

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
“HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

TÍTULO:

**“CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS Y TOMOGRÁFICAS DE LAS
METÁSTASIS COROIDEAS CON CORRELACIÓN HISTOLÓGICA”**

PRESENTA:

DR. OCTAVIO TURCIO ACEVES

TUTOR:

DR. GUILLERMO SALCEDO VILLANUEVA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ÍNDICE

1.	DATOS GENERALES.....	3-4
1.1	TÍTULO	3
1.2	ÁREA DE ESTUDIO	3
1.3	FECHA PROBABLE DE INICIO Y DE TERMINACIÓN DE ESTUDIO.....	3
1.4	INVESTIGADOR PRINCIPAL.....	3
1.5	INVESTIGADOR RESPONSABLE.....	3
1.6	CO-INVESTIGADORES.....	3
1.7	ADSCRITO O JEFE RESPONSABLE DEL PROTOCOLO.....	4
1.8	DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.....	4
1.9	INSTITUCIONES PARTICIPANTES.....	4
2	MÁRCO TEÓRICO.....	4-7
2.1	SÍNTESIS DEL PROYECTO.....	4
2.2	ANTECEDENTES.....	4-6
2.3	JUSTIFICACIÓN.....	6
2.4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6-7
2.5	OBJETIVOS E HIÓTESIS.....	7
3	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
4	METODOLOGÍA.....	7-10
4.1	LUGAR Y DURACIÓN.....	7-8
4.2	POBLACIÓN.....	8
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
4.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	8
4.5	VARIABLES EN ESTUDIO.....	8-9
4.6	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	9
4.7	MÉTODO.....	9
4.8	RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	10
4.9	PLAN DE ANÁLISIS	10
4.10	ASPECTOS ÉTICOS.....	10
5	ORGANIZACIÓN.....	10
5.1	RECURSOS.....	10
5.2	RECURSOS DEL HOSPITAL.....	10
5.3	FINANCIAMIENTO.....	10
6	RESULTADOS.....	10-15
7	DISCUSIÓN	15-16
8	CONCLUSIÓN.....	16
9	ABREVIATURAS.....	16-17
10	BIBLIOGRAFÍA.....	17-18

1. DATOS GENERALES.

1.1 TITULO

Características Ecográficas y Tomográficas de las Metástasis Coroideas con Correlación Histológica

1.2 ÁREA DE ESTUDIO

En un estudio retrospectivo, transversal, observacional y multicéntrico previo realizado por Guillermo Salcedo Villanueva y colaboradores, se describieron las características epidemiológicas y clínicas de las metástasis coroideas en los pacientes mexicanos estudiando un total de 78 casos desde el año 2000 hasta el 2018⁽¹⁾.

En el presente estudio se propone continuar con la línea de investigación, en este caso con el propósito de describir las características imagenológicas obtenidas por OCT, ecografía doppler y ecografía modo A y B de los pacientes con diagnóstico clínico de metástasis coroideas que cuenten con el diagnóstico histopatológico del tumor primario y que no hayan recibido tratamiento oftalmológico previamente (radioterapia externa, braquiterapia, etc.). Se describirán las características tanto ecográficas y tomográficas de las metástasis coroideas de acuerdo al sitio primario del tumor y de acuerdo al tipo histopatológico del tumor primario, permitiéndonos realizar una búsqueda más guiada en pacientes con metástasis coroideas en quienes no se encuentre el tumor primario. Por lo tanto, se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

1.3 FECHA PROBABLE DE INICIO Y DE TERMINACIÓN DEL ESTUDIO

Del 01/Agosto/2021 al 01/Agosto/2022

1.4 INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Guillermo Salcedo Villanueva
Médico Adscrito al Servicio de Retina y Vítreo

- Revisión de expedientes clínicos.
- Estudio estadístico de los datos

1.5 INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Octavio Turcio Aceves
Médico Residente de segundo año

- Revisión de expedientes clínicos.
- Base de datos en programa Excel
- Estudio estadístico de los datos

1.6 CO-INVESTIGADORES

Dra. Catalina Becerra Revollo
Médico Adscrito al Servicio de Ecografía

- Revisión de estudios de imagen de los expedientes

Dra. Mariana Mayorquín
Médico Adscrito al Servicio de Ecografía

- Revisión de estudios de imagen de los expedientes

1.7 ADSCRITO O JEFE DE SERVICIO RESPONSABLE DEL PROTOCOLO

Dr. Guillermo Salcedo Villanueva.

1.8 DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES

Servicio de Retina y Vítreo, Servicio de Ecografía.

1.9 INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes, I.A.P.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SÍNTESIS DEL PROYECTO

El presente estudio tiene como objetivo describir las características por OCT, ecografía Doppler y ecografía modo A y B de las metástasis coroideas que cuenten con el diagnóstico histopatológico del sitio primario del tumor. Valorando las diferencias entre los estudios de OCT, ecografía Doppler y ecografía modo A y B, se piensa que de acuerdo al sitio primario del tumor y de sus características histopatológicas, se encontrarán diferencias estadísticamente significativas, que nos ayudarán a una búsqueda más dirigida del sitio del tumor primario en los pacientes que no cuentan con el diagnóstico del tumor primario.

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de metástasis coroideas que cuenten con la toma basal de OCT de la lesión, ecografía Doppler y ecografía modo A y B midiendo las diferentes variables.

2.2 ANTECEDENTES

El primer caso de metástasis coroidea (MC) fue documentado por Perls en 1872 y aunque se reporta como una entidad rara, representa el sitio más frecuente de metástasis ocular. ⁽²⁾

Las metástasis uveales afectan a la coroides en el 88-89% de los casos y, con menor frecuencia, al iris (9%) o al cuerpo ciliar (2%); La afectación aislada de la retina, el disco óptico o el vítreo son excepcionales. ^(3,4)

La aparición de metástasis coroideas ha aumentado de manera constante debido a la mayor supervivencia de los pacientes con metástasis y a la mejora de las herramientas diagnósticas. ⁽⁵⁾

Las MC representan el primer signo de una neoplasia maligna sistémica hasta en un tercio de los pacientes con cáncer.

Los métodos para el diagnóstico de las MC han mejorado en las últimas décadas. La fundoscopia, la ecografía, la angiografía con fluoresceína ahora se complementan con la angiografía con verde indocianina (AVI), la tomografía de coherencia óptica (OCT) y, más recientemente, la OCT de dominio espectral (SD-OCT). ⁽⁵⁾

El sitio del tumor primario más frecuente de MC es la mama, que se encuentra en el 40-53% de los casos ^(4,5, 6,7).

El segundo sitio de tumor primario más frecuente es el pulmón, que se encuentra en un 20-29% de los casos ⁽⁵⁾.

Los tumores primarios menos frecuentes incluyen carcinomas del tracto gastrointestinal (4%), próstata (2%), riñón (2%) y piel (2%). ^(4,8)

También hay informes de tumores que se originan en las glándulas salivales ⁽⁹⁾ tiroides ⁽¹⁰⁾, testículos ⁽¹¹⁾, órganos genitales femeninos ⁽¹²⁾ y el tracto urotelial ⁽¹³⁾.

La lateralidad de las MC ha sido discutida por varios autores. En algunos estudios, el ojo izquierdo se vio afectado con mayor frecuencia ⁽¹⁴⁾ y se ha propuesto que esto está relacionado con el camino más directo al ojo proporcionado por la carótida común izquierda que se origina en la aorta. Sin embargo, otros estudios encontraron MC con mayor frecuencia en el ojo derecho ⁽¹⁵⁾ y estudios grandes no encontraron ninguna diferencia significativa en cuanto a la lateralidad. ⁽⁴⁾

Ecografía:

La ecografía permite la localización de la masa intraocular, la estimación de su tamaño y la caracterización de su reflectividad tisular. Es un examen útil para medir las dimensiones del tumor, aunque los márgenes laterales de las MC suelen estar mal definidos⁽¹⁶⁾. La medición secuencial del grosor también es importante en el seguimiento de los pacientes y para evaluar la respuesta al tratamiento.

Las características ultrasonográficas de las MC se caracterizan por ser una masa plana o ligeramente en forma de cúpula con una reflectividad no homogénea de media a alta, a diferencia de los melanomas coroideos (tumor primario ocular) que suelen tener forma de cúpula con una reflectividad homogénea de baja a media.⁽¹⁷⁾

La ecografía modo A típica del melanoma coroideo muestra ecos iniciales de alta amplitud con una reflexión interna de baja amplitud en comparación con la amplitud moderada en pico en los casos de las MC.⁽⁵⁾

Otra aplicación del ultrasonido asociado con la tecnología Doppler es el mapeo de flujo de color que puede mostrar el flujo sanguíneo y aportar nueva información⁽⁵⁾.

Los parámetros ecográficos cuantitativos no parecen ser útiles para determinar el tipo de tumor y su valor diagnóstico sigue sin estar claro hasta el momento⁽¹⁸⁾. Los parámetros cualitativos parecen ser más útiles para diferenciar los melanomas coroideos de las MC. Las características vasculares, como la hipovascularidad, con un vaso central dominante con flujo sanguíneo se asocian típicamente con el melanoma coroideo, mientras que la hipervascularidad con falta de vaso dominante se asocia típicamente con MC.⁽⁵⁾

Las diferencias ecográficas entre las MC y el melanoma coroideo se explican por la histopatología del tumor. Las MC provenientes de la mama tienen nidos epiteliales sólidos o estructuras glandulares, que actúan como interfaces productoras de eco, lo que resulta en una alta reflectividad y una estructura interna irregular.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, los melanomas son masas celulares densas de vascularización de baja a moderada con solo unas pocas áreas necróticas, por lo que contienen pocas interfaces productoras de eco, por lo que estos tumores tienen una reflectividad de baja a media con una estructura interna regular.^(19,20)

Angiografía con Fluoresceína:

La angiografía con fluoresceína (FAG) generalmente no es decisiva para el diagnóstico de MC porque casi todos los tumores coroideos tienen las mismas características angiográficas: generalmente son hipofluorescentes en la fase temprana y heterogéneamente hiperfluorescentes en la fase tardía. En algunos casos, se ven puntos y áreas de fuga en la masa a estudiar.⁽²¹⁾

A diferencia de la FAG, la AVI ayuda en el diagnóstico diferencial de los tumores coroideos. Las MC se muestran generalmente como lesiones hipofluorescentes en todas las fases sobre un fondo isofluorescente subyacente⁽²²⁾ y el patrón de "doble circulación", descrito por primera vez en el melanoma coroideo por Augsburger, generalmente no se encuentra en las MC.⁽¹⁶⁾

Debido a la mejor visualización de la coroides, la AVI generalmente muestra un área más grande de afectación coroidea en las MC que las vistas en el examen clínico o la FAG.

Tomografía de coherencia óptica:

El pequeño tamaño y la ubicación posterior de la mayoría de las MC hacen que estos tumores sean candidatos ideales para la evaluación por medio de OCT.

Las características anatómicas en el SD-OCT, EDI-OCT y angio-OCT (OCTA) pueden ayudar a identificar el tipo de tumor coroideo y son más útiles para el seguimiento del aspecto y tamaño del tumor.

El EDI-OCT es un estudio muy sensible para la detección de MC muy pequeñas antes de que sean clínicamente visibles⁽²³⁾ y se estima que el 20% de las MC son visibles únicamente por medio del EDI-OCT⁽²⁴⁾.

Aunque algunas lesiones son visibles tanto en el ultrasonido como en el EDI-OCT, el USG sobreestima el grosor en un 55-133% según el tamaño del tumor^(23,24) y se encontró que la diferencia media en el grosor del tumor entre las dos modalidades es de 536 μm ⁽²⁴⁾.

Además del grosor del tumor, la OCT permite visualizar patrones específicos asociados con las MC. La característica más notable es la superficie anterior irregular o "abultada" de la lesión, a pesar de una superficie aparentemente lisa en la ecografía ⁽²³⁾. Este aspecto es diferente del "montículo" liso del nevo o del "domo" liso del melanoma, y puede ayudar a identificar el tipo de tumor coroideo.

Otras características de OCT de los tumores metastásicos incluyen fotorreceptores peludos, alteración de la zona elipsoide, cambios del EPR (atrofia o hiperplasia) y compresión coriocapilar ⁽²³⁾.

A pesar de la variedad de características descritas por OCT en las MC, hasta el momento no se han identificado ninguna diferencia en las características según el tipo de "cáncer primario". ⁽⁵⁾

La ganancia mínima de imagen (minimum image gain [MIG]) es una técnica ecográfica donde se disminuye gradualmente la amplitud de la señal acústica hasta observar una cavidad vítrea ecosilente, con el fin de determinar indirectamente la densidad del vítreo (o cualquier material presente en la cavidad vítrea).

Dicha técnica ya fue desarrollada y publicada por nuestro grupo de investigación por Salcedo-Villanueva y colaboradores ⁽²⁵⁾. Hasta el momento no se encuentra ningún artículo que reporte la ganancia mínima de imagen en pacientes con metástasis coroideas.

Histopatología de las metástasis coroideas en relación con los estudios de imagen:

Las características histopatológicas de los tumores que afectan a la coroides son importantes, ya que debido a su diferente estructura y densidad celular generan diferentes patrones imagenológicos que pueden ser de ayuda cuando se busca un tumor primario en pacientes con diagnóstico clínico de metástasis coroideas. Un ejemplo claro son las metástasis coroideas del cáncer de mama las cuales presentan nidos epiteliales sólidos o estructuras glandulares, las cuales actúan como interfaces productoras de eco, lo que genera como resultado una alta reflectividad y una estructura interna irregular en la ecografía. ^(19,26)

Hasta el momento no se encuentran descritas las características ecográficas y tomográficas de acuerdo al diagnóstico histopatológico del sitio del tumor primario, por lo que se plantea ser el primer estudio en describir estas diferencias imagenológicas.

En cuanto a los tumores que con mayor frecuencia metastatizan a la coroides, no se encuentra un estudio que establezca el tipo histopatológico más frecuente que ocasione MC; en el estudio más grande de MC de Shields et al. ⁽²⁷⁾ donde se analizaron 2214 metástasis uveales de 1310 ojos, no se reportan los tipos histológicos más frecuentes de MC de acuerdo al sitio del tumor primario, por lo que en el presente estudio se identificará cuál es el tipo histológico más frecuente de MC de acuerdo al sitio primario del tumor en la población mexicana.

2.3 JUSTIFICACIÓN

En este estudio se describirán las características por medio de ecografía modo A, B y por tomografía de coherencia óptica de las metástasis coroideas. Se analizará si de acuerdo al sitio primario del tumor y de sus características histopatológicas se encuentra alguna diferencia imagenológica significativa.

No se cuenta con ningún estudio reportado previamente que describa las diferencias por medio de OCT, ecografía modo A, B y ecografía Doppler de las metástasis coroideas de acuerdo al sitio del tumor primario y de sus características histopatológicas, por lo que, en el presente estudio, se plantea ser el primero en identificar dichas características.

Hasta el momento no se cuenta con un estudio que evalúe los tipos histológicos de los tumores primarios en relación con la frecuencia de metástasis coroideas y su comparación imagenológica; esto resulta importante, debido a que la densidad celular de las metástasis coroideas de los diferentes subtipos histológicos son distintos, lo cual puede ayudar a realizar una búsqueda más dirigida en aquellos pacientes sin localización del tumor primario que presenten diagnóstico clínico de metástasis coroideas.

2.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce cuáles son las características medidas por ecografía modo A, B, ecografía doppler y por OCT de las metástasis coroideas, de acuerdo al sitio primario del tumor y de sus características histopatológicas del

tumor primario, siendo importante discernir entre las posibles diferencias imagenológicas, ya que en el 10% de los pacientes no se identifica el sitio primario del tumor de forma inicial, por lo que las características ecográficas y medidas por OCT de las metástasis coroideas divididas por sitio primario del tumor y por características histopatológicas, nos podrán orientar a una búsqueda más dirigida y específica del sitio primario del tumor.

2.5 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.5.1.1 OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características ecográficas de las metástasis coroideas previamente analizadas mediante histopatología.

2.5.1.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Reportar las diferencias por medio de OCT de las metástasis coroideas de acuerdo al origen del tumor primario y de sus características histopatológicas.
- 2- Describir características de vascularidad de las metástasis coroideas por medio de eco Doppler
- 3- Describir los subtipos histológicos más frecuentes de los tumores primarios que generan metástasis coroideas.
- 4- Determinar el tipo histopatológico más frecuente de metástasis coroideas de acuerdo al sitio primario del tumor.

2.5.2 HIPOTESIS.

Hipótesis primaria:

Ecográficamente, las metástasis coroideas serán, en al menos un 80% de los casos, una masa plana, con reflectividad heterogénea media a alta.

Hipótesis secundarias:

Si dividimos las metástasis por sub-tipo histológico, es probable que encontremos diferencias que nos hablen de mayor o menor cantidad reflectividad de la lesión por OCT; mayor o menor vascularidad detectado por Doppler.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

4. METODOLOGIA

4.1 LUGAR Y DURACIÓN.

Estudio descriptivo que se llevará a cabo en la Asociación para Evitar la Ceguera en México y hospitales generales asociados, el reclutamiento de expedientes tendrá una fecha de inicio aproximada en Agosto del 2021 y termino en agosto del 2022.

4.2 POBLACIÓN.

Se incluirán expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de metástasis coroideas que cuenten con el diagnóstico histopatológico del sitio primario del tumor y que no hayan recibido terapia locoregional (radiación externa, braquiterapia, etc.) o manejo con antiangiogénicos, que hayan asistido a la Asociación para Evitar la Ceguera en México y hospitales generales asociados.

El presente protocolo es factible ya que todos los estudios solicitados a los pacientes son los que habitualmente se piden durante el abordaje de los pacientes con metástasis coroideas, sin representar algún costo para la APEC. El líquido subretiniano presente en el sitio de la lesión coroidea se documentará en las imágenes de OCT; la Reflectividad se documentará en las imágenes y reporte de la ecografía modo A y la vascularidad de la lesión se documentará con el reporte de la ecografía Doppler, en caso de estar presente en su expediente electrónico.

4.2.1 UNIDAD DE OBSERVACIÓN.

La unidad de observación será el ojo que presente metástasis coroideas, en el que se medirán las variables a observar: Reflectividad por modo A estandarizado (Reflectividad total y promedio); Densidad por “Ganancia Mínima de Imagen”; área de la lesión principal (la de mayor tamaño, en caso de ser múltiples lesiones) midiendo base por altura, área total de lesiones: suma de las áreas metastásicas; determinación del volumen de la lesión principal y determinación de variables por ecografía Doppler.

4.2.2 MÉTODO DE MUESTREO Y OBTENCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Por ser las metástasis coroideas un diagnóstico oftalmológico poco frecuente, con una incidencia reportada en la literatura del 2.3% en los pacientes vivos con cáncer, tomaremos los expedientes de pacientes del estudio previo para su revisión y probable inclusión en el estudio.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico clínico de metástasis coroideas con sitio primario de cáncer confirmado por histopatología.
- Pacientes que cuenten con ecografía ocular (modo A y B)

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hayan recibido tratamiento oftálmico para la metástasis coroidea previo a la adquisición de las imágenes de ecografía (radiación externa, braquiterapia, antiangiogénicos, etc.
- Registro incompleto.

4.5 VARIABLES EN ESTUDIO.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

- Densidad por Ganancia Mínima de Imagen: Método indirecto para medir la densidad de un tejido mediante la amplitud de la sonda acústica.
- Área de la lesión principal: representación en Mm² del área de la lesión más grande reportada por ecografía modo B de las metástasis coroideas.
- Volumen de la lesión principal: representación en mm³ del volumen de la lesión más grande de las metástasis coroideas identificada por ecografía modo B.

4.5.1 VARIABLES ESTUDIADAS

Variable	Independiente o Dependiente	Tipo de variable:	Unidad de medición	Instrumento de Medición	Momento de la medición
Reflectividad por modo A estandarizado	Dependiente	Dimensional	Alta, media o baja	Ecografía modo A	Basal

Densidad por ganancia mínima de imagen	Dependiente	Dimensional	Decibel	Ultrasonido	Basal
Área total de lesiones	Dependiente	Dimensional	Mm2	Ecografía modo B	Basal
Área de la lesión principal	Dependiente	Dimensional	Mm2	Ecografía modo B	Basal
Volumen de lesión principal	Dependiente	Dimensional	Mm3	Ecografía modo B	Basal
Ecografía Doppler	Dependiente	Dimensional	Vascularidad	Ecografía Doppler	Basal

4.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula de estimación de proporciones para el cálculo de la muestra:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{T^2}$$

Z α =1.96 a 2 colas P=0.8 T=0.1

n= 61 pacientes

Por ser las metástasis coroideas un diagnóstico oftalmológico poco frecuente, con una incidencia reportada en la literatura del 2.3% en los pacientes vivos con cáncer, tomaremos los expedientes de pacientes del estudio previo para su revisión y probable inclusión en el estudio. Esperamos incluir, al menos, 35 pacientes.

4.7 METODO

1. Paciente con diagnóstico clínico de metástasis coroideas que cuenten con diagnóstico histopatológico del sitio del tumor primario.
2. Los pacientes serán incluidos si cuentan con la toma basal de Ecografía Modo A y B de las metástasis coroideas.
3. En caso de contar con toma basal de OCT y Doppler, se incluirán en la base de datos.
4. Se revisarán todos los expedientes del artículo publicado previamente por Salcedo-Villanueva y colaboradores ⁽¹⁾ y se incluirán los pacientes que cuenten con los criterios de inclusión.
5. Se realizará una base de datos en Excel, separando a los pacientes por el sitio primario del tumor, colocando las diferentes variables a describir.
6. Se realizará el análisis estadístico utilizando el programa SPSS 25.

4.8 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Los datos de los pacientes se van a capturar a través de una hoja de recolección en el programa de Excel.

4.9 PLAN DE ANÁLISIS.

El análisis de la información se realizará a través de porcentajes para las siguientes variables:

- Reflectividad por modo A estandarizado
- Densidad por ganancia mínima de imagen

- Área total de lesiones
- Volumen de lesión principal
- Reflectividad por OCT

Con los datos obtenidos se podrá hacer un análisis descriptivo del resultado de las diferencias imagenológicas, medidas por OCT y ecografía de los pacientes con MC de acuerdo a su sitio primario del tumor.

4.10 ASPECTOS ETICOS

El estudio consiste en la revisión de expedientes e imágenes de los estudios tomados a los pacientes, por lo que no requiere consentimiento informado. Los datos personales de cada paciente serán manejados de manera confidencial, y se cuidará la privacidad del paciente. El desarrollo de este protocolo se apega a los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos, adoptada por la Declaración de Helsinki. Se cumplirán los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad en el manejo de la información de los pacientes; la información obtenida se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

5. ORGANIZACIÓN

5.1 RECURSOS

- Recursos humanos

Los investigadores

-Recursos materiales.

- No son requeridos

5.2 RECURSOS DEL HOSPITAL.

- Expedientes electrónicos

5.3 FINANCIAMIENTO.

No es requerido.

6. RESULTADOS

Se reclutaron de manera consecutiva 76 pacientes, 51.3% (N=39) correspondientes al sexo femenino.

La edad de presentación del tumor primario tuvo una mediana de 63.5 años (IQR 41.75, 25.78). La edad de presentación de las metástasis coroideas tuvo una mediana de 64 años con un intervalo intercuartilar de 37 (25,77).

El 67.1% de los casos fue unilateral (N=51) de los cuales el 50% correspondiente al ojo izquierdo.

La mayor parte de las lesiones 79.5% (N=31) fueron reportadas como solitarias.

Reflectividad por modo A por sitio de tumor primario

Cáncer	Media	Mínimo	Máximo	95% IC
Mama	85.00	72.00	92.00	81.88-88
Pulmón	74.00	55.00	81.00	65.35-82.64
Gastrointestinal	72.00	52.00	90.00	44.04-99.95
Riñón	64.00	54.00	70.00	42.34-85.65

TABLA 1. Comparación de sitios de cáncer primario en diferentes cohortes.

Número	Estudio Actual		Shields et al		Kreusel et al	
1	Mama	30 (39.5%)	Mama	416 (37.4%)	Mama	38 (53%)
2	Pulmón	20 (25%)	Pulmón	295 (26.5%)	Pulmón	19 (26%)
3	GI (Colon)	7 (9.2%)	GI	40 (3.6%)	GI	2 (3%)
4	Renal	5 (6.6%)	Renal	46 (4.1%)	Renal	2 (3%)
5	Testicular	3 (3.9%)	Carcinoide.	24 (2.1%)	Melanoma	2 (3%)
6	Tiroides	3 (3.9%)	Tiroides	15 (1.3%)	Melanoma uveal	2 (3%)
7	Prostata	3 (3.9%)	Prostata	23 (2.0%)	Otros	6 (8%)
8	Ovárico	2 (2.6%)	Pancreas	8 (0.7%)	Desconocido.	1 (1%)
9	Carcinoide.	1 (1.3%)	Desconocido	177 (15.9%)		
10	Esófago	1 (1.3%)	Otros	40 (3.6%)		
11	Melanoma	1 (1.3%)	Melanoma	27 (2.4%)		

El diámetro de las metástasis coroideas tuvo una mediana de 10.5 mm IQR 4.23 (7,15.65), cuando estuvo disponible el volumen de la lesión (N=6) se obtuvo una mediana de 502 mm³ IQR 806.3 (126,2082).

La reflectividad por modo A estandarizado(N=36) obtuvo una reflectividad media en el 27.8% (N=10) y reflectividad alta en el 72.2% (N=26).

El 60.6% (N=43) de las metástasis coroideas presentaron un desprendimiento seroso de retina asociado.

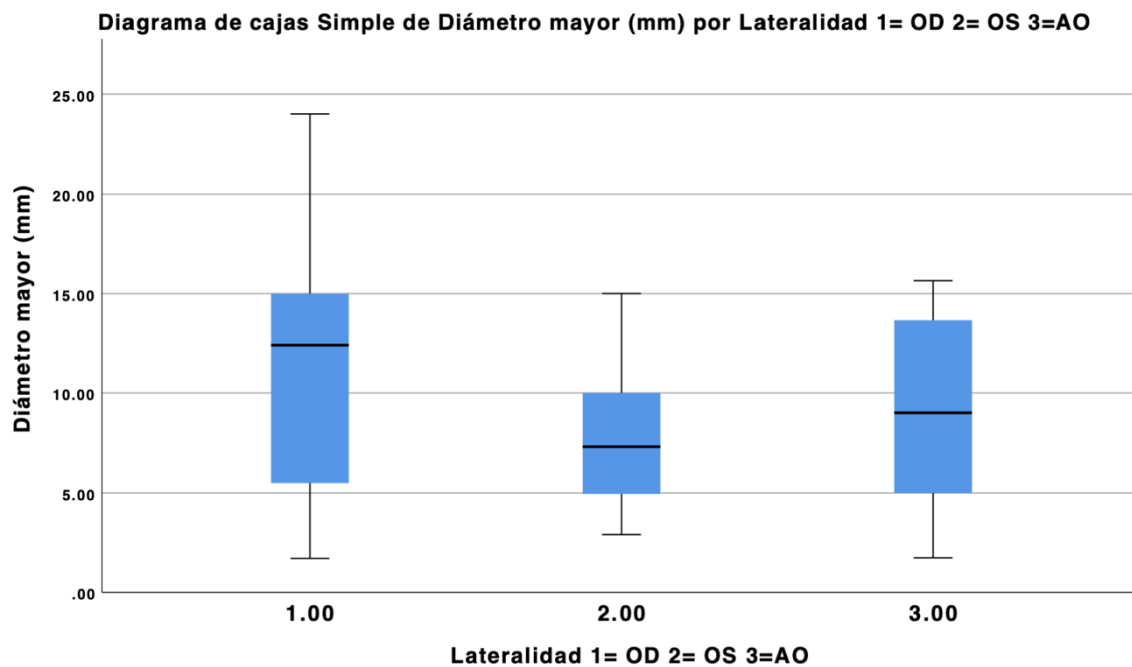
TABLA 2. Frecuencia de forma de tumor en las metástasis coroideas.

Forma 1= domo, 2= lobulado, 3=difusa, 4= gran masa, 5= nódulos, 6= masa ovalada, 7=hongo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1.00	4	5.3	21.1	21.1
	2.00	3	3.9	15.8	36.8
	3.00	4	5.3	21.1	57.9
	4.00	5	6.6	26.3	84.2
	6.00	2	2.6	10.5	94.7
	7.00	1	1.3	5.3	100.0
	Total	19	25.0	100.0	
Perdidos	Sistema	57	75.0		
Total		76	100.0		

El ojo más frecuentemente afectado fue el ojo izquierdo. Al comparar el tamaño del tumor por la lateralidad no se encontró significancia estadística, pero si una tendencia de metástasis coroideas más grandes en el ojo derecho.

GRÁFICA 1. Comparación entre tamaño de metástasis coroideas y Lateralidad de sitio de afectación.



La vascularidad de las metástasis coroideas cuando los datos estaban disponibles (N=12) reporto con mayor frecuencia una irrigación central (33.3%) y una importante vascularidad con alta resistencia (33.3%).

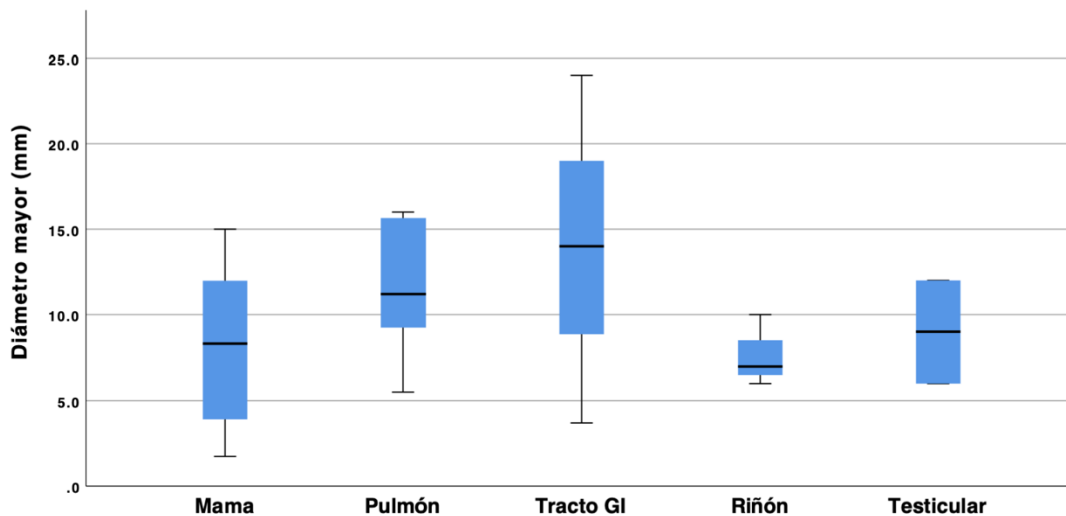
TABLA 3. Frecuencia de hallazgos de vascularidad por Ultrasonido Doppler.

Características por Doppler	Frecuencia	Porcentaje
Irrigación central	4	33.33%
Sin vascularidad	2	16.66%
Importante irrigación con alta resistencia	5	41.66%
Importante irrigación con baja resistencia	1	8.33%

No existió diferencia en el diámetro del tumor por tipo de tumor primario. En la prueba ANOVA se obtuvo una P de 0.4. Las frecuencias menores al 5% fueron eliminadas de la gráfica.

	Media	Porcentaje
Mama	4	33.33%
Pulmón	2	16.66%
Gastrointestinal	5	41.66%
Riñón	1	8.33%

GRÁFICA 2. Diámetro de metástasis Coroideas por sitio de tumor primario.



Aunque no fue significativo los tumores gastrointestinales tendieron a generar metástasis coroideas de mayor tamaño que el resto de los sitios de tumor primario.

Al comparar la reflectividad por modo A estandarizado usando la prueba de Chi cuadrada, aunque no fue significativo los cánceres de mama tendieron a mostrar reflectividad más alta con respecto al resto de los tumores primarios con una P de 0.84. Ninguna de las metástasis coroideas presentó reflectividad baja.

Presentación de caso:

Paciente Varón de 46 años que presenta disminución de la visión en el ojo izquierdo en los últimos veinte días. El examen del ojo izquierdo muestra una sola lesión en forma de hongo dependiente del tejido coroideo con hemorragias intrarretinianas sobre y alrededor del tumor. El examen del ojo derecho muestra una lesión única bien definida por encima de la arcada temporal superior con cambios pigmentarios. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) fue de 20/30 en el ojo derecho y 20/400 en el ojo izquierdo.

La imagen en modo B muestra en el ojo izquierdo una lesión coroidea única en forma de hongo que mide 12,72 mm x 13,66 mm en la base y 7,01 mm de altura, y en el ojo derecho una lesión subretiniana en forma de cúpula poscuatorial con una base de 3,93 mm x 3,14 mm y una altura de 0,88 mm. El paciente fue enviado al oncólogo diagnosticando un adenocarcinoma de esófago estadio Clínico IV.

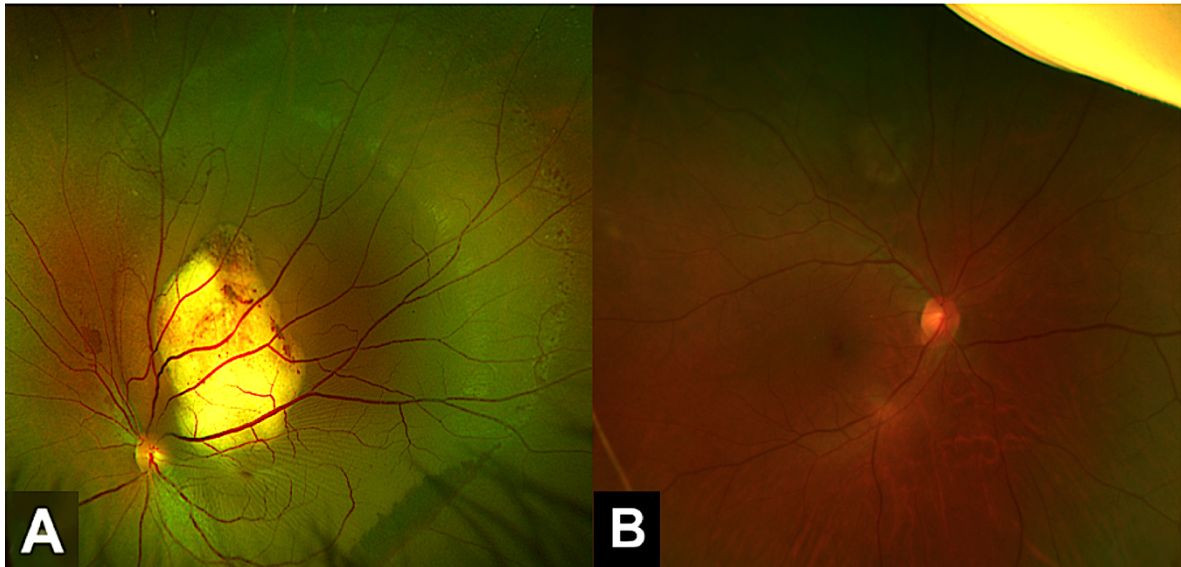


Fig 1. (A) Retinofotografía de campo ultraamplio del ojo izquierdo que muestra una lesión amelanótica única en forma de hongo, metástasis coroidea de adenocarcinoma de esófago con hemorragias intrarretinianas sobre y alrededor del tumor, así como líquido subretiniano que desplaza hacia abajo el nervio óptico y la mácula. (B) Fotografía de campo ultraamplio del ojo derecho que muestra una única lesión en forma de domo de un disco y medio de diámetro por encima de la arcada temporal superior.

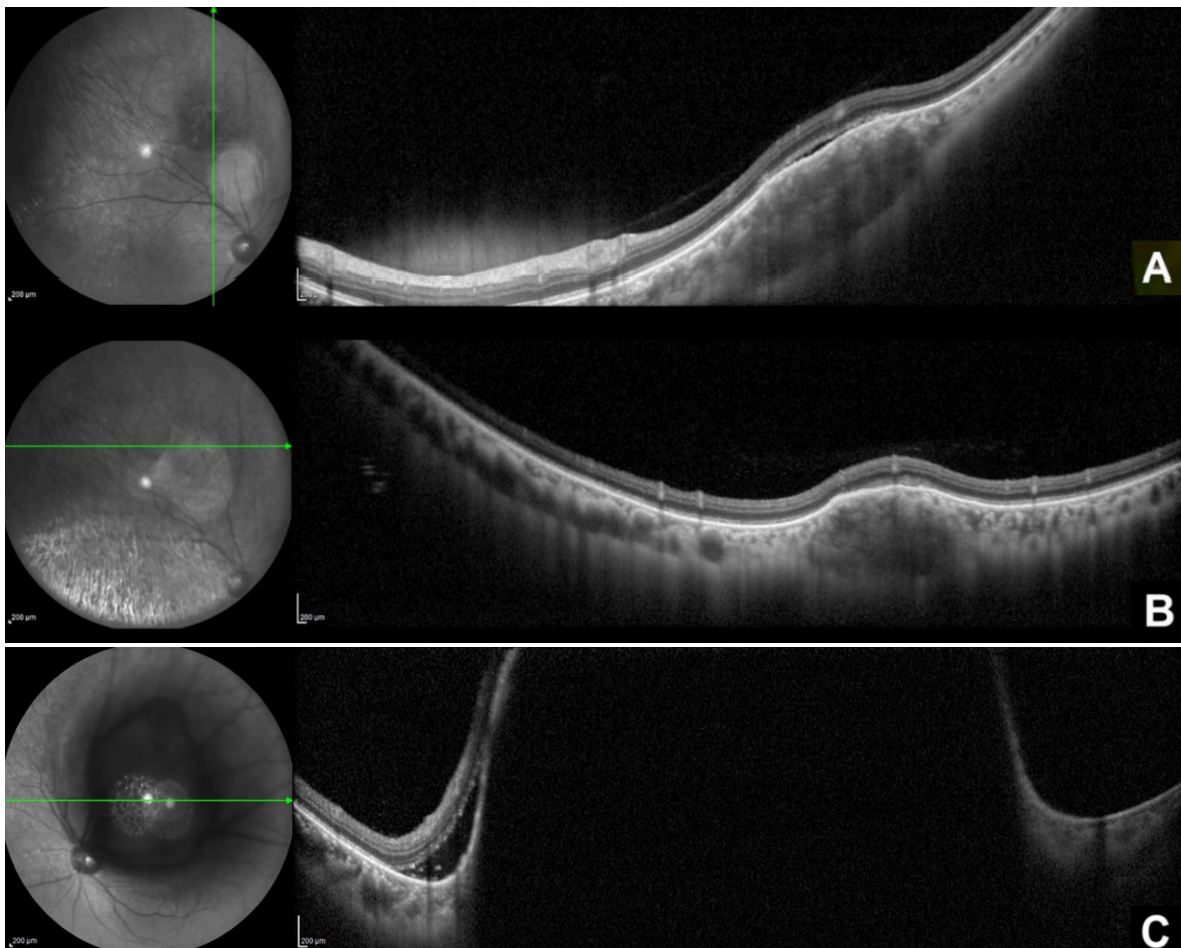


Fig 2. (A) Corte vertical de OCT del ojo derecho que muestra la retina desplazada hacia adelante con un desprendimiento de tipo seroso debido a una masa dependiente de la coroides. (B) Corte horizontal de OCT del ojo derecho que muestra una elevación en forma de cúpula coroidea hiporreflectante de la retina neurosensorial y el EPR. (C) Corte horizontal de OCT del ojo izquierdo que muestra una masa coroidea que desplaza la retina neurosensorial y el EPR con un desprendimiento de tipo seroso asociado con manchas hiperreflectantes.

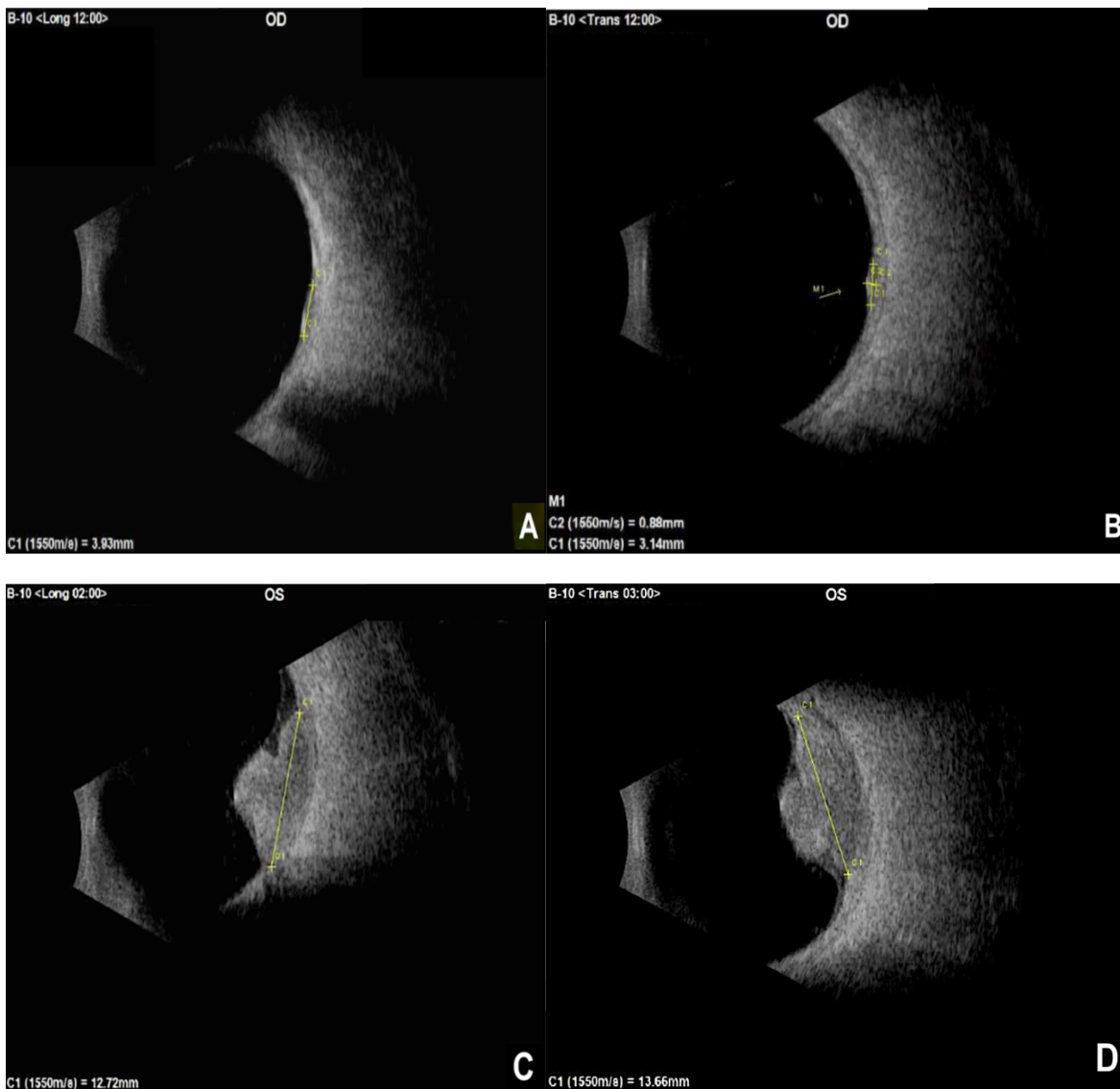


Fig 3. (A-B) Ecografía B longitudinal y transversal del ojo derecho que muestra una lesión coroidea en forma de cúpula poscuatorial en M12 con una base de 3,93 mm x 3,14 mm y una altura de 0,88 mm de aspecto homogéneo, sin atenuación posterior (C-D) La ecografía B longitudinal y transversal del ojo izquierdo muestra una lesión coroidea en forma de hongo en el cuadrante temporal superior (de m1 a m3), de superficie regular, 12,72 mm x 13,66 mm de base y 7,01 mm de altura, de contenido heterogéneo sin atenuación posterior

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio el cáncer de mama fue el más frecuentemente identificado como tumor primario causante de las metástasis coroideas. Algo que llama la atención es la tendencia en la población mexicana de tener mayor frecuencia de tumores testiculares y de riñón causantes de metástasis coroideas.

La ecografía permite la localización de la masa intraocular, la estimación de su tamaño y la caracterización de su reflectividad tisular. Es un examen útil para medir las dimensiones del tumor, aunque los márgenes laterales del CM frecuentemente están mal definidos.

En nuestro artículo el ojo izquierdo fue el más afectado, lo cual concuerda con lo reportado por Stephens y Shields quienes consideraron que el ojo izquierdo tenía más probabilidades de verse afectado, porque la arteria carótida interna izquierda y la arteria oftálmica se distribuyen en ángulo recto. ⁽²⁸⁾ Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta tendencia.

Este es el primer estudio en reportar las diferencias ecográficas de las metástasis coroideas de acuerdo al sitio del tumor primario. En nuestro estudio encontramos una tendencia mayor del cáncer de mama a generar metástasis coroideas con una reflectividad mayor que los demás tumores primarios.

También encontramos que los tumores gastrointestinales tienden a generar metástasis coroideas de mayor tamaño que el resto de los tumores primarios.

En la literatura se encuentra reportado que en general las metástasis coroideas se caracterizan por ser una masa plana o ligeramente en forma de cúpula con una reflectividad no homogénea de media a alta, a diferencia de los melanomas coroideos (tumor primario ocular) que suelen tener forma de cúpula con una reflectividad homogénea de baja a media.

En nuestro estudio realizamos una comparación de tamaño de las metástasis coroideas vs melanoma coroideo encontrando que los melanomas generan tumores de mayor tamaño que las metástasis coroideas ($P=0.013$). Por lo que en pacientes sin antecedentes de cáncer con lesiones solitarias coroideas que tienen forma de domo y se pueden confundir con metástasis coroideas, el tamaño podría guiar más al diagnóstico de melanoma coroideo.

Esto abre otro panorama para nuevas investigaciones ya que hace falta más información sobre las características y diferencias ecográficas de las metástasis coroideas vs los melanomas coroideos.

Este estudio busca abrir el panorama para facilitar una búsqueda de tumores primarios de forma más eficaz, ya que no en todos los casos se detecta un tumor primario de primera instancia, por lo que con las características ecográficas de las metástasis coroideas podemos realizar una búsqueda más dirigida del sitio del tumor primario.

8. CONCLUSIÓN

Las metástasis coroideas tuvieron un diámetro medio por ecografía modo B de 10.5 mm, con una reflectividad media-alta y datos de vascularidad en el 85.3% de los casos.

Los datos de vascularidad de mayor frecuencia fue la presencia de irrigación central y datos de amplia vasvularidad con alta resistencia.

La reflectividad tiende a ser mayor en las metástasis coroideas provenientes de el cáncer de mama y los tumores gastrointestinales tienden a generar metástasis coroideas de mayor tamaño.

Los sitios de cáncer primario y las características clínicas de las metástasis coroideas en pacientes mexicanos muestran similitudes y diferencias con otras poblaciones; encontramos que, aunque los cánceres de mama y de pulmón son los sitios predominantes en nuestra población, nuestros resultados muestran una mayor proporción de cáncer gastrointestinal y renal, así como una mayor incidencia de cáncer de ovario y testicular en comparación con otros estudios.



9. ABREVIATURAS.

- ECO Doppler: Ecografía modo Doppler
- ECO Modo A: ecografía modo A
- MC: metástasis coroideas

- OCT: tomografía de coherencia óptica.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Salcedo-Villanueva, G., Medina-Andrade, A., Moreno-Paramo, et al. Primary Cancer Sites and Clinical Features of Choroidal Metastasis in Mexican Patients. *Clinical Ophthalmology*. 2020; Volume 15, 201-209. doi: 10.2147/ophth.s285250.
- 2- Perls, M. Beitrage zur geschwulstlehre. *Virschows Arch* 1, 1872:437-67.
- 3- Konstantinidis, L., Rospond-Kubiak, I., Zeolite, I., et al., 2014. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br. J. Ophthalmol.* 2014;98:92-98. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303519>
- 4- Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104:1265-76.
- 5- Mathis, T., Jardel, P., Loria, O., Delaunay, B., Nguyen, A., & Lanza, F. et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Progress In Retinal And Eye Research*. 2019;68:144-176. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.09.003
- 6- Demirci, C.L. Shields, A.-N. Chao, J.A. Shields Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136:264-271.
- 7- M.I. Freedman, J.C. Folk Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960. 1987;105:1215-1219.
- 8-, J.W. Harbour, P. De Potter, C.L. Shields, et al. Uveal metastasis from carcinoid tumor. Clinical observations in nine cases *Ophthalmology*. 1994;101:1084-1090.
- 9- J.A. Shields, C. Carvalho, C.L. Shields, et al. A.D. Bilateral choroidal metastasis from adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland. *Retina Phila. Pa.* (2000);20:406-407.
- 10- N. Besic, Z. Luznik. Choroidal and orbital metastases from thyroid cancer *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 2013;23:543-551.
- 11- M.I. Freedman, J.C. Folk. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960. 1987;105:1215-1219.
- 12- D. Krohn-Hansen, E.H. Strøm, S.J. Charles, et al. Carcinoma of the ovary with primary presentation in the choroid *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999;77:713-716.
- 13- G. Nabi, S. Dadeya, P.N. Dogra, et al. Eye metastasis form urothelial tumours *Int. Urol. Nephrol.* 2002;34:51-54.
- 14- N. Singh, P. Kulkarni, A.N. Aggarwal, et al. Gupta Choroidal metastasis as a presenting manifestation of lung cancer: a report of 3 cases and systematic review of the literature *Medicine (Baltim.)* 2012;91:179-194.
- 15- K.-M. Kreusel, N.E. Bechrakis, T. Wiegel, et al. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from lung cancer *Acta Ophthalmol.* 2008;86:515-519.

- 16- L. Konstantinidis, B. Damato Intraocular metastases--A review Asia-Pac. J. Ophthalmol. Phila. 2017;6:208-214.
- 17- B. Sobottka, T. Schlote, H.G. Krumpaszky, et al. Choroidal metastases and choroidal melanomas: comparison of ultrasonographic findings Br. J. Ophthalmol. 1998;82:159-161.
- 18- M. Neudorfer, M. Waisbourd, I. Anteby, et al. Color flow mapping: a non-invasive tool for characterizing and differentiating between uveal melanomas and choroidal metastases Oncol. Rep. 2011;25:91-96.
- 19- A.M. Verbeek, J.M. Thijssen, M.H. Cuyppers, et al. Echographic classification of intraocular tumours. A 15-year retrospective analysis Acta Ophthalmol. 1994;72:416-422.
- 20- B. Sobottka, T. Schlote, H.G. Krumpaszky, et al. Choroidal metastases and choroidal melanomas: comparison of ultrasonographic findings Br. J. Ophthalmol. 1998;82:159-161.
- 21- K. Meyer, J.J. Augsburger. Independent diagnostic value of fluorescein angiography in the evaluation of intraocular tumors Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 1999;237:489-494.
- 22- C.L. Shields, J.A. Shields, P. De Potter. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours Br. J. Ophthalmol. 1995;79:237-245.
- 23- S.A. Al-Dahmash, C.L. Shields, S. Kaliki, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes Retina Phila. 2014;34:1588-1593.
- 24- H. Demirci, A. Cullen, J.M. Sundstrom. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis Retina Phila. 2014;34:1354-1359.
- 25- Salcedo-Villanueva G, Trujillo-Alvarez M, Becerra-Revollo C, et al. A Proposed Method to Quantify Vitreous Hemorrhage by Ultrasound. Clin Ophthalmol. 2019;13:2377-2384 <https://doi.org/10.2147/OPTH.S229857>.
- 26- P. Perri, M. Chiarelli, P. Monari, et al. Choroidal metastases. Echographic experience from 42 patients Acta Ophthalmol. 1992:96-98.
- 27- Shields CL, Welch RJ, Malik K, et al. Uveal metastasis: Clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. Middle East Afr J Ophthalmol. 2018;25:81-90.
- 28- Stephens RF, Shields JA. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. Ophthalmology. 1979;86(7):1336-1349. doi:10.1016/S0161-6420(79)35393-3