocitoma (o nevo magno celular) es una lesión benigna pigmentada, típicamente localizada en la cabeza del -- nervio óptico. Es de color negro azabache y de localización superficial, a menudo dentro de la capa de fibras nerviosas. Cuando se localiza en la coroides su diferenciación es prácticamente imposible. En la angiografía demuestra bloqueo de la fluorescencia. Sin embargo, Shields y Font<sup>(28)</sup> describieron un caso de melanocitoma de la coroides que mostró hiperfluorescencia y ruptura del epitelio pigmentario, Rubin<sup>(36)</sup> reportó un caso de melanocitoma que siguió y que a los cuatro años de seguimiento presentó crecimiento simulando en melanoma. En el estudio histopatológico se demostró un melanocitoma con cambios similares a los de la degeneración macular -- disciforme, con neovascularización en la superficie.

## TUMORES METASTASICOS A COROIDES.

Probablemente es la lesión más difícil de diagnosticar -- clínicamente del melanoma.<sup>(21,22)</sup>

En los casos de carcinoma de pecho a menudo hay el antecedente de mastectomía. Generalmente hay manifestaciones sis

témicas de la enfermedad, pero cuando la metástasis corotílea es la primera, el diagnóstico es difícil.

El tumor metastásico es más probable que tenga configuración plana y difusa, es amelanótico, a menudo está justo temporal a la mácula.

#### OTRAS LESIONES

Williams y Font<sup>(40)</sup> reportaron un caso de coristoma - - óseo con captación del  $P^{32}$  positiva, mientras que Shields<sup>(41)</sup> reportó un caso de melanoma que simulaba angioma retiniano; - ambos diagnósticos se hicieron con el estudio histopatológico.

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
TRATAMIENTO.

I.- ¿ENUCLEACION U OBSERVACION?

Durante las últimas décadas el tratamiento de elección de los melanomas uveales de coroides y cuerpo ciliar ha sido la enucleación, en base a que, como todas las neoplasias malignas, terminan en la defunción del paciente. Por ésta razón, nuestros conocimientos en lo relativo a la historia natural de la enfermedad son muy limitados.

Esta conducta terapéutica se ha tratado de modificar en los últimos años en base a los conceptos emitidos por Zimmerman y otros autores que siguen su filosofía de tratamiento. (62-71)

ARGUMENTOS EN CONTRA.

a). En base a los estudios de Paul (1962), Zimmerman -

estima que la tasa de mortalidad antes de la enucleación es de 1%. (65)

b). La tasa de mortalidad, después de la enucleación se eleva abruptamente hasta un 8%, alcanzando un pico en el segundo año postquirúrgico. (65,67)

c). Aproximadamente dos tercios de las defunciones podrían atribuirse a la diseminación de émbolos tumorales durante el procedimiento de la enucleación. Y esto, Zimmerman lo estima porque las enucleaciones generalmente son ejecutadas por residentes de primero y segundo año; personas sin experiencia quirúrgica suficiente.

d). Si bien son pocos los casos reportados en la literatura de pacientes que por diversas razones no se han enucleado y que se han seguido durante varios años, o bien que se han seguido durante varios años prior a la enucleación -- hasta que el tumor de síntomas presente evidencias de crecimiento, su pronóstico no ha variado de manera significativa en relación al de los pacientes que se enuclean una vez hecho el diagnóstico. (4,5,62-69)

e). Se han encontrado, aunque en casos excepcionales, - muertes por metástasis aún 20 ó 30 años después de la enu - cleación. (4,72)

Por todas estas razones estos autores prefieren obser- var los tumores de pequeño tamaño hasta que se hagan sintomá- ticos o hasta que presenten evidencias de crecimiento. Pre- fieren observarlos en pacientes con ojo único. Asimismo en - pacientes que cursan su séptima u octava década de la vida, - ya que los pacientes seniles tienen peor pronóstico que los - jóvenes, (4,5) o en los que el diagnóstico aún no se ha hecho con certeza.

#### ARGUMENTOS A FAVOR.

a). Todos los melanomas coroideos y de cuerpo ciliar -- son potencialmente letales (Fuchs, 1882; Pawel, 1900; Sta -- llard, 1964), (73) y, si no se los trata, el paciente irreme- diablemente va a morir por metástasis.

Las tasas de mortalidad postenucleación por metástasis- varían de 28 a 37% para los primeros cinco años; de 45 a 62% a los 10 años, según diferentes autores (Martin-Johnes, 1946;

Wilder y Paul, 1951; Terry y Johns, 1953; Vannas, 1959; Jensen, 1963; Raivio, 1977). A los 15 años, Jensen reporta una mortalidad del 62%,<sup>(5)</sup> mientras que Raivio<sup>(4)</sup> de 54% y, por último, Raivio reporta 57% de mortalidad por metástasis, post enucleación a los 20 años de seguimiento.

b). El pronóstico es peor cuanto más grande es el melanoma y cuanto más estructuras extraoculares incluya.<sup>(1-5,9,75-80)</sup>

Davidorf<sup>(75,80)</sup> encuentra una supervivencia de 94% a 5 años y de 77% a 10 años en pacientes enucleados cuyo tumor a medida me nos de 10 mm. de diámetro y 3 mm. de elevación y refiere, -- además, que no está enterado de muertes de pacientes cuyo tu mor es menor de 7 mm. de diámetro y 2 mm. de elevación.

c). las características del tumor, tamaño, tipo celular, actividad mitótica, vascularidad, extensión extraescleral, -- determinarán el desenlace del paciente, sea o no enucleado.

En su fase inicial el melanoma tiene un crecimiento len to, la cual termina en un tiempo impredecible. A partir de -- entonces su crecimiento se acelera rápidamente y, usualmente, produce síntomas que nos dan evidencia de su existencia. Coleman y Ellsworth, entre otros, atribuyen la elevación de -- la mortalidad postenucleación a la fase de crecimiento del --

tumor, presente en el tiempo de su detección y no a la terapia usada,<sup>(68)</sup> sin embargo, Mc Lean y Zimmerman piensan lo contrario.<sup>(70)</sup>

d). Los tumores pequeños también pueden estar constituidos de células epiteliales, lo cual nos habla de su malignidad implícita y, por otra parte, hay tumores constituidos de células fusiformes que también dan lugar a metástasis. Esto no hace pensar que una vez descubierto el tumor no hay razón para continuar observándolo.

Muy rara vez se han observado metástasis en pacientes que han sido referidos para ser tratados del tumor primario, a pesar de estudios muy cuidadosos (Hogan, 1964; Duke-Elder, 1966, Zimmerman, 1979,<sup>(63)</sup>) y, los estudios de necropsias en muy contadas ocasiones dan evidencia de melanomas que se hayan escapado a su diagnóstico clínico.<sup>(5)</sup> Estas observaciones, aunadas a nuestros escasos conocimientos de la historia natural de la enfermedad, dado que su gran mayoría se enuclean, nos plantean las siguientes incógnitas emitidas por Zimmerman.<sup>(64)</sup>

a). En qué porcentaje los tumores pequeños están constituidos de células epiteliales o bien de células fusiformes?

b). Qué porcentaje de tumores pequeños y medianos se van a desarrollar más grandes?

c). De éstos más grandes, en qué tasa de crecimiento lo van a hacer?

d). Con qué frecuencia metastatizan los tumores que no crecen?

e). Con qué frecuencia metastatizan los tumores antes de que la visión útil se ha perdido?

f) Qué tan a menudo metastatizan los melanomas antes de que hayan producido dolor, inflamación, glaucoma secundario, etc.?

## II.- OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO,

### 1.- RADIOTERAPIA.

a). RAYOS X, En las estadísticas publicadas por Raivio <sup>(4)</sup> se anota que la supervivencia de los pacientes enucleados y tratados con Rayos X es mejor que la de los pacientes tratados únicamente con enucleación en los primeros 5 años. A los 10 años la supervivencia es la misma y a los 15 y 20 años es

ligeramente mejor en aquellos pacientes que no se sometieron a radioterapia.

b). Placa de cobalto. Esta técnica implica una intervención quirúrgica para colocar con suturas la placa de cobalto, suturándola a la esclera en el sitio que corresponde al del tumor, el cual no debe estar cerca de la mácula ni del nervio óptico para que las radiaciones no los afecten. La placa debe removerse una vez calculada la dosis de irradiación y la indicación más adecuada es en tumores de pequeño tamaño (2 a 3 mm. de elevación).<sup>(80,81)</sup>

El estudio comparativo de supervivencia de los pacientes tratados con placa de cobalto debe hacerse contra los pacientes enucleados cuyo tumor no exceda de 10 mm. de diámetro y 3 mm. de elevación; la tasa de supervivencia en éste grupo de pacientes es de 94% a cinco años y de 77% a diez años.<sup>(80)</sup>

Davidorf<sup>(80)</sup> reporta siete casos tratados con seguimiento de 5 años. Dos de estos pacientes han muerto por metástasis (29%). Zygulska<sup>(82)</sup> reporta 102 casos seguidos a 3 años en los que el tratamiento fué exitoso en 65%. Mc Faul y Morgan<sup>(83)</sup> reportan que en 23 casos de 100 se hizo necesaria la enucleación porque el tumor continuó creciendo o por

que los ojos se tornaron dolorosos. Rotman y Long<sup>(84)</sup> siguieron a 3 años la sobrevivida de 24 pacientes tratados, encontrando un 83% de éxito.

c). RAYO DE PROTONES. Gragoudas<sup>(85,86)</sup> reporta un seguimiento de 18 pacientes a 2 años y de 35 pacientes a 1 año. Todos los pacientes han presentado involución del tumor, 2 han muerto por metástasis, uno se enucleó por desprendimiento total de retina.

d). Existe también tratamiento con rayo de iones de helio<sup>(87)</sup> y con yodo-125<sup>(88)</sup> pero el número de pacientes es aún muy pobre.

2.- FOTOCOAGULACION CON XFNON. El tratamiento sólo es efectivo en tumores de pequeño tamaño 7 mm. de diámetro y 2 mm. de elevación (calculados con el oftalmoscopio).<sup>(89)</sup> El tratamiento no ha resultado ser superior a la supervivencia de pacientes enucleados con tumores de las dimensiones anotadas arriba.

3.- DIATERMIA. Está también indicada en tumores de pequeño tamaño<sup>(90)</sup> y las estadísticas de supervivencia aún no son confiables.

4.- EXCISION LOCAL. Está indicada en tumores que no excedan de 10 mm. (pequeño tamaño) y que no estén cerca de la papila.<sup>(90)</sup> En lo particular nos parece un tratamiento muy agresivo y muy peligroso por la potencial eventualidad de metástasis por manejo quirúrgico.

5.- INMUNOTERAPIA. La inmunoterapia en neoplasias malignas empezó a cobrar importancia desde que Mathé inició el tratamiento de leucemia linfocítica aguda con BCG.

El melanoma ocular es un excelente modelo para la inmunoterapia porque: a) Se han demostrado antígenos específicos en anticitoplasma y antimembrana de las células tumorales;<sup>(97)</sup> b) Se puede llevar un control clínico del crecimiento del tumor pre y postoperatorio; c) En el tiempo de enucleación la cantidad de tumor remanente es muy poca; d) --- Aproximadamente el 90% de sus metástasis son a hígado primeramente. De este modo, el primer ataque metastásico es rápidamente detectable.<sup>(96,97)</sup>

No existen aún datos confiables en la literatura acerca de tratamientos exitosos con la inmunoterapia, la cual se encuentra en fase experimental.<sup>(93-102)</sup>

**RECOMENDACIONES:**

Los argumentos a favor de la enucleación parecen ser más contundentes que los que están en contra. El tumor tiene una fase de crecimiento lento que seguramente es de varios años antes de hacerse sintomático; quizá ocurra lo mismo con las metástasis, por lo que es claro que mientras más pequeño sea el tumor, mayores posibilidades tengamos de evitarlas con la enucleación.

La técnica quirúrgica debe desarrollarse con EL MINIMO-MANEJO del ojo para prevenir eventuales diseminaciones del tumor y debe ser ejecutada por cirujanos de experiencia.<sup>(64,73)</sup>

Manschot<sup>(73)</sup> recomienda dos dosis diarias de 400 rads - cada una, antes de la enucleación, en base a los estudios de Hoye y Powers, con la que se destruirían el 90% de las células tumorales. Sin embargo, las estadísticas de supervivencia deberán hacerse a largo plazo.

Pueden someterse a observación los pacientes seniles -- dado que su pronóstico es muy malo.

Obviamente la decisión debe tomarla en paciente, una vez que le hayamos detallado el pronóstico y una vez que lo haya digerido y asimilado.

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
PRONOSTICO.

TASAS DE MORTALIDAD POR METASTASIS DADAS EN PORCENTAJES

1.- DE ACUERDO AL TIPO CELULAR

Paul y Col., 1962; 2,652 casos	período de seguimiento		
	5 años	10 años	15 años
Fusiforme A.....	5	15	19
Fusiforme B.....	11	20	26
Mixto y necrótico.....	40	54	59
Epiteliode.....	57	66	72

Jensen, 1963;

292 casos

Fusifforme A.....	8	11
Fusifforme B.....	19	17
Mixto.....	45	63
Epiteliode.....	62	77
Fascicular.....		

Raivio, 1977;

314 casos

Fusifformes A y B.....	31	41	48
Mixto.....	34	48	53
Epiteliode.....	47	53	62

## 2.- DE ACUERDO AL TAMAÑO

Raivio, 1977; En mm <sup>2</sup>	período de observación		
	5 años	10 años	15 años
Menos de 38 mm <sup>2</sup> .....	33	42	51
38-74 .....	23	37	46
Mayor 6 = 75 mm.....	45	58	60

Mc Lean, 1980;

Diámetro en mm.

---

Menos de 10 .....	19
De 10 a 15 .....	40
Mayor de 15 .....	65

---

El pronóstico también empeora en cuanto a:

- 3.- Mayor cantidad del pigmento tenga el tumor.
- 4.- Menor cantidad de fibras argirófilas contenga.
- 5.- Si su extensión es extraescleral.

## MELANOMA DEL IRIS.

La gran mayoría de autores apoya la idea de que los melanomas del iris se desarrollan a partir de nevos pre-existentes.

**PECAS Y NEVOS.** En la literatura oftalmológica los términos de cúmulos de células pigmentadas, pecas, nevos y melanomas benignos se usan intercambiamente. Sin embargo, hay diferencias bien establecidas. Las pecas o acúmulos de células pigmentadas representan variaciones anatómicas menores en la celularidad y grados de hiperpigmentación de las células uveales, clínicamente se observan en el iris donde son particularmente prominentes a lo largo del borde de la capa anterior en la zona pupilar. Histológicamente se pueden encontrar en cualquier parte del tracto uveal. Los nevos o melanomas benignos son lesiones tumorales más altamente celulares, en los que los constituyentes celulares aparecen más re

dondos, menos dendríticos y a menudo menos pigmentados que los melanocitos uveales. Clínicamente, sin embargo, es imposible diferenciar una peca de un nevo.

**CITOLOGIA.** La clasificación de Callander es mucho más difícil para tumores del iris que para tumores del cuerpo ciliar y coroides. Lo mismo, es cierto para la diferenciación de tumores benignos tales como leiomiomas y nevos. De acuerdo con Rones y Zimmerman (1958) no hay una distinción precisa ni clínica ni patológica entre nevos y tumores que se originan de los músculos del iris.

**CLINICA.** El incremento en tamaño, la vascularidad aumentada, alteraciones del color, la irregularidad de la pupila y el incremento en la presión intraocular, son manifestaciones clínicas de malignidad. Las células tumorales pueden ser visibles gonioscópicamente y el hipema puede ocurrir. Un tumor periférico es más sospechoso de transformación maligna que otro situado en el margen pupilar. Estudios de Reese (1944) y de Wilder (1948) indican que los nevos y las pecas están presentes en aproximadamente 50% de los ojos normales y tienden a ser más grandes y más frecuentes en ojos que también contienen un melanoma del tracto uveal.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO. El tipo celular más común entre los melanomas del iris es el fusiforme. Su pronóstico resulta muy favorable y claramente mejor que los de la coroides y cuerpo ciliar.

Jensen (1963) reporta 10 casos enucleados, de los que 7 sobrevivieron por un período de 9 a 17 años y un caso de muerte por metástasis a los 4.5 años después de la enucleación de un tumor que invadía cuerpo ciliar y estaba constituido por el tipo celular mixto.

De los pacientes a los que se les efectuó IRIDECTOMIA, Roncs y Zimmerman (1958) reportan 3 muertes por metástasis en 125 casos seguidos por lo menos 15 años.

De estos 125 casos, 87 fueron nevos con células fusiforme A o leiomiomas considerados incapaces de dar metástasis. Reese y Cleasby<sup>(9)</sup> reportaron solamente 4 muertes en 140 pacientes seguidos por 20 años o más después de iridectomía. Ashton y Wybar<sup>(104)</sup> no reportaron muertes por metástasis de 101 casos seguidos en un período de 5 a 20 años.

Por su relativamente buen pronóstico, raramente está justificada la enucleación en el melanoma circunscrito al iris.

### MATERIAL Y METODO:

Se estudian 86 piezas operatorias que incluyen 80 globos oculares, 3 órbitas y 3 biopsias, recibidas en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, en un lapso de 25 años. Se incluyen, cortan y tiñen con técnicas habituales, excepto que en algunos casos son obligadas las secciones blanqueadas. Los datos histológicos que se reúnen y que se toman para nuestro análisis son los siguientes: sitio y tamaño de la neoplasia, tipo celular, pigmentación, necrosis, extensión orbitaria, presencia de glaucoma, desprendimiento de retina y metástasis. Desde el punto de vista clínico se analizan edad, sexo, ojo afectado y muerte o sobrevivencia. Se relacionan datos histológicos con los clínicos.

## RESULTADOS:

La edad promedio de nuestro paciente es de 50 años, el menor 13 y el mayor 75 años. (Cuadro N°1) Hay ligero predominio del sexo femenino de 50 a 36. No consignamos melanoma uveal bilateral.

## CUADRO N°1

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

---



---

EDAD PROMEDIO	=	50.45 AÑOS
MENOR	=	13 AÑOS
MAYOR	=	75 AÑOS
SEXO - 36 HOMBRES		50 MUJERES
OJO - 30 O. D.		56 O. I.
BILATERAL	=	0

---

En el Cuadro N° 2, vemos la coroides involucrada casi en un 90% de los casos invadiendo ocasionalmente al cuerpo ciliar e iris. Estos últimos sin participación de la coroides, suman apenas un 10% y encontramos que son generalmente de tipo celular A y B, de pequeño tamaño y sin necrosis. En nuestra estadística tenemos una sobrevivencia de 20 años con -- neoplasia del cuerpo ciliar.

CUADRO N° 2

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL			
SITUACION INTRAOCULAR			
	COROIDES SOLAMENTE	- 56	(41%)
COROIDES	COROIDES Y CUERPO CILIAR	- 12	
	COROIDES CUERPO CILIAR E IRIS	- 9	
	TOTAL	77	= 89.5%
CUERPO CILIAR	CUERPO CILIAR SOLAMENTE	- 2	
	CUERPO CILIAR E IRIS	- 7	
	IRIS SOLAMENTE	- 0	
	TOTAL	9	= 10.4%

En el Cuadro N°3, se nota ligero predominio de aquellas de menor tamaño sobre una medida media convencional menor de 10 mm. del diámetro mayor del tumor.

CUADRO N° 3

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

## TAMAÑO

TODA LA CAVIDAD *	-	6	-	6.9%
MAYOR DE 10 mm.	XXX	33	-	38.3%
MENOR DE 10 mm.	XX	47	-	54.6%
TOTAL	-	86		

NOTA: El tamaño se calcula con la longitud del diámetro mayor del tumor.

En relación con las células que componen esta neoplasia (Cuadro N° 4), en las formas puras, predominan los tipos A y B, pero en las mixtas, las epitelioides con cerca del 50%.

CUADRO N° 4

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL		
TIPO CELULAR		
FUSIFORME A - - - - -	6 -	6.9%
FUSIFORME B - - - - -	28 -	32.5%
EPITELIOIDE - - - - -	10 -	11.6%
MIXTOS:		
B Y EPITELIOIDE - - -	31 -	36%
FUSIFORME A y B - - -	10 -	11.6%
FUSIFORME A,B y EPIT.	1	
EPITELIOIDE SOLO O COMBINADO	42 -	48.8%

La falta total de melanina es rara en nuestros estudios y la pigmentación moderada o intensa es la regla. (Cuadro N°5) La necrosis es un signo que está en relación con neoformaciones que crecen rápidamente destruyendo parcialmente sus células por inadecuada nutrición.

CUADRO N° 5

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL  
PIGMENTACION

INTENSA	- 46 -	53.4%
MODERADA	- 39 -	45.3%
AMELANOTICO	- 1	
TOTAL	- 86	

(Cuadro N° 6). La necrosis desencadena cuadros inflamatorios que pueden confundir el diagnóstico clínico. Hemos encontrado 26 casos en los que se asocian desprendimiento de retina y glaucoma.

CUADRO N° 6

---



---

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

---

NECROSIS - 30 - 34.8%

GLAUCOMA - 34 - 39.5%

DESP. RETINA - 67 - 77.9%

26 DESP. DE RETINA Y GLAUCOMA

---

En los Cuadros N° 7 y 8, se hace un análisis de la extensión del melanoma a los tejidos orbitarios; en 13 estudios, 9 tienen tipo celular E solo o combinado, 10 son de gran tamaño o con invasión total del globo ocular y 10 tienen necrosis, siendo también intensamente pigmentados 9 y moderadamente 4, se anotan metástasis al cerebro (en ojo obtenido en autopsia) y metástasis a hígado y muerte en 3 años después.

CUADRO N° 7

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL				
EXTENSION EXTRA-OCULAR A ORBITA				
TIPO CELULAR	TAMAÑO	NECROSIS	PIGMENTACION	SOBREVIDA
E	XXX	SI	I	?
E	XXX	SI	M	METASTASIS CEREBRO
B	XXX	SI	I	?
E	*	SI	I	?
B-E	XXX	SI	M	?
B-E	*	SI	I	?
B-E	XXX	I	I	?
B	*	NO	I	?
E	XXX	I	M	MUERE 3.5 AÑOS
E	XX	NO	M	?
B	X	SI	I	?
B	XX	NO	I	?
B-E	*	SI	I	?

E: Epiteliode, B: Fusiforme B, XXX: Mayor de 10 mm., XX: Menor de 10 mm., X: Menor de 5 mm., \*: Toda la cavidad ocular, I: Intensa, M: Moderada

---



---

 CUADRO N° 8
 

---



---

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

## ANALISIS DE LA EXTENSION A ORBITA 13 CASOS

---

TIPO CELULAR E SOLO O COMBINADO 9  
 TAMAÑO = XXX = 6 \* = 4 NECROSIS = 10 (2 INTENSA)  
 PIGMENTACION INTENSA 9 MODERADA 4  
 METASTASIS A CEREBRO 1 (OJO OBTENIDO DE AUTOPSIA)  
 METASTASIS A HIGADO Y MUERTE 3.5 AÑOS DESPUES

---

Revisando los casos de extensión extraocular que suman 13, se anota que sólo en 2 de ellos se ha hecho exenteración orbitaria. (Cuadro N° 9)

## CUADRO N° 9

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

- EXTENSION EXTRAOCULAR A ORBITA - 13 - 15%
- EXENTERACION ORBITARIA - 2 DE 13

Cuando la neoformación invade totalmente el globo ocular, 6 casos (Cuadros N° 10 y 11), vemos que hay 4 con células tipo E solo o combinado, necrosis y pigmentación intensa.

CUADRO N° 10

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

INVASION DE TODO EL GLOBO\* 6 DE 86 - 6.9%

T. CELULAR	NEC.	EXT. EXTRA	PIGM.
B	NO	NO	MOD.
+E	SI	SI	INT.
+E	SI	NO	INT.
+E-B	SI	SI	INT.
B	NO	SI	INT.
+E-B	SI	NO	INT.

+ 4 CON T. CELULAR E, - NEC. Y PIGM. INTENSA

CUADRO N° 11

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

ANALISIS DE INVASION TOTAL DEL GLOBO

- 6 CASOS -

TIPO CELULAR	- 4 = E - SOLO O COMBINADO
NECROSIS	- 4
EXT. ORBITARIA	- 3
PIGM. INTENSA	- 5

4 TIENEN T. CELULAR E, NECROSIS Y PIGM. INTENSA

Por otro lado, aquellos pequeños, (Cuadro N° 12) casi - la tercera parte localizados en el cuerpo ciliar y en el - iris, tienen predominio de células A y B, los 6 de ellos con glaucoma, un poco más de la mitad con pigmentaciones intensa, 3 con necrosis y 1 sola extensión orbitaria.

---



---

CUADRO N° 12

---



---

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

---

ANALISIS DE 20 TUMORES PEQUEÑOS (MENOR

DE 10 mm.)

13 COROIDES - 7 C.C. E IRIS

TIPO CELULAR - A = 2 B = 12 AB = 3 E = 3

6 CON GLAUCOMA - 3 CON NECROSIS - 11 PIG. INTENSA

1 EXT. ORBITARIA

---

En los pocos casos en que ha sido posible obtener el dato de sobrevida o de muerte, sólo en 4 hemos podido verificar muerte comprobada por metástasis de melanoma de tracto uveal. Revisando el Cuadro N° 13, vemos combinación de células, tamaño moderado, necrosis en 50%, pigmentación moderada y extensión orbitaria en sólo 2 casos. En uno de ellos, el ojo obtenido, durante la autopsia revela metástasis cerebral.

## CUADRO N° 13

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

## MUERTE POR METASTASIS COMPROBADA

T. CELULAR	TAM.	NEC.	PIGM.	EXT. O.	MUERTE
A-B	XX	NO	M	NO	6 AÑOS
E	XXX	SI	M	SI	AUTOPSIA
B-E	XX	NO	M	NO	3.5 AÑOS
B	XXX	SI	M	SI	3.5 AÑOS

En cuanto a la valoración de sobrevida de 8 casos, los Cuadros N° 14 y 15, nos dan los siguientes datos: localización coroidea, la mayoría son pequeños o mediano, sólo -- hay uno con glaucoma, necrosis en 2, el tipo celular preferentemente A y B y sólo en 3 epitelioides. Se ha hecho enucleación en todos y no se encontró extensión orbitaria. La sobrevida va de 2 1/2 años a 20 años.

CUADRO N° 14

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

## VALORACION DE SOBREVIDA.

EDAD.	SIT.	TAM.	GLAUC.	NEC.	PIGM.	CEL.	SOBREVIDA
48	C.C.	X	NO	NO	MOD.	A-B	20 AÑOS
55	C.	XX	NO	NO	MOD.	A-B	12 "
74	C.	XXX	NO	NO	MOD.	B	11 "
56	C.	XX	SI	NO	INT.	B-E	11 "
70	C.	XXX	NO	MOD.	INT.	E	9 "
80	C.	XX	NO	NO	MOD.	A-B	7 "
55	C.	XX	NO	NO	MOD.	B-E	7 "
55	C.	XXX	SI	SI	INT.	B	2 1/2 "

ENUCLEACION EN TODOS - NINGUNO EXT. EXTRAOCULAR

CUADRO N° 15

## MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

## VALORACION DE SOBREVIDA - 8 CASOS

SITIO - TODOS COROIDES - TAMAÑO = 1 X - 4 XX - 3 XXX

GLAUCOMA = 1 NECROSIS = 2

TIPO CELULAR A y B SOLO O COMBINADA EN 5 E en 3

ENUCLEACION EN TODOS - NO EXTENSION ORBITA

SOBREVIDA DE 2 1/2 A 20 AÑOS

Cuadro N° 16, en relación con el tratamiento 80 enucleaciones, 3 exenteraciones de órbita y 3 biopsias, estas escisionales de tumores localizados en iris y cuerpo ciliar.

CUADRO N° 16

---



---

MELANOMA DEL TRACTO UVEAL

TRATAMIENTO QUIRURGICO

---

ENUCLEACION - - - - - 80

EXENTERACION DE ORBITA 3

BIOPSIA - - - - - 3

TOTAL - - 86

---

## DISCUSION.

El melanoma del tracto uveal es una enfermedad con una incidencia muy baja en nuestro medio. En los países nórdicos tiene una incidencia aproximada de 5 por millón de habitantes (Mork, 1961; Jensen, 1963; Raivio, 1977). Zimmerman (1962) informa una relación de frecuencia de 170:1 entre caucásicos y no caucásicos, mientras que Yanoff (1975) da una relación de 15:1. La enfermedad es más rara en personas de piel más pigmentada, como nuestras razas aborígenes y las de raza negra. En el Departamento de Patología de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, que es uno de los centros de Patología ocular del país, se han logrado recolectar solamente 86 piezas operatorias de melanomas del tracto uveal, en 25 años.

La incidencia entre mujeres, en nuestro estudio, fué superior a la de los hombres y es aún mayor que la reportada -

por Jensen (1963) y por Raivio (1977). La edad promedio fué de 50 años, siendo el menor de 13 y el mayor de 75, lo cual concuerda con la reportada por todos los demás autores.

El diagnóstico histológico del melanoma no ofrece dificultades, sin embargo, los detalles son de gran valor para el pronóstico del paciente. La mayoría de los autores incluye los tipos celulares fusiforme y epiteliode aunque los detalles varían de un autor a otro. Sin embargo, estos dos tipos celulares no son básicamente diferentes; observaciones hechas en cultivos tisulares y microscopio electrónico sustentan esta opinión. Parece que los tipos celulares presentes en un melanoma dado están determinados por las características de crecimiento del tumor. En neoplasias de lento crecimiento las células están firmemente empacadas y son de forma fusiforme. Si el tumor empieza a crecer rápidamente, las células toman la forma redonda del tipo epiteliode. La células fusiformes se han interpretado como bien diferenciadas, mientras que las de tipo epiteliode lo son menos. Por tanto, los tumores de mayor tamaño y extensión tienen predominio de células epiteliodes. En nuestro material, de los melanomas de mayor tamaño de los que invadieron totalmente el globo ocular y de los que presentaron invasión orbitaria,

la gran mayoría estuvieron compuestos por células de predominio epitelioides y también mostraron una pigmentación intensa. De los 20 tumores de tamaño pequeño, únicamente 3 estaban formados por células epiteliales y 11 mostraban pigmentación intensa. Solamente un tumor fue amelanótico. Ambos parámetros tipo celular y pigmentación, están en concordancia con los publicados por Callender (1931) y Wilder (1935) y aceptados casi universalmente. El tercer parámetro, que está basado en la cantidad de fibras argirófilas por el tumor, no se realizó en nuestro estudio.

Con respecto a su localización el 89% fué en coroides, el 10% en cuerpo ciliar (siendo 2 casos en cuerpo ciliar solamente y 7 casos que inclufan cuerpo ciliar e iris) y 0% en iris solamente. Estas cifras de acuerdo con las anotadas por Fuchs (1882), Reese (1963), Jensen (1863), Ducke-Elder (1966), Raivio (1977), aunque estos autores sí reportan casos que afectan únicamente al iris en una proporción variable de un 5 a un 10%.

Con respecto a la sintomatología, el 80% aproximadamente presentaron síntomas visuales (77.9% de casos presentaron desprendimiento de retina). Jensen (1963) y Raivio (1977) reportan trastornos visuales en dos terceras partes de sus res

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

pectivas series de pacientes. El glaucoma se encontró en un 40% y los signos inflamatorios en 35% en el presente material. Jensen reporta una frecuencia de 36% de hipertensión intraocular, mientras que Raivio de 27%, y ambos reportan una frecuencia de 15% en la presencia de signos inflamatorios. El 60% de los tumores del cuerpo ciliar, aunque la mayoría de pequeño tamaño, mostraron elevación de la presión intraocular.

La muerte por metástasis solamente ha sido comprobada en 4 casos (4.7%) en un tiempo variable de 3.5 a 6 años después de la enucleación, dos eran de tipo celular epitelioides y dos mixtos sin epitelioides; dos de tamaño mayor de 10 mm. y dos menor de 10 mm.; dos con extensión orbitaria.

La sobrevida se ha seguido en 8 casos (7%) en un período variable de 2.5 a 20 años, cinco son del tipo celular fusiforme y 3 epitelioides, 3 de tamaño mayor de 15 mm. y 5 menor de 10 mm. Estos dos últimos datos, los casos comprobados por metástasis y los casos de sobrevida son tan pocos que no se pueden inferir datos de importancia significativa para establecer un criterio de tratamiento. Sin embargo, en el capítulo que se refiere a tratamiento, hicimos una discusión al respecto en base a la literatura revisada.

## CONCLUSIONES.

- 1.- El melanoma del tracto uveal, por características raciales, es una enfermedad muy rara en nuestro medio. Ocupa el segundo lugar como neoplasia maligna intraocular, después del melanoma, en proporción de 2:1. Prácticamente no existe en niños y su situación preferentemente es en la coroides.
- 2.- El 54% de nuestros casos han sido tumores con tamaño menor al medio convencional de 10 mm.
- 3.- La pigmentación fué siempre marcada, especialmente en los de tipo celular E.
- 4.- Los datos clínicos más frecuentes en el melanoma son: a) trastornos visuales, en el presente material, el 77% presentó desprendimiento de retina, b) glaucoma, presente en un 40%, y c) signos inflamatorios.

- 5.- Como dato especial de importancia, 13 de los 86 estudiados mostraron propagación orbitaria y en solamente 2 se programó excenteración orbitaria.
- 6.- En los de tamaño pequeño predominaron los tipos celulares A y B.
- 7.- En los 4 casos de muerte con metástasis comprobada el tumor fue de tamaño mediano a grande, con pigmentación intensa y de tipo celular E combinado. Un ojo fué de autopsia, dos murieron a los 3 y medio años y otro al año después de la enucleación.
- 8.- En los 8 casos de sobrevivencia el tumor fué de pequeño-tamaño, de tipo celular A y B, mantenidos bajo vigilancia de 2 y medio a 20 años. En 74 casos se ignora la evolución postoperatoria.
- 9.- De los tumores que invadían todo el globo ocular y de los que presentaron extensión orbitaria, la gran mayoría eran de tipo celular E, su pigmentación y su necrosis era intensa.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Duke-Elder. System of Ophthalmology. Henry Kimpton, London, 1966. Tumores del tracto uveal, melanoma maligno. págs. 841-916.
- 2.- Zimmerman, L.E.; Hogan, M.J. Ophthalmic Pathology, Atlas and Textbook. Saunders Co. 1962. págs. 361-2 y 413-459.
- 3.- Yanoff, M. Fine Ben S. Ocular Pathology, A Text and Atlas. Karper & Row 1975, págs. 657-678.
- 4.- Raivio, I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological, and prognosis study. Acta Ophthal. (Suppl) (Kbh); 133: 1-64, 1977.
- 5.- Jensen, D.A. Malignant melanomas of the uvea in Denmark, 1943-1952. A clinical, histopathological, and prognosis study. Acta Ophthal. (Suppl) (Kbh); 75:220, 1965.
- 6.- Wilkes, S.R.; Robertson, D.M.; Kurian, L.T.; Campbell, R.J. Incidence of Uveal malignant melanoma, in the resident population of Rochester and Olmsted Country, Minnesota. Am. J. Ophthal. 1979, May; 87(5): 639-41.
- 7.- Reeh, M.J.; Petersen, P.; Kobrin, J.G.; Chenowet, R.G. Malignant melanoma of choroid developing in the eye of a three years-old boy. Ann. Ophthal. 1979, Jan; 11(1): 57-70.

- 8.- Zimmerman, L.E. Melanocytic tumors of interest to the ophthalmologist. *Ophthalmology* (Rochester); 87(6): 497-502, 1980.
- 9.- Reese, B.A. Tumors of the eye. 2nd. Edition. Pigmented Tumors, págs. 264-363. Hoeber Medical Division, 1963, - New York.
- 10.- Fishman A. Gerald. The value of fluorescein angiography in the differential diagnosis of choroidal melanomas. Intraocular tumors by Peyman A.G., Apple J.D., and Sanders R.D. Appleton/Century/Crofts, 1977; págs. 9-34.
- 11.- Kline, L.B.; Bright, M; Browstein, S. Uveal melanomas - presenting as post-traumatic choroidal hemorrhage and - panophthalmitis. *Can. J. Ophthal.* 1977 Jul; 12(3): 226-9.
- 12.- Wallow I.H.L.; Ts'o M.O.M.: Proliferation of the retinal pigmented epithelium over malignant choroidal tumors: a light and electron microscopic study. *Am. J. Ophthal.* - 73: 914, 1972.
- 13.- Smith T.L.; Irvine, A.R. Diagnostic significance of orange pigment acumulation over choroidal tumors. *Am. J. -- Ophthal.* 76: 212, 1973.
- 14.- Font R.L.; Zimmerman L.E.; Armaly M. The nature of the orange pigment over choroidal melanomas. *Arch. Ophthal.* 91: 539, 1974.

- 15.- Diamond J.G., Ossing C.K. Contact A-Scan and B-Scan ultrasonography in the diagnosis of intraocular lesions, intraocular tumors By Peyman, Apple and Sanders. Appleton/Century/Crafts, 1977, págs. 41-45.
- 16.- Shields, J.A. The radioactive phosphorus Uptake test in the diagnosis of Uveal Melanomas. Intraocular tumors by Payman. Appleton/Century/Crafts, 1977, págs. 51-62.
- 17.- Shields, J.A.; Accuracy and limitations of the  $^{32}\text{P}$  test in the diagnosis of ocular tumors: an analysis of 500 cases. Ophthalmology (Rochester) 1978 Sept; 85(9): 950-66.
- 18.- Shields, J.A. The differential diagnosis of malignant melanoma of the choroid. Intraocular Tumors by Payman. Appleton/Century/Crofts; 1977, págs. 1-8.
- 19.- Ferry A.P.: Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea. Arch. Ophthal. 72: 463, 1964.
- 20.- Shields, J.A., Zimmerman L.E. Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. Arch. Ophthal. 89: 466, 1973.
- 21.- Shields, J.A., Mc Donald P.R. Improvement in the diagnosis of posterior uveal melanomas. Arch. Ophthal. 91: 259, 1974.

- 22.- Shields J.A., Mc Donald P.R., Sarin L.K. Problems and improvement in the diagnosis of posterior uveal melanomas. Croll, Brady: Ophthalmology nuclear, 1976, 37-49.
- 23.- Bedford M.A., Chignell A.H. U-Shaped retinal tear associated with presumed malignant melanoma of the choroid. Br. J. Ophthal. 54: 200, 1970.
- 24.- Robertson D.M., Curtin V.T. Thegmatogenous retinal detachment and choroidal melanoma. Am. J. Ophthalmol. 72: 351, 1971.
- 25.- Tani P.M., Buettner H., Robertson D.M. Massive vitreous-hemorrhage and senile macular choroidal degeneration. Am. J. Ophthalmol. 1980 Oct.; 90(4): 525-33.
- 26.- Zimmerman L.F., Spender, W.H. The pathologic anatomy of retinoschisis. Arch. Ophthal. 63: 34, 1960.
- 27.- Vine, A.K.; Harris, R.; Browstein, S. Ultrasonography and computerized tomography in the diagnosis of unsuspected uveal melanoma with proptosis. Can. J. O. 14(4): 294-6, 1979.
- 28.- Shields J.A.; Font R.L.: Melanocytoma of the choroid clinically simulating a malignant melanoma. Arch. Ophthal. 87: 396, 1972.
- 29.- Hodes, B.L.; Chromokos E. Standardized A-Scan ecography (ultrasonography) diagnosis of choroidal malignant melanomas. Arch. Ophthal. 1977 Apr.: 95(4): 593-7.

- 30.- Gass, J.D. Problems in the differential diagnosis of - choroidal nevi and malignant melanomas. Am. J. Ophthal. 1977 Mar; 83(3): 299-323.
- 31.- Shields, J.A.; Augsburger J.J.; Brown G.C.; Stephens R. F. The diferencial diagnosis of posterior uveal melanomas. Ophthalmology (Rochester); 87(6): 518-522, 1980.
- 32.- Tessler, Howard; Uveitis, toxocariasis. Principles and practice of ophthalmology by Peyman, Sanders and Goldberg. Saunders Co. 1980, págs. 1604-1606.
- 33.- Mc Donald, P.R.; de La Paz, V; Sarin, L.K.; Nonrhegmatogenous retinal separation with choroidal detachment. (Uveal effusion). Trans. Am. Ophthal. Soc. 62: 226, 1964.
- 34.- Brockhurst, R.J.; Schepens, C.L.; Uveal effusion. Arch. Ophthalmol. 70: 101, 1963.
- 35.- Chang, M.; Shields, J.A.; Watchel D.L. Ademona of the - pigment epithelium of the ciliary body simulating a malignant melanoma. Am. J. Ophthalmol. 1979 Jul; 88(1): 40-4.
- 36.- Rubin, M.L.; Disciform lesion overlying melanocytoma simulating progresion of choroidal melanoma. Trans. Am. - Ophthalmol. Soc. 1977; 74: 282-94.
- 37.- Irvine, A.R.; Spencer, W.H.; Hogan, M.J.; Meyers, R.L.; Irvine, S.R. Presumed chronic ocular histoplasmosis syn

- drome: a clinical-pathologic case report. Trans. Am. -  
Ophthalmol. Soc. 1977; 74: 91-106.
- 38.- Shamma, H.F.; Burton, T.C.; Weingeist, T.A. False posi-  
tive results with the radioactive phosphorus test. Arch.  
Ophthalmol. 1977 Dec; 95(12): 2190-2.
- 39.- Bloome, M.A.; Ruiz, R.S. Massive spontaneous subretinal  
hemorrhage. Am. J. Ophthal. 1978 Nov; 86(5): 630-7.
- 40.- Williams, A.T.; Font, R.L.; Van Dyck, H.J.; Riekhof, F.  
T. Osseous choristoma of the choroid simulating choro-  
idal melanoma. Arch. Ophthal. 1978 Oct; 96(10): 1874-7.
- 41.- Shields, J.A.; Joffe, L; Guibor, P. Choroidal melanoma  
clinically simulating a retinal angioma. Am. J. Ophthal.  
1978 Jan; 85(1): 67-71.
- 42.- Fraser, D.J. Jr; Font, R.L. Ocular inflammation and he-  
morrhage as initial manifestation of uveal malignant -  
melanoma. Arch. Ophthal. 1979 Jul; 97(7): 1, 311-4.
- 43.- Ferry, A.P. Occurrence of uveal malignant melanomas in-  
eyes with melanosis oculi (meeting abstract). Interna-  
tional Symposium on Intraocular tumors, May. 17-20, --  
1981; Schwerin, W. Germany European Ophthalmology So-  
ciety, pp. A15, 1981.

- 44.- Feldon, S.E.; Sigelman, J; Albert, D.M.; Smith, T.R.  
Clinical manifestations of brawny scleritis. Am. J.  
Ophthalmol. 1978 Jun; 85(6): 781-7.
- 45.- Gamel, J.W.; Mc Lean, I.W. Quantitative analysis of  
the Callender Classification of Uveal melanoma cells.  
Arch. Ophthalmol; 95(4): 686-691, 1977.
- 46.- Hoskin, J.C.; Kearney, J.J. A case report of negative  
32<sub>p</sub> test in a histologically proven choroidal heman-  
gioma. Arch. Ophthal. 1977 Mar; 95(3): 438-9.
- 47.- Jungschaffer, O.H. Spontaneous choroidal detachment and  
rhegmatogenous retinal detachment. Mod. Prob. Ophthal.  
1979; 20: 48-50.
- 48.- Jakobiec, F.A.; Shields, J.A.; Desjardins, L.; Iawamoto  
T. Ballon Cell melanomas of the ciliar body. Arch. --  
Ophthal. 1979 Sep; 97(9): 1687-92.
- 49.- Kraushar, M.F.; Medow, N.B. Malignant melanoma of the  
choroid presenting as choroidal detachment following -  
cataract surgery. Ophthalmol. Surgery 1979 Mar; 10(3)  
68-70.
- 50.- Kuchynka P. Malignant epithelioma of the ciliar body.  
Ophthalmologica 1979; 178(4): 190-3.

- 51.- Litricin O. Diffuse malignant ring melanoma of the iris and ciliary body. *Ophthalmologica* 1979; 178(4): 235-8.
- 52.- Mandelcorn, M; Lou, P; Tanzer, H. Computed tomography of choroidal melanoma and scleral buckle. *Can. J. Ophthalmol.* 1977 Jul; 12(3): 223-5.
- 53.- Perry, H.D.; Zimmerman, L.E.; Benson, W.E. Hemorrhage of isolated aneurism of a retina artery; report of two cases simulating malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1977 Feb.; 95(2): 281-3.
- 54.- Perry, H.D.; Hsieh, R.C.; Evans, R.M. Malignant melanoma of the choroid associated with spontaneous expulsive --- choroidal hemorrhage. *Am. J. Ophthalmol.* 1977 Aug; 84(2): - 205-8.
- 55.- Rodríguez, M.M.; Imai, K; Shields, J.A.; Laties, A. Demonstration of biogenic amines and adrenergic innervation in uveal malignant melanomas by the histofluorometric method. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977 May; 16(5): 396-403.
- 56.- Sunba, M.S.; Rahi, A.H.; Morgan, G. Tumors of the anterior uvea. II. Intranuclear cytoplasmic inclusions in - malignant melanoma of the iris. *Br. J. Ophthalmol.* 1980 - Jun; 64(6): 453-6.
- 57.- Shields, J.A.; Canny, C.L. Ultrasonography and  $^{32}\text{P}$  test in the diagnosis of choroidal melanomas with massive --

- vitreous hemorrhage. Can. J. Ophthal. 1977 Jul; 12(3): -  
230-3.
- 58.- Shamma, H.F.; Wood, L.W. Choroidal melanoma and retinal  
tear. Arch. Ophthal. 1977 Oct; 95(10): 1825-6.
- 59.- Wiznia, R.A.; Freedman, J.K.; Mancini, A.D.; Shields, J.  
A. Malignant melanoma of the choroid in neurofibromato-  
sis. Am J. Ophthal. 1978 Nov; 86(5): 684-7.
- 60.- Walker, J.P.; Weiter, J.J.; Albert, D.M.; Osborn, E.L.;  
Weichselbaum, R.R. Uveal malignant melanoma in three ge-  
nerations of the same family. Am. J. Ophthal. 86(4); --  
723-726.
- 61.- Zakov, Z.N.; Smith, T.R.; Albert, D.M. False Positive -  
32<sub>p</sub> uptake tests. Arch. Ophthal. 1978 Dec; 96(12): ---  
2240-3.
- 62.- Zimmerman, L.E.; Mc Lean, I.W. An evaluation of enuclea-  
tion in the management of uveal melanomas. Am. J. Ophthal.  
87(6): 741-60, 1979.
- 63.- Zimmerman, L.E.; Mc Lean, I.W. Metastatic disease from-  
untreated uveal melanomas. Am. J. Ophthal. 33 (3, part 1)  
524-34, 1979.
- 64.- Zimmerman, L.E.; Mc Lean, I.W.; Foster, W.D. Statistical  
analysis of follow-up data concerning uveal melanomas,

and the influence of the enucleation. *Ophthalmology* -- (Rochester); 87(6): 557-564, 1980.

- 65.- Zimmerman, L.E.; Mc Lean, I.W.; Foster, W.D. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of the tumor cell? *Br. J. Ophthalmol.* 62: 420-425, 1978.
- 66.- Zimmerman, L.E.; Blodi, F.C.; Fraunfelder, F.T. En presencia de un melanoma intraocular, cuál es su evolución? Cuáles son los conceptos actuales sobre su diagnóstico y tratamiento? *Noticiero Oftalmológico Panamericano*. Vol. II, No. 1, Feb. 1982 y *Highlights of Ophthalmology* 9: 13, 1981.
- 67.- Zimmerman, L.E., Mc Lean, I.W. Changing concepts in the prognosis and management of small malignant melanomas of the choroid. *Intraocular tumors* by Payman, G. A., Appel, D.J., Sanders, D.R. Appleton/Century/Crofts, New York, 1977, 63-74.
- 68.- Albert, D. Toward resolving the ocular controversy. *Arch. Ophthalmol.* 97, March. 1979: 451-2.
- 69.- Gass, D.M. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* (Rochester) 87: 6, Jun. -- 1980, 523-28.

- 70.- Mc Lean, I.W.; Zimmerman, L.F.; Martin, D.; Foster, W.D. Use of the inferred natural history of uveal melanoma to evaluate the effect of enucleation on patient survival - (meeting abstract). Invest. Ophthal. Vis. Sci; 18 (suppl.) 121-2, 1979.
- 71.- Maumenee, A.E. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. Am. J. Ophthal.; 87(6): 846-7, 1979.
- 72.- Chisholm, J.F. A long-term follow-up of malignant melanomas of the choroid based on Terry and John Series. Am. J. Ophthal. 36: 61-73, 1953.
- 73.- Manschat, W.A.; Van Peperzeel, H.A. Enucleation u observation? A new approach. Arch. Ophthal. 1980 Jan; 98(1): 71-77.
- 74.- Shields, J.A. Concepts and philosophies in the management of malignant melanomas of the choroid.
- 75.- Davidorf, F.H., Lang, J.R. The natural history of malignant melanomas of the choroid: small vs large tumors. Trans. Am. Acad. Ophthal. Otolaryngology 79: 310-320, 1975.

- 76.- Affeldt, J.C.; Minckler, D.S.; Azen, S.P. Prognosis in uveal melanomas with extraescleral extension (meeting abstract). Invest. Ophthal. Vis. Sci.; 18 (suppl): 221, 1979.
- 77.- Mc Lean, I.W.; Foster, W.D.; Zimmerman, L.E.; Martin, D.G. Inferred natural history of uveal melanoma. Invest. Ophthal. Vis. Sci.; 19(7): 760-770, 1980.
- 78.- Hagler, W.S.; Harret, W.H.; Killian, J.H. The use of the  $32_p$  test in the management of malignant melanoma of the choroid: a five years follow-up study. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryn. 1977 Jan-Feb; 83(1): 49-60.
- 79.- Shamma, H.F.; Blodi, F.C. Prognosis factors in choroidal and ciliary body melanomas. Arch. Ophthal. 1977 -- Jan; 95(1): 63-9.
- 80.- Davidorf, F.H. Radiotherapy on diathermy of malignant melanomas of the choroid. In: Payman, G.A., et Al., ed. Intraocular tumors. New York, Appleton/Century/Crofts, 1977. pág. 135-153.
- 81.- Shields, J.A. Current Approaches to the management of posterior uveal melanomas. Trans. Pa. Acc. Ophthal. - Otolaryngology; 28(2): 128-34, 1975.

- 82.- Zygylska-Mach, H. Surgical and conservative treatment of uveal melanomas (meeting abstract). International Symposium on intraocular tumors, May 17-20, 1981; Schwering, W. Germany European Ophthalmology Society.
- 83.- Mc Faul, P.A.; Morgan, G. Histopathological changes in malignant melanomas of the choroid after cobalt plaques, therapy. Br. J. Ophthal. 1977 March; 61(3): 221-8.
- 84.- Rotman, M; Long, R.S.; Packer, S; Moroson, H; Galin, M.A. Chang, B. Radiotherapy of choroidal melanomas. Trans. - Ophthal. Soc. UK 1977 Sept; 97(3): 431-5.
- 85.- Gragoudas, E.S.; Goitein, M.; Verhey, L; Munzenreider, J; Suit, H.D.; Koehler, A. Proton beam irradiation: an alternative to enucleation for intraocular melanomas. Ophthalmology (Rochester) 1980, June; 87(6): 565-70.
- 86.- Gragoudas, E.S.; Goitein, M.; Verhey, L; Constable, I.; Munzenreider, J.; Urie, M, Suit H, Koehler, A. Proton - beam irradiation: an alternative to enucleation for uveal melanomas (meeting abstract). International Symposium - on Intraocular tumors, May 17-20, 1981. Schwerin W. - - Germany. European Ophthalmol. Society.
- 87.- Char, D.H., Castro, J.R.; Quivey, J.M. Helium ion charged particle therapy for choroidal melanoma.

- 88.- Packer, S.; Rotman, M. Radiotherapy of choroidal melanoma with Iodine-125. *Ophthalmology* (Rochester) 1980, -- 87(6): 582-90.
- 89.- Vogel, M.H. Xenon are photocoagulation of small malignant melanoma of the choroid. *Intraocular tumors by peyman et al.* Appleton/Century/Crofts, New York. 1977: 155-166.
- 90.- Peyman, G.A.; Sanders, D.R.; May, D.R. Local excision - of malignant melanoma of the choroid. *Intraocular tumors, Peyman et al.* Appleton/Century/Crofts. New York. 1977: 167-188.
- 91.- Barr, C.C.; Sipperley, J.O.; Nicholson, D.H. Small melanomas of the choroid. *Arch. Ophthal.* 1978 Sep; 96(9): - 1, 580-2.
- 92.- Char, D.H.; Lonn, L.I.; Marglis L.W. Complications of - cobalt plaque therapy of choroidal melanomas. *Am. J. -- Ophthal.* 1977 Oct; 84(4): 536-41.
- 93.- Mc Faul, P.A. The place of radiotherapy in the treatment of uveal melanoma, (meeting abstract). *International Symposium on intraocular tumors, May 17-20, 1981; Schwerin W. Germany European Ophthalmology Society.*

- 94.- Mc Lean, I.W.; Shields, J.A. Prognosis of  $^{32}\text{P}$  uptake in posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* (Rochester); - 87(6): 543-8, 1980.
- 95.- Federman, J.L.; Felberg, N.T.; Shields, J.A. Effect of local treatment on antibody levels in malignant melanoma of the choroid. *Trans. Ophthal. Soc. UK.* 1977 Sep; --- 97(3) 436-9.
- 96.- Char Devron, H. Immunologic aspects and management of - malignant intraocular pigmented neoplasm. *Intraocular - tumors* by Peyman G.A.; Apple, D.J.; Sanders, D.R. Appleton/Century/Crofts. New York, 1977: 87-104.
- 97.- Federman, J.L.; Clark, W.H. Circulating antibodies in - patients with intraocular melanomas. *Intraocular tumors;* Peyman, G.A.; Apple, D.J.; Sanders, D.R. Appleton/Century/Crofts. New York, 1977: 105-112.
- 98.- Frenkel, M; Rutgard, J; Stankevich, A.; Peyman, G.A. Immunotherapeutic considerations in experimental ocular tumors. *Appleton/Century/Crofts.* New York 1977, 113-118.
- 99.- Davidorf, F.H., Lang, J.R.; *Immunology and immunotherapy of malignant melanomas.* Appleton/Century/Crofts. -- New York 1977: 119-135.

- 100.- Stark, W.J.; Rosenthal, A.R.; Mullins, G.M.; Green, W. R. Simultaneous bilateral uveal melanomas responding to BCNU therapy. *Trans. Am. Acc. Ophthal. Otolaryngology*; 75(1): 70-83, 1971.
- 101.- Noor Sunba, M.S.; Rahi, A.H.; Garnai, A.; Alexander, R. A.; Morgan, G. Tumors of the uveal anterior. III. Lymphoproliferative response as an index of cellular immunity in malignant melanoma of uvea and its correlation with histological features of the tumor. *Br. J. Ophthal.* 1980 Nov; 64(11): 867-74.
- 102.- Kalafut, F.; Cernak, A.; Hung, P.M. Detection of specific immuoreactivity by LAI ASSAI in patients with malignant melanoma of uveal tissue. *Neoplasma*; 26(3): -- 299-305, 1979.
- 103.- Rones, B.; Zimmerman, L.E. The prognosis of primary -- tumors of the iris treated by iridectomy. *Arch. Ophthal.* 60: 193, 1958.
- 104.- Ashton, N; Wybar, K. Primary tumors of the iris. *Ophthal* mologica 151: 97, 1966.