



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN
MÉXICO, I.A.P**

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL
MELANOMA UVEAL EN UN CENTRO DE REFERENCIA
OFTALMOLÓGICO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTA:
EDGAR RAFAEL CARAZO VARGAS**

**TUTOR:
DR. ABELARDO RODRÍGUEZ REYES
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA OFTÁLMICA**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. NALLELY RAMOS BETANCOURT
ESPECIALISTA EN CÓRNEA Y CIRUGÍA REFRACTIVA**

**LUGAR Y AÑO DE PRESENTACIÓN DEL EXAMEN:
CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2021**





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.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN	5
I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. ANTECEDENTES	7
III. MARCO CONCEPTUAL	11
IV. JUSTIFICACIÓN	25
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
VI. OBJETIVOS	28
VII. HIPÓTESIS	29
VIII. DISEÑO Y METODOLOGÍA	30
IX. ORGANIZACIÓN.....	35
X. RESULTADOS.....	37
XI. DISCUSIÓN.....	38
XII. CONCLUSIONES.....	43
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	44

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por el don de la vida y por todos los milagros que me ha concedido.

A mis amados padres y hermanos, por todas las cualidades buenas que tengo como persona.

A mis maestros, en especial al Dr. Abelardo Rodríguez Reyes y la Dra. Nallely Ramos Betancourt, por su paciencia y sabiduría.

A mis amigos, en especial a Sughey, Alicia y Dany, por creer en mí aún si comienzo a dudar de mi mismo.

DEDICATORIA

A mi madre, Adelaida Evangelina Vargas Sumano, quien me ha enseñado a tener bondad, amor y fé.

A mi padre, Gonzalo Carazo Padre, quien me ha enseñado a tener constancia, determinación y fé.

A mis hermanos, María del Rosario Carazo Vargas y Gonzalo Carazo Vargas, quienes me han apoyado en mis momentos más grises.

A mis seres amados que he perdido en el camino y que me amaron tanto como yo a ellos.

A las personas que creen en mí, aún sin ser parte de mi familia.

A los pacientes que he tenido el honor de atender, por ser una luz en mi aprendizaje.

RESUMEN

El melanoma uveal (MU), puede localizarse en el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. Su incidencia es de 5 casos por millón de habitantes al año y la edad media de aparición es de 60 años. El diagnóstico se basa en el examen clínico del tumor con biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta. El estudio anatómo-patológico de los ojos enucleados por MU en las últimas décadas del siglo XX jugó un papel importante en el conocimiento de esta neoplasia y en la determinación de factores pronósticos, que incluyen características clínicas, histológicas y citogenéticas.

El objetivo del estudio fue describir las características anatomopatológicas del melanoma uveal en laminillas de ojos enucleados del servicio de patología mediante un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional.

Se revisaron todos los casos de los archivos del servicio de patología con diagnóstico anatomopatológico de melanoma uveal en un periodo de 20 años. Se analizaron las siguientes variables. Variables clínicas: edad, sexo, lateralidad, localización, tamaño (altura y diámetro basal). Variables anatomopatológicas: tipo celular, invasión escleral, extensión extraescleral, invasión del nervio óptico, índice mitótico, patrón microvascular, infiltración tumoral por melanófagos (macrófagos), infiltración tumoral por linfocitos, presencia de necrosis.

El Universo de trabajo y la muestra estuvo constituido por pacientes tratados por melanoma uveal en APEC. La información fue procesada en el programa estadístico SPSS de Windows versión 25.

I. INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en el adulto. Representa el 79-81% de los melanomas oculares y 3-5% de todos los melanomas. En Estados Unidos, la incidencia es de 5 casos por millón de habitantes. En Europa, la incidencia sigue un gradiente decreciente de norte a sur que varía de 2 a 8 casos por millón de habitantes. En México, no existen datos publicados de la incidencia de este tumor.

El melanoma uveal (MU), puede localizarse en el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. Su incidencia es de 5 casos por millón de habitantes al año y la edad media de aparición es de 60 años. El diagnóstico se basa en el examen clínico del tumor con biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta. El estudio anatómo-patológico de los ojos enucleados por MU en las últimas décadas del siglo XX jugó un papel importante en el conocimiento de esta neoplasia y en la determinación de factores pronósticos, que incluyen características clínicas, histológicas y citogenéticas.

II. ANTECEDENTES

El melanoma uveal se conoce desde hace más de 100 años. René Laennec (1781-1826), cirujano durante las guerras napoleónicas, describió estas tumoraciones pigmentadas y sus metástasis como “melanoses” (1). En 1845, Lawrence recalcó su comportamiento maligno (2). En 1863, Rudolf Virchow recalcó la importancia de la estructura histológica del tumor (3). En 1868, Von Gaefe (4) y Knapp (5) constataron los trabajos de Virchow, aportando una precisa descripción sobre la clínica y la patología del melanoma intraocular. En 1882, E. Fuchs describió 259 casos (5). Otras recopilaciones históricas relevantes son las de Recklinghausen, Lawford y Collins, Panas y Rochon-Duvigneaud, Rubbert, con diferentes puntos de vista sobre el origen de las células pigmentadas. (7)

Desde que Masson (6) proclamó el origen neurógeno de los melanomas cutáneos, hoy en día se defiende que los melanomas de coroides se forman a partir de melanocitos pluripotenciales del tubo neural y que por lo tanto, tendrían una génesis neuroectodérmica. (8)

En 1978, Lorenz Zimmermann, después de analizar las estadísticas sobre la supervivencia de los pacientes enucleados, observó que la mortalidad antes de la enucleación de un melanoma uveal era del 1% y aumentaba después de la enucleación a 8%, lo cual atribuyó a la manipulación del globo ocular durante la cirugía o a la influencia desfavorable de la exéresis del tumor a nivel de los mecanismos de defensa inmunitarios. (9) En este contexto, Zimmerman (10) preconizó el empleo de técnicas quirúrgicas atraumáticas, y, recuperó y extendió la antigua idea de Stallard (11) de tratar los melanomas con placas radiactivas.

Los estudios de supervivencia en el melanoma uveal comienzan con Zimmerman en EEUU (12) y Jensen (13) en Dinamarca a finales de los años 70. Zimmerman et al publicaron una revisión de 1146 pacientes, mostrando una mortalidad del 46% a 15 años, con un pico de mortalidad entre los dos o tres años, atribuido a la

diseminación de la enfermedad durante el acto quirúrgico. Jensen et al, publicaron una revisión de 302 pacientes, mostrando una mortalidad del 50% a los 25 años pero con un pico de mortalidad del 10% en el primer año de seguimiento. Estos trabajos fueron los impulsores principales del desarrollo de tratamientos conservadores, ya que hasta los años 80, la enucleación era el tratamiento estándar del melanoma uveal.

En 1992, Diener-West (14) publicó un metaanálisis resumiendo todos los trabajos publicados en materia de supervivencia entre 1966-1988; observó que la mortalidad a los 5 años post-enucleación para tumores pequeños, medianos y grandes era del 16%, 32% y 52% respectivamente. Este trabajo confirmó que el tamaño tumoral es un importante factor pronóstico y sirvió como dato de partida para futuros estudios que tratan de comparar la supervivencia de tratamientos conservadores frente a la enucleación, el principal de los cuales es el “Collaborative Ocular Melanoma Study” en Norteamérica. Esta hipótesis llevó a la creación en 1986, de un estudio prospectivo randomizado y multicéntrico en los Estados Unidos, el Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), en el cual participaron más de 40 clínicas de EUA y Canadá.

El objetivo del COMS fue encontrar el manejo óptimo para el melanoma uveal. El estudio consistió en tres grupos evaluando la efectividad del manejo en tumores pequeños, medianos y grandes. Un estudio observacional prospectivo en tumores pequeños, un ensayo aleatorizado que comparó enucleación contra braquiterapia con I-125 en tumores medianos (tasa de mortalidad similar) y un ensayo aleatorizado que comparó enucleación contra enucleación con radioterapia preoperatoria en tumores grandes (tasa de mortalidad similar). Las conclusiones del COMS fueron: tumores pequeños en pacientes sanos tienen un riesgo bajo de muerte a 5 años; en tumores medianos existe un riesgo alto de pérdida visual por braquiterapia con I-125 (hasta 49%), la braquiterapia con I-125 no cambia la tasa

de supervivencia; y en tumores grandes la radiación previa a la enucleación no cambia la tasa de supervivencia en pacientes con o sin metástasis.

Singh (15) publicó un estudio en el cual estudió la supervivencia de 4070 pacientes incluidos desde 1973 a 2008, observó que los datos de supervivencia se habían mantenido estables con respecto a los publicados a lo largo de los últimos 30 años, confirmando que la supervivencia es independiente del tratamiento realizado.

En México, no existen datos publicados de la incidencia de este tumor.

S. Delgado, A. Rodríguez-Reyes et al, estudiaron un total de 39 ojos enucleados, con el objetivo de describir las características ultrasonográficas, histopatológicas y genéticas del melanoma uveal en población mexicana mestiza; encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la altura tumoral por ultrasonido y anatomía patológica; además la edad promedio de presentación fue de 55 años, menor a la reportada en otras series; predominio del sexo femenino, a diferencia de lo reportado en otras series; la mayoría de los tumores eran grandes, probablemente por un diagnóstico tardío o en estadio avanzado, debido tanto al nivel sociocultural como a la insuficiencia de los servicios de salud; y finalmente la reflectividad era entre media y media – alta, a diferencia de lo reportado en otras series, probablemente por un factor racial con mayor cantidad de pigmento uveal en población mexicana mestiza. (16)

Báez González, A. Rodríguez-Reyes et al, revisaron los casos de los archivos del Servicio de Patología de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P., Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, con diagnóstico histopatológico de melanoma uveal (1957 a marzo del 2002); estudiaron un total de 122 ojos enucleados, de los cuales 13 correspondieron a pacientes menores de 30 años (11.4%), a diferencia de lo reportado en otras series (0.6% - 1.6%). Concluyeron que el melanoma uveal no es un tumor raro en pacientes menores de 30 años, por lo que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de tumores intraoculares. Previamente, Hudson et al, informaron que el melanoma coroideo tiende a presentarse a edad

más temprana en pacientes hispánicos que en caucásicos, probablemente debido a factores inmunológicos o genéticos en población mestiza. (17)

III. MARCO CONCEPTUAL

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en el adulto. (16) Representa el 79-81% de los melanomas oculares y 3-5% de todos los melanomas. [18-20] En Estados Unidos, la incidencia es de 5 casos por millón de habitantes. [18] En Europa, la incidencia sigue un gradiente decreciente de norte a sur que varía de 2 a 8 casos por millón de habitantes. [19] En México, no existen datos publicados de la incidencia de este tumor. (16)

El melanoma uveal se origina de los melanocitos del tracto uveal y la localización más frecuente es la coroides (80%), seguida por el cuerpo ciliar (12%) y el iris (8%). (16) Se consideran factores de riesgo la piel clara, cabello rubio, iris claro, síndrome de nevo displásico, melanocitosis ocular, melanocitosis oculodérmica, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Li-Fraumeni, exposición solar o ultravioleta. (21,22)

Se diagnostica generalmente en la sexta década de la vida. (16) Los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen nevo coroideo (49%), corioretinopatía hemorrágica exudativa periférica (8%), hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (6%), desprendimiento hemorrágico de la retina o del epitelio pigmentario de la retina (5%), hemangioma coroideo circunscrito (5%) y degeneración macular relacionada a la edad (4%). (23)

El nevo coroideo se encuentra en 3% de los individuos mayores de 30 años. (24) Existe evidencia que los melanomas uveales pueden desarrollarse de novo o a partir de nevos preexistentes. (25) Los estudios indican una tasa anual de transformación maligna que va de 1 / 4300 a 8845. (24) Shields et al. identificaron los factores clínicos de riesgo para transformación de nevo coroideo a melanoma, tales como la

altura mayor a 2 mm, líquido subretiniano, presencia de síntomas, pigmento naranja (lipofuscina), proximidad dentro de 3 mm del nervio óptico, vacío acústico, ausencia de halo y ausencia de drusas. (Mnemotecnia TFSOM UHHD, To Find Small Ocular Melanoma Use Helpful Hints Daily). (16) Un nevo coroideo con cualquiera de esos factores tiene un 38% de riesgo de transformación a melanoma a 5 años, con dos o más factores tiene un 50% de riesgo. (23)

El diagnóstico de melanoma uveal se basa principalmente en el examen clínico con biomicroscopía y oftalmoscopia indirecta. En contraste con los principios básicos de oncología, la evaluación histológica o citológica no se utiliza habitualmente en el diagnóstico de neoplasias intraoculares. Pruebas auxiliares incluyen: fotografía a color de fondo de ojo, ultrasonografía, angiografía con fluoresceína, angiografía con verde de indocianina, tomografía de coherencia óptica, autofluorescencia y UBM. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) se puede realizar cuando el diagnóstico clínico es incierto. (26,27) Otras técnicas de imagen (TC, RM) se reservan para casos en los que no se puede explorar el interior del globo ocular (cataratas, hemorragia vítrea) y para la valoración de la extensión del tumor fuera del globo ocular. (25)

En ultrasonografía modo A, se observan ecos internos de reflectividad baja - media y se pueden ver pulsaciones vasculares dentro del tumor. (28,29) En ultrasonografía modo B, se pueden reconocer 3 características clásicas: zona de vacío acústico dentro del melanoma, excavación coroidea y sombreado en la órbita (30,31). La ultrasonografía modos A y B ayudan en el diagnóstico en 95% de los casos cuando el melanoma mide más de 3 mm de grosor (30). En un estudio realizado con 1739 pseudomelanomas, se encontró que 49% de ellos habían sido diagnosticados como melanomas, siendo realmente nevos coroides (30). Los nevos son ecodensos y mínimamente vascularizados (31).

La exactitud para diagnosticar melanoma corioideo usando angiografía con fluoresceína es limitada. En tumores grandes se pueden ver algunas características, pero no son patognomónicas, como la circulación tumoral intrínseca (doble circulación), fuga de fluorescencia progresiva extensa, tinción tardía de la lesión y múltiples fugas a nivel del epitelio pigmentario de la retina. La angiografía con verde de indocianina es capaz de evidenciar la microcirculación de los melanomas corioideos (28,31).

En la tomografía de coherencia óptica (OCT), los melanomas muestran una retina de grosor normal y fotorreceptores intactos, pero son evidentes el desprendimiento de retina seroso y detritus detrás de la retina. Los nevus cuentan con pérdida de fotorreceptores en el 50% de los casos, escotoma absoluto, atrofia retiniana con adelgazamiento, y desprendimiento del epitelio pigmentario en 15% de los casos (28,31).

En cuanto a la autofluorescencia, los melanomas tienen grumos de autofluorescencia con evidente color naranja, a diferencia de los nevus corioideos que no tienen autofluorescencia (28,31).

La presentación clínica depende del tamaño y localización del tumor, aunque puede ser asintomático y detectarse incidentalmente en la exploración oftalmológica. Algunos síntomas frecuentes son visión borrosa, defectos en el campo visual, fotopsias, miodesopsias, dolor e irritación. Ocasionalmente se puede observar un vaso centinela en tumores que afectan el cuerpo ciliar (16). El melanoma de coroides puede ser pigmentado en 50%, no pigmentado en 15% y mixto en 30%; y las 3 configuraciones que pueden presentar son en forma de domo (75%), hongo (20%, que ocurre cuando el tumor rompe la membrana de Bruch y se prolapsa al espacio subretiniano) y difuso (5%). (16)

Los avances en las opciones terapéuticas, han mejorado la tasa de control local del tumor y la preservación del globo ocular, pero la tasa de supervivencia se mantiene relativamente sin cambios. [18,32,33]

El melanoma uveal tiene una alta tendencia a desarrollar metástasis resultando en una alta mortalidad. [1,5-10] Los sitios comunes de las metástasis incluyen hígado (89%), pulmón (29%) y hueso (17%). [18] Diversas características clínicas, anatomopatológicas y citogenéticas, pueden identificar a aquellos pacientes que están en alto riesgo de desarrollar metástasis y probablemente se beneficien de opciones terapéuticas.

Características clínicas

Las características clínicas asociadas con mal pronóstico incluyen edad avanzada, género masculino, localización en cuerpo ciliar, tamaño del tumor (altura y diámetro basal), configuración difusa del tumor, asociación con melanocitosis ocular / oculodérmica, extensión extraocular y tumor en estadio avanzado de acuerdo con la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC). [18]

Edad de presentación

Algunos estudios han concluido que la edad de presentación no influye en el pronóstico. [34-36] Por el contrario, otros estudios han indicado que el pronóstico de vida es más favorable en pacientes jóvenes. [37-42]

Género

El Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) no encontró diferencias en el pronóstico entre hombres y mujeres. [42] Sin embargo, en un estudio de 723 pacientes, Zloto et al. encontraron peor pronóstico en hombres. [29] La tasa de metástasis más baja en las mujeres podría estar relacionada con factores hormonales. [43-45]

Tamaño del tumor (altura y diámetro basal)

A diferencia de otros tumores, el sistema de estadificación TNM no ha sido generalizado en melanoma uveal debido a su complejidad, por ello existe una variedad de sistemas alternativos, como la del AJCC, COMS. La clasificación difundida por el COMS tiene un valor pronóstico para el paciente y la selección del tratamiento. (25)

COMS		
Tamaño	Altura	Diámetro basal
Pequeño	<2.5 mm	<16 mm
Mediano	2.5-10 mm	<16 mm
Grande	>10 mm	>16 mm

En 1992, Diener-West (14) publicó un metaanálisis resumiendo todos los trabajos publicados en materia de supervivencia entre 1966-1988, observó que la mortalidad a los 5 años post-enucleación para tumores pequeños, medianos y grandes era del 16%, 32% y 52% respectivamente.

En un estudio de 289 pacientes, Kujala et al. encontraron una asociación significativa entre un diámetro basal mayor y la mortalidad relacionada con el melanoma. [46] Por análisis de regresión de riesgos competitivos, la razón de riesgo fue 1.08 por cada milímetro de aumento en el diámetro del tumor. La incidencia acumulada estimó que la mortalidad asociada con el melanoma aumentó con un

diámetro basal mayor al 18% para tumores pequeños, 52% para tumores medianos y 59% para tumores grandes a 25 años. [14]

En un estudio de 8.033 pacientes, Shields et al. encontraron que un aumento del grosor tumoral se asocia a un aumento del riesgo de metástasis. [47] Por Kaplan-Meier, el riesgo de metástasis a los 5, 10 y 20 años fue del 6%, 12%, y 20% para tumores pequeños; 14%, 26% y 37% para tumores medianos; y 35%, 49% y 67% para tumores grandes, respectivamente. Cada aumento de 1 mm en el grosor del tumor se asoció con aproximadamente 5% más de riesgo de metástasis a 10 años y una razón de riesgo de 1.08. [47]

Localización tumoral

El melanoma uveal puede originarse en el iris, el cuerpo ciliar o la coroides. El melanoma de iris tiene el mejor pronóstico, asociado con menor tamaño tumoral o menor actividad biológica. El melanoma de cuerpo ciliar tiene el peor pronóstico, asociado con mayor tamaño tumoral, predilección por monosomía 3, ganancia de 8q y patrones microvasculares tumorales. [47-58]

En un estudio de 8.033 pacientes, la metástasis a los 5 y 10 años fue de 4% y 7% para melanoma de iris; 19% y 33% para melanoma de cuerpo ciliar; 15% y 25% para melanoma de coroides, respectivamente. [47]

Configuración tumoral

La configuración difusa del melanoma uveal se asocia con mal pronóstico. [59-63] Representa un patrón de crecimiento horizontal y plano en iris (11%), cuerpo ciliar

(<1%) y coroides (3-17%). La tasa de metástasis más alta en melanoma difuso se asocia con retraso en el diagnóstico, alta proporción de células epitelioides, extensión extraocular. [61,64]

Melanocitosis ocular / oculodérmica

Melanocitosis ocular / oculodérmica se asocia con un mayor riesgo de melanoma uveal, estimado en 1 / 400 pacientes. [65]

Extensión extraocular

La extensión extraocular ocurre en 8-15% de los casos. [66-70] Se asocia con mayor tamaño tumoral, tumor con extensión anterior, melanoma uveal difuso, células epitelioides, asas vasculares cerradas, alta actividad mitótica y monosomía 3. [63,65,66-70] La extensión extraocular puede ocurrir vía canales acuosos (29.8%), arterias ciliares (27.4%), venas vorticosas (18.5%), nervios ciliares (8.5%) o nervio óptico (0.8%). [71]

Clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

El AJCC (7ª edición) intentó unificar los factores clínicos pronósticos en un solo sistema de clasificación. [62] En esta clasificación, el melanoma de iris se clasifica según extensión del tumor, glaucoma secundario y extensión extraocular. Los melanomas de cuerpo ciliar y coroides se clasifican según el diámetro basal y grosor, afectación de cuerpo ciliar y extensión extraocular. [62]

Características anatomopatológicas

Las características anatomopatológicas asociadas con mal pronóstico incluyen células epitelioides, alta actividad mitótica, mayor densidad microvascular, patrones de la matriz extravascular, infiltración tumoral por linfocitos, infiltración tumoral por macrófagos, mayor expresión del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina - 1, mayor expresión del HLA – I y II. [18]

Tipo de células tumorales

En 1931, Callender propuso un sistema de clasificación por tipo celular que incluía células fusiformes tipo A, fusiformes tipo B, epitelioides, mixto, fascicular y necrótico. [73] Posteriormente McLean et al. propuso la Clasificación de Callender modificada que incluía células fusiformes, epitelioides y mixto. [74]

Las células fusiformes (en huso) son células alargadas, con núcleo grande, citoplasma escaso, relación núcleo – citoplasma bajo, número de mitosis bajo. Las células epitelioides son células más grandes, pleomórficas, poligonales, con núcleo grande, nucléolo grande, citoplasma abundante, relación núcleo – citoplasma alto, número de mitosis alto. [71]

Varios estudios han establecido que el melanoma uveal de tipo de células fusiformes tiene el mejor pronóstico; el melanoma de células mixtas tiene un pronóstico intermedio; y el melanoma de células epitelioides tiene el peor pronóstico. [50,53,70,75-78]

El melanoma uveal de células fusiformes representa el 40% de los melanomas uveales, con tasa de mortalidad a 15 años de 20%. El de células mixtas representa el 50%, con tasa de mortalidad a 15 años de 60%. El de células epitelioides representa 3-5% con tasa de mortalidad a 15 años de 75%. [71]

Actividad mitótica

Los tumores con alta proliferación celular tienen un mal pronóstico. La proliferación celular se puede determinar por el número de mitosis en 40 campos de gran aumento (CGA).

Los tumores con actividad mitótica baja (0-1 / 40 CGA) se asocian con una tasa de mortalidad a 6 años de 15-23%, aquellos con actividad mitótica media (2-8 / 40 CGA) 40-47%, y aquellos con actividad mitótica alta (9-48 / 40 HPF) 56%. [18]

Densidad microvascular

La densidad microvascular es una medida cuantitativa de la vascularización tumoral. Los microvasos son más fáciles de contar en secciones inmunomarcadas para el epítipo CD34 o FVIII-Rag. [79,80] Se han descrito también métodos no invasivos de detección por ultrasonido y microscopía confocal. [81-83] Existe una asociación significativa entre una densidad microvascular alta y la presencia de asas y redes microvasculares, células epitelioides y diámetro tumoral más grande. [79,80] Una densidad microvascular alta aislada también puede servir como un factor de riesgo independiente para metástasis y muerte asociadas con melanoma. [80]

Patrones de la matriz extravascular

El concepto de patrones microvasculares fue introducido por Folberg et al., quienes sugirieron que la arquitectura de los microvasos tiene una fuerte asociación con el pronóstico del melanoma uveal. [84] La neovascularización es tanto una respuesta del huésped como un paso necesario en el desarrollo de metástasis. [85] Describieron 9 patrones de matriz extravascular: vasos normales, no vasos (zonas avasculares), vasos rectos al azar, vasos rectos paralelos sin entrecruzamientos, vasos rectos paralelos con entrecruzamientos, arcos (asas incompletas), arcos con

ramificaciones, asas cerradas rodeando completamente un lóbulo del tumor y redes microvasculares (compuestas de al menos 3 asas cerradas). Los patrones se evalúan con microscopía óptica en tejidos teñidos con ácido peryódico de Schiff. [84]

Dos patrones, asas y redes microvasculares, comparten como característica común la presencia de al menos un asa cerrada, [84,86,87] el cual es el patrón vascular más asociado con muerte por melanoma metastásico. [84] La detección de al menos un asa cerrada dentro del tumor se asocia con la presencia de células epitelioides y al menos una figura mitótica. [84] En un estudio por Al - Jamal et al., la estimación por Kaplan - Meier para 10 años de supervivencia se estimó en 80% sin asas, 48% asas sin redes y 40% asas formando redes. [88]

Infiltración tumoral por linfocitos

Aumento de la infiltración de melanoma uveal por linfocitos sugiere mal pronóstico. [89-92] Existe una asociación entre monosomía 3 y la infiltración tumoral por linfocitos. [92] La infiltración tumoral por linfocitos se observa en 17% de los melanomas uveales, más frecuentemente en cuerpo ciliar. [72]

Infiltración tumoral por macrófagos

Aumento de la infiltración de melanoma uveal por macrófagos sugiere mal pronóstico. [93-98]

Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina – 1 (IGF-1R)

Aumento de la expresión del IGF-1R se correlaciona con tasas de supervivencia más bajas. [99] El IGF-1 es producido principalmente en el hígado, sitio más

frecuente de metástasis en melanoma uveal. [99] En base a este hallazgo, el bloqueo de IGF - 1R es una posible diana terapéutica en metástasis [100] y el nivel sérico de IGF-1 podría usarse como biomarcador predictivo en melanoma uveal metastásico. [101]

Expresión de antígeno leucocitario humano (HLA – I y II)

A diferencia de la regla general de mayor mortalidad con menor expresión de los determinantes HLA de clase I, [102] el melanoma uveal muestra una asociación opuesta. Esto podría estar relacionado con las células NK, que juegan un papel esencial en las respuestas inmunes dirigidas contra las metástasis de melanoma uveal en lugar de los linfocitos T citotóxicos. [103,104] Mayor expresión de HLA – I y II se asocia con una mayor mortalidad relacionada con el melanoma. [103-105] Sin embargo, algunos estudios no han encontrado esta asociación. [116]

Características citogenéticas

Las características citogenéticas asociadas con mal pronóstico incluyen monosomía 3, pérdida de 1p, pérdida de 6q, pérdida de 8p, ganancia de 8q y aquellos melanomas uveales clasificados como Clase II por expresión génica. [18,23]

Las muestras para las pruebas citogenéticas se obtienen de una muestra de enucleación o intraoperatoriamente con biopsia por aspiración con aguja fina. [18,23]

Tratamiento

Actualmente, las opciones de tratamiento incluyen observación, resección, radioterapia y enucleación. [23]

La observación periódica está reservada para tumores pequeños y sin datos de actividad. La resección es poco empleada debido a su complejidad y la necesidad de braquiterapia asociada para evitar recurrencia en los bordes quirúrgicos. [25] Existen dos tipos principales de radioterapia: braquiterapia en placa (I-125, rutenio-106, paladio-103, cobalto-60) y teleterapia (haz de protones, iones de helio o radiocirugía estereotáctica con cyber knife, gamma knife o acelerador lineal). [25]

Para elegir el tratamiento se toma en cuenta la agudeza visual del ojo afectado y del ojo contralateral, el tamaño del tumor, la ubicación, estructuras oculares involucradas, y si hay metástasis (107).

Si el melanoma es pequeño y está ubicado en el polo posterior, se puede someter a varias opciones de tratamiento, como la fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica, terapia de radiación en placa, radiación con un haz de partículas cargadas externamente, termoterapia transpupilar, resección quirúrgica y enucleación. Si el melanoma es mediano o grande, la enucleación es una opción, sobre todo si el melanoma causa glaucoma severo o invade el nervio óptico, si es difuso o si se ha extendido extraocularmente. Hacer radiación antes de la enucleación no marca la diferencia, ya que complicaciones posteriores a la radiación o recurrencia del tumor finalizan en enucleación (23,28).

Si se trata de conservar el ojo, la braquiterapia en placa es el tratamiento más utilizado. Los resultados son alentadores, pero puede haber complicaciones de la radioterapia como retinopatía, cataratas, hemorragia vítrea y glaucoma neovascular (8). Se prefiere usar I-125 por su baja emisión de energía (falta de rayos alfa y beta), buena penetración tisular y disponibilidad comercial. La placa radioactiva permanece en el ojo de 3-7 días, en función del tamaño del tumor y de la liberación

de radiación. [28] En casos donde ya se ha detectado metástasis a otras partes del cuerpo, el tratamiento del melanoma ocular se vuelve paliativo y la quimioterapia es el tratamiento de elección (107).

Los avances en las opciones terapéuticas, han mejorado la tasa de control local del tumor y la preservación del globo ocular, pero la tasa de supervivencia se mantiene relativamente sin cambios. [32,108]

Pronóstico

El pronóstico a largo plazo del melanoma uveal es pobre.

El melanoma uveal tiene una alta tendencia a desarrollar metástasis resultando en una alta mortalidad. [108] Los sitios comunes de las metástasis incluyen hígado (89%), pulmón (29%) y hueso (17%). [109] Las metástasis son la causa más común de mortalidad asociada a melanoma. Las metástasis usualmente se desarrollan dentro de los primeros 5 años desde el diagnóstico. [110] Aunque solo el 1-2% de los casos presentan extensión sistémica en el momento del diagnóstico y el tratamiento, el 50% de los pacientes presentan metástasis en los siguientes 15 años. [25] Después de desarrollar metástasis, el tiempo de supervivencia depende de la ubicación de la metástasis. Pacientes con metástasis a hígado sobreviven un promedio de 4-6 meses. Pacientes con otras metástasis sobreviven un período que varía de 19 a 28 meses. [66,67] No hay un consenso con respecto a las pruebas para detección de metástasis sistémicas. El protocolo del COMS incluye una exploración física exhaustiva, perfil hepático y radiografía de tórax. Sin embargo, el paciente con metástasis suele permanecer asintomático en 60% de los casos y con perfil hepático normal en 30% de los casos. Por lo que resulta necesario añadir una prueba de imagen cada 6-12 meses. [25] Las pruebas de función hepática tienen menor sensibilidad y especificidad en comparación con estudios de imagen. [24] La resonancia magnética contrastada es el más método sensible para obtener

imágenes del hígado; la tomografía computarizada es altamente sensible pero su capacidad para discriminar lesiones benignas es débil. [24,111,113]

IV. JUSTIFICACIÓN

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en el adulto. Representa el 79-81% de los melanomas oculares y 3-5% de todos los melanomas. En Estados Unidos, la incidencia es de 5 casos por millón de habitantes. En Europa, la incidencia sigue un gradiente decreciente de norte a sur que varía de 2 a 8 casos por millón de habitantes. En México, no existen datos publicados de la incidencia de este tumor. El melanoma uveal se origina de los melanocitos del tracto uveal y la localización más frecuente es la coroides (80%), seguida por el cuerpo ciliar (12%) y el iris (8%). Se diagnostica generalmente en la sexta década de la vida. El diagnóstico se basa principalmente en el examen clínico con biomicroscopía y oftalmoscopia indirecta. La Clasificación de Callender permanece como uno de los indicadores pronósticos más fidedignos. El melanoma uveal tiene una alta tendencia a desarrollar metástasis resultando en una alta mortalidad. En las últimas décadas, los oftalmólogos han preferido un tratamiento más conservador con el objetivo de preservar la visión. A pesar del tratamiento primario, casi la mitad de los pacientes finalmente mueren debido a una enfermedad metastásica y la supervivencia del paciente no ha mejorado en los últimos 30 años. Clásicamente se ha establecido una relación entre el pronóstico de los melanomas uveales con sus características clínicas, anatomopatológicas y citogenéticas. El propósito de este trabajo de investigación fue describir las características anatomopatológicas de los ojos enucleados por melanoma uveal en el servicio de patología del Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en el adulto y la segunda localización de melanoma maligno en frecuencia, comprendiendo el 5,3% de todos los casos de melanoma. Su incidencia anual estimada varía según los países entre 4 y 10 casos por millón de habitantes, y si bien es una neoplasia relativamente infrecuente, la aparición de metástasis en el curso de la evolución clínica es la principal causa de muerte en estos pacientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolla enfermedad metastásica. A pesar de la mejora obtenida respecto a la preservación del globo ocular y la función visual con los nuevos tratamientos, en los estudios publicados sobre supervivencia en pacientes con melanoma uveal se observa que ésta es independiente del tratamiento local utilizado y que no ha variado en los últimos 30 años.

Por todo ello, la identificación de factores predictivos del comportamiento biológico y de la capacidad de los melanomas uveales para dar metástasis es un ámbito de gran interés clínico y sanitario. En este sentido, se han propuesto factores pronósticos de muy diversa índole, tanto clínicos como anatomopatológicos, inmunohistoquímicos y genéticos, pero aún no se ha alcanzado un suficiente grado de consenso sobre el valor de cada uno de ellos. Más aún, los propios criterios diagnósticos para la caracterización anatomopatológica de los subtipos de melanoma uveal y consecuentemente la clasificación anatomopatológica de esta neoplasia es todavía motivo de controversia.

La Asociación para Evitar la Ceguera en México. I. A. P. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes, (2,24) es un centro de referencia oftalmológica en México. Ello ha permitido reunir una serie amplia de casos, probablemente una de las mayores en un solo centro. Además, se ha contado con piezas quirúrgicas de enucleación, incluidas en parafina, archivadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital para llevar a cabo el amplio estudio clínico - anatomopatológico planeado.

Por todo lo anterior, se planteó la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características anatomopatológicas de los ojos enucleados con diagnóstico de melanoma uveal del servicio de patología de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Dr. Luis Sánchez Bulnes?

VI. OBJETIVOS

Primario:

- Describir el tipo tumoral más frecuente en las laminillas de ojos enucleados con diagnóstico histopatológico de melanoma uveal.

Secundarios:

- Identificar factores epidemiológicos: edad, sexo.
- Reportar la localización más frecuente.
- Describir las características histopatológicas: altura tumoral, diámetro basal, invasión escleral, extensión extraescleral, invasión del nervio óptico, índice mitótico, patrón microvascular, infiltración tumoral por melanófagos (macrófagos), infiltración tumoral por linfocitos, presencia de necrosis
- Identificar los rasgos anatomopatológicos que condicionan el pronóstico del melanoma uveal y contribuir a definir grupos pronósticos de pacientes.
- Establecer la distribución de la muestra según la clasificación de Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS).

VII. HIPÓTESIS

Primaria:

- El tipo de melanoma uveal más frecuente será el mixto, que constituirá alrededor del 50% de los casos.

Secundarias:

- La edad de presentación más frecuente será a partir de la 6ª década, no habrá diferencia por sexo.
- La localización más frecuente será la coroides.
- La media de la altura tumoral será de 6mm +/- 3mm; la media de la base tumoral será de 10mm +/-3mm; la actividad mitótica (número de mitosis en 40 campos de gran aumento, CGA) será de al menos 5; el patrón vascular más frecuente será el tipo 4 (vasos rectos paralelos sin entrecruzamientos); la necrosis se presentará en al menos el 50% de los casos; la extensión extraocular se presentará en menos del 10% de los casos.
- Los rasgos anatomopatológicos que condicionan peor pronóstico serán tipo celular epitelioides, localización en cuerpo ciliar y un mayor tamaño tumoral.
- Según la clasificación de COMS, la mayor parte de los tumores se clasificarán como grandes.

VIII. DISEÑO Y METODOLOGÍA

8.1. TIPO DE ESTUDIO

Transversal. Serie de casos.

8.2. LUGAR

Departamento de Anatomía Patológica de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Dr. Luis Sánchez Bulnes.

8.3 POBLACIÓN

Laminillas de pacientes enucleados con diagnóstico de Melanoma Uveal de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Dr. Luis Sánchez Bulnes, a partir de 1995 hasta la fecha de inicio del estudio.

8.4. UNIDAD DE OBSERVACIÓN

Laminillas de pacientes enucleados por Melanoma Uveal en el Hospital de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Dr. Luis Sánchez Bulnes.

8.5. TIPO DE MUESTREO

Al ser un estudio descriptivo, las muestras se seleccionarán de manera no aleatoria, sólo es posible hacer afirmaciones de tipo descriptivo sobre la muestra; por lo tanto, es muestreo no probabilístico. Reclutamiento consecutivo.

8.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Laminillas de ojos enucleados con diagnóstico histopatológico de melanoma uveal.

8.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Laminillas dañadas o no valorables.

8.8. VARIABLES

Variable principal de desenlace: tipo celular.

Variable	Independiente o dependiente	Tipo de variable	Unidad de medición	Instrumento de medición	Momento de medición
Edad	Independiente	Dimensional	Años	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Sexo	Independiente	Nominal Dicotómica	Femenino / Masculino	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Lateralidad	Independiente	Nominal Dicotómica	Derecho / Izquierdo	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Localización	Independiente	Nominal Cualitativa	Iris / Cuerpo ciliar / Coroides	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Altura del tumor	Dependiente	Nominal Cuanitativa	Milímetros	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Diámetro del tumor	Dependiente	Nominal Cuanitativa	Milímetros	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Tipo celular	Dependiente	Nominal Cualitativa	Epiteloide / Fusiforme / Mixto	Laminillas del servicio de patología APEC	Único

Invasión escleral	Dependiente	Nominal Cualitativa	Ausente / Presente	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Extensión extraescleral	Dependiente	Nominal Cualitativa	Ausente / Presente	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Invasión del nervio óptico	Dependiente	Nominal Cualitativa	Ausente / Presente	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Patrón microvascular	Dependiente	Nominal Cualitativa	1. Normal 2. No vasos 3. Vasos rectos al azar 4. Vasos rectos paralelos sin entrecruzamientos 5. Vasos rectos paralelos con entrecruzamientos 6. Arcos o asas incompletas 7. Arcos con ramificaciones 8. Asas rodeando completamente 1 lobulo de tumor 9. Asas completas compactas entre si	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Infiltración por melanófagos	Dependiente	Nominal Cualitativa	Ausente / Presente	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Infiltración por linfocitos	Dependiente	Nominal Cualitativa	Ausente / Presente	Laminillas del servicio de patología APEC	Único
Necrosis	Dependiente	Nominal Cualitativa	Ausente / Presente	Laminillas del servicio de patología APEC	Único

8.9. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La variable principal de desenlace (tipo celular) se resume en porcentajes.

N = 75 laminillas

8.10. MÉTODOS

Una vez autorizado el Protocolo por los comités locales de investigación y ética en investigación, se solicitó por escrito, la autorización, al servicio de patología oftálmica y al departamento de archivo clínico de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Dr. Luis Sánchez Bulnes, para la búsqueda de casos y expedientes con diagnóstico de melanoma uveal, desde el año de 1995 a la fecha de inicio del estudio.

Para nuestro estudio, se analizaron los archivos del servicio de patología oftálmica de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Dr. Luis Sánchez Bulnes, La información fue recabada a través de los reportes de patología de cada espécimen.

Se analizaron las siguientes variables. Variables clínicas: edad, sexo, lateralidad, localización, tamaño (altura y diámetro basal). Variables anatomopatológicas: tipo celular, invasión escleral, extensión extraescleral, invasión del nervio óptico, índice mitótico, patrón microvascular, infiltración tumoral por melanófagos (macrófagos), infiltración tumoral por linfocitos, presencia de necrosis.

Para determinar el tipo celular reportado en el expediente, se utilizó la clasificación de Callender modificada. Para determinar el tamaño del tumor se utilizó el sistema propuesto en el COMS, basado en altura o diámetro basal.

Los datos recabados se registrarán en un documento de Excel.

8,11. PLAN DE ANÁLISIS

A partir de los datos recolectados, se diseñó la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 25. Se realizó el control de calidad de los datos registrados y el análisis estadístico pertinente.

De acuerdo con la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas), se realizó un análisis descriptivo a partir de los datos obtenidos de los expedientes analizados.

Todas las variables a estudiar se clasificaron en variables cuantitativas (aquellas que pueden medirse numéricamente) y cualitativas (aquellas a las que se les asigna un valor que no expresa cantidad).

En todas las variables cuantitativas se determinó la media, la mediana, la desviación típica y el rango (mínimo y máximo) de la serie.

En todas las variables cualitativas se determinó las frecuencias relativas y absolutas.

8.12. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no involucró investigación directa en seres humanos, se analizaron únicamente las laminillas del servicio de patología oftálmica. No requirió consentimiento informado.

La investigación se llevó a cabo con apego a la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas. En todo momento se protegió la información sensible de los pacientes, los datos recabados fueron utilizados únicamente con fines académicos.

IX. ORGANIZACIÓN

9.1. Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos humanos: investigadores.

Recursos materiales: archivos, laminillas del servicio de patología oftálmica, microscopio.

Recursos financieros: no necesarios.

9.2.- Cronograma de actividades

Actividad	Septiembre 2020	Marzo 2020	Septiembre 2020	Marzo 2021
	- Marzo 2020	- Septiembre 2020	- Marzo 2021	- Septiembre 2021
Delimitación del tema	X			
Búsqueda y revisión bibliográfica	X			
Redacción del marco teórico	X			
Sometimiento a comités	X			
Revisión de laminillas		X	X	
Revisión de expedientes		X	X	
Captura de información			X	
Análisis estadístico				X

Redacción de resultados				X
Conclusiones				X
Escrito final				X

X. RESULTADOS

Tras la eliminación de algunos casos con datos insuficientes, se incluyeron 75 laminillas de pacientes con melanoma uveal. Se analizaron las siguientes variables. Variables clínicas: edad, sexo, lateralidad, localización, tamaño (altura y diámetro basal). Variables anatomopatológicas: tipo celular, invasión escleral, extensión extraescleral, invasión del nervio óptico, índice mitótico, patrón microvascular, infiltración tumoral por melanófagos (macrófagos), infiltración tumoral por linfocitos, presencia de necrosis.

Características clínicas

La edad promedio de presentación predominó entre los 41 y 70 años. No hubo predominio de género. Se encontró predominio en ojo izquierdo. La localización más frecuente fue en coroides. El tamaño tumoral promedio fue mediano.

Características anatomopatológicas

El tipo celular predominante fue tipo mixto. La invasión escleral se observó en casi 75% de los casos. Solo 17.33% extensión extraescleral y solo 6.67% tuvo infiltración del nervio óptico. La actividad tumoral evaluada por índice mitótico fue media. Predominó el patrón microvascular 3 de Folberg (vasos rectos al azar). Se observó infiltración de melanófagos en casi todos los casos, infiltración de linfocitos en casi la mitad de los casos, y necrosis ausente en 61.33% de los casos.

XI. DISCUSIÓN

Características clínicas

La distribución por grupos de edad se muestra en tabla 1, predominando entre los 41 y 70 años, mostrando que la edad promedio de presentación en pacientes mexicanos es menor a la reportada en otras series, lo cual se ha atribuido a un factor inmunológico o racial por mayor cantidad de pigmento uveal en población mexicana mestiza. Además se encontró que respecto a la pigmentación, 58.67% presentaba pigmentación abundante, 30.67% pigmentación moderada, 9.33% pigmentación leve y 1.33% no fue posible obtener la información. Una edad menor se ha asociado con un pronóstico más favorable.

Grupo de edad	Porcentaje (n)
11 – 20	2.7% (2)
21 – 30	8% (6)
31 – 40	12% (9)
41 – 50	22.7% (17)
51 – 60	17.3% (13)
61 – 70	18.7% (14)
71 – 80	6.7% (5)
81 – 90	1.3% (1)
91 – 100	1.3% (1)

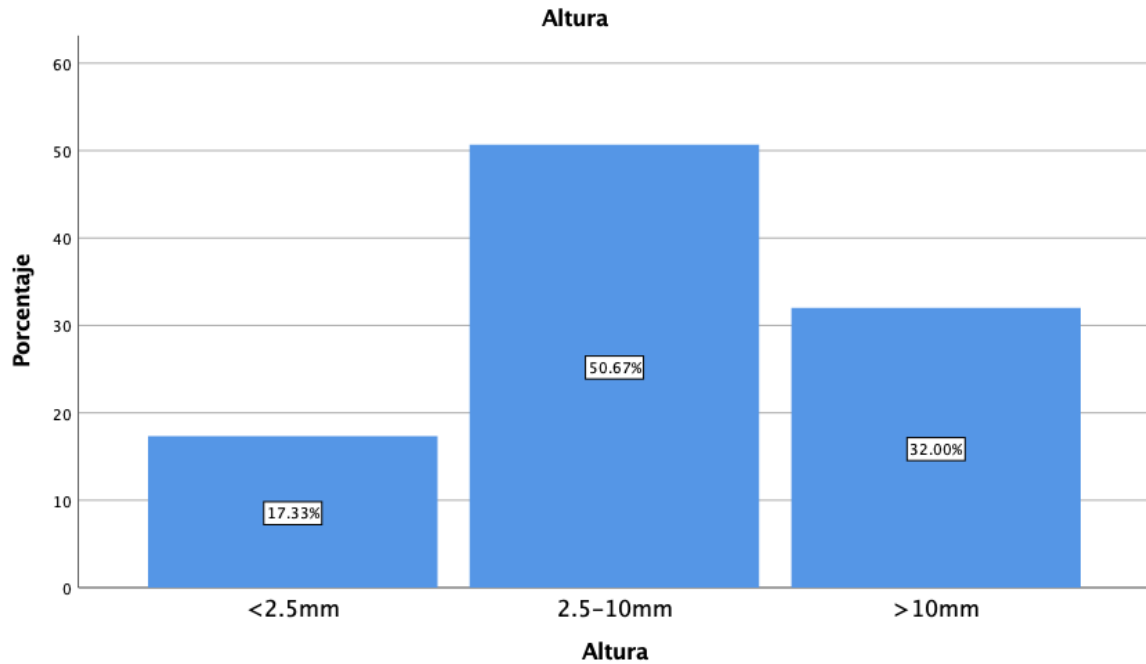
Tabla 1. Suma total no es del 100%, porque algunos datos no estaban disponibles

Respecto al género se registró 48% sexo masculino (n=36), 48% sexo femenino (n=36) y en 4% no fue posible obtener la información (n=3). Esto concuerda con informes previos en los que no se observó predominio por género. El COMS reportó

previamente peor pronóstico en hombres, aunque otras series no reafirman esta relación.

En cuanto al daño tumoral a la lateralidad se encontró ligero predominio en ojo izquierdo (ojo izquierdo 56.25% y ojo derecho 43.75%). Respecto a la localización, se analizó la extensión del involucro en las estructuras del tracto uveal, la mayoría de nuestros casos tuvo origen en coroides (45.33%). Esto concuerda con informes previos en los que se reporta localización en coroides de hasta 80%, seguida por el cuerpo ciliar (12%) e iris (8%). Además se sabe que el melanoma de iris tiene el mejor pronóstico y el de cuerpo ciliar el peor pronóstico.

Para reportar el tamaño tumoral, se utilizó la clasificación difundida por el COMS, se midió macroscópicamente el diámetro basal y la altura del tumor en las laminillas de los ojos enucleados por melanoma uveal. Se encontró predominio de los tumores medianos (50.67%), seguido por los grandes (32.0%) y pequeños (17.33%). Lo cual concuerda con una de nuestras hipótesis secundarias; en otros estudios realizados en población mexicana, se ha encontrado un predominio de los tumores grandes, probablemente por un diagnóstico tardío o en estadio avanzado, debido tanto al nivel sociocultural como a la insuficiencia de los servicios de salud. El tamaño es uno de los factores más importantes en el diagnóstico temprano, modalidad de tratamiento y pronóstico, debido a que el melanoma uveal tiene una alta tendencia a desarrollar metástasis. Estudios previos reportaron que la razón de riesgo es 1.08 por cada milímetro de aumento en el diámetro basal. Asimismo Shields et al. reportaron que un aumento del grosor tumoral se asocia a un aumento del riesgo de metástasis, considerando que cada aumento de 1 mm en el grosor del tumor se asocia con aproximadamente 5% más de riesgo de metástasis a 10 años y una razón de riesgo de 1.08. Esto es un dato alentador que podría atribuirse a un diagnóstico más temprano.



Características anatomopatológicas

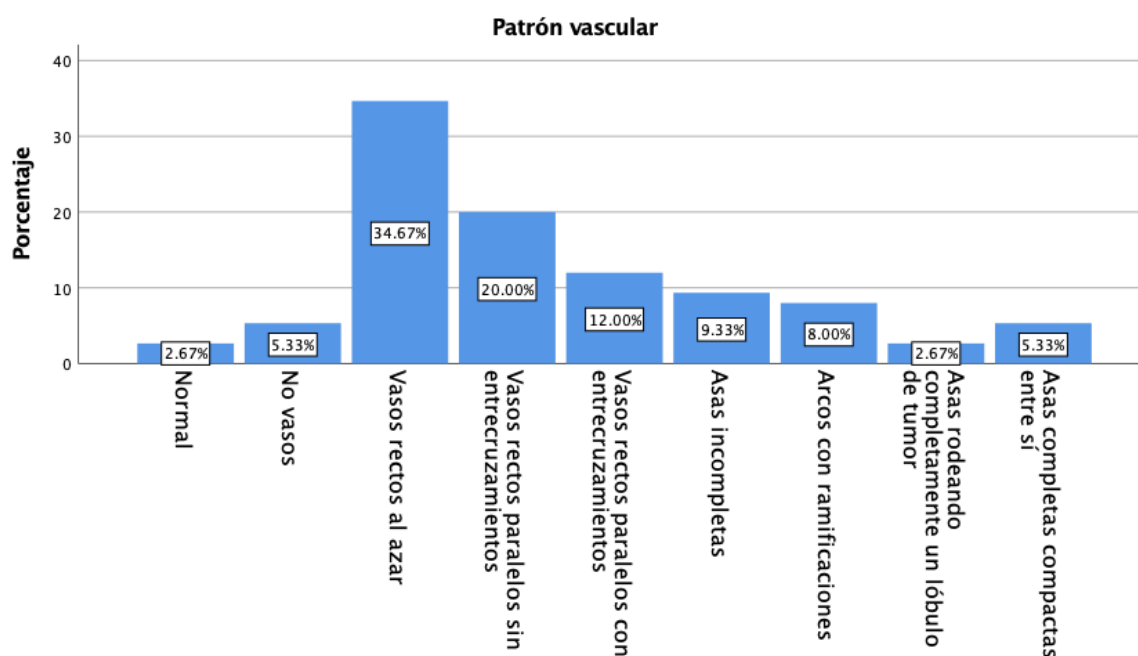
El tipo celular predominante fue el mixto (48.0%), seguido por fusiforme (42.67%) y epiteloide (9.33%). Lo cual concuerda con nuestra hipótesis primaria.

Respecto al grado de invasión escleral se encontró 28% nula, 52% mínima, 6.67% moderada, 13.33% severa. Solo 17.33% extensión extraescleral y solo 6.67% tuvo infiltración del nervio óptico.

Los tumores con alta proliferación celular tienen un mal pronóstico. La proliferación celular se puede determinar por el número de mitosis en 40 campos de gran aumento (CGA). Los tumores con actividad mitótica baja (0-1 / 40 CGA) se asocian con una tasa de mortalidad a 6 años de 15-23%, aquellos con actividad mitótica

media (2-8 / 40 CGA) 40-47%, y aquellos con actividad mitótica alta (>8 / 40 CGA) 56%. [18] En nuestro estudio 13 casos presentaron actividad mitótica alta, 35 casos con actividad mitótica media y 27 casos con actividad mitótica baja.

La distribución por patrones microvasculares de Folberg se muestra en la gráfica 1, predominando el patrón 3 (vasos rectos al azar), el cual es un patrón muy cercano al que se había pensado en nuestra hipótesis secundaria. Se sabe que un patrón microvascular más alto se asocia con mayor riesgo de metástasis y peor pronóstico, por lo que obtuvimos una respuesta mejor a la esperada.



Respecto a la infiltración por melanófagos se consideró mínima (<30%), moderada (31-60%), severa (>60%). Se encontró infiltración por macrófagos en 5.33% nula, 34.67% mínima, 29.33% moderada y 30.67% severa; infiltración por linfocitos ausente 45-33% y presente 54.67%. Una mayor infiltración por células mononucleares se asocia con un peor pronóstico.

Respecto al grado de necrosis se consideró mínima (<30%), moderada (31-60%), severa (>60%). La necrosis se reportó 61.33% ausente, mínima 28%, moderada 8.0%, severa 2.67%.

XII. CONCLUSIONES

- No existen muchos artículos que reporten la incidencia del melanoma uveal en México. Este trabajo analizó las características anatomopatológicas de 75 ojos enucleados por melanoma uveal en el servicio de patología de la Asociación para Evitar la Ceguera en México. I. A. P. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes, (2,24) el cual al ser un centro de referencia oftalmológica en México, ha permitido reunir una serie amplia de casos, probablemente una de las mayores en un solo centro.
- Si bien no se trata de una muestra muy homogénea, se ha descrito que en nuestra población tiende a presentarse a edad más temprana probablemente debido a factores inmunológicos o genéticos (raciales), lo cual podría ser un factor de retraso adicional en el diagnóstico temprano.
- Nuestros resultados sugieren que probablemente ha mejorado el diagnóstico de esta neoplasia, debido a que encontramos un predominio de tumores medianos con características que señalan un pronóstico medio.
- Debido a que la supervivencia no ha mejorado en los últimos 30 años, sigue siendo imperativo el tamizaje temprano y más estudios epidemiológicos en pacientes mexicanos.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Laennec R.T.H. De l'auscultation mediate. Ou traite du diagnostic des maladies dus poumons et du coeur. Paris: Brosson & Chaude; 1817.
2. Lawrence E.T. System of Ophthalmology. In: Duke Eider. Diseases of the uveal tract; London: Kimpton;1966. 1845.
3. Virchow R. Die krankhaften Geschwülste. Berlín: Hirschwald; 1964; II:1963.
4. Graefe A V. Zusätze über intraoculare tumoren. Arch Ophthalmol 1868; 14: 103-144.
5. Knapp D.M. Die intraoculären Geschwülste. Carlsruhe: C.F Müller. 1868.
6. Fuchs E. Das Sarcom des Uvealtractus. Wien: Braumüller; 1882.
7. Reclinghausen F.D. Uber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlín: Hirschwald; 1882.
8. Lawford, C. Sarcoma of uveal tract with notes of one hundred and three cases. In: Duke-Elder ; System of Ophthalmology. ; London: Kimpton; 1966; IX: 104.
9. Zimmerman LE, McLean IW. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma. Brit J Ophthalmol. 1978;62:420-425.
- 10.Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal. Am J Ophthalmol. 1979; 87: 741-756.
- 11.Stallard HB. Malignant melanoma of the choroid treated with radioactive. Trans Ophthalmol Soc UK. 1959; 79: 373-392.
- 12.Zimmerman, L. E., McLean, I. W. & Foster, W. D. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *The British journal of ophthalmology* 62, 420–5 (1978).
- 13.Jensen, O. A. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943--1952. *Acta ophthalmologica*

- 60, 161–82 (1982).
14. Diener-West, M., Hawkins, B. S., Markowitz, J. A. & Schachat, A. P. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Archives of ophthalmology* 110, 245–50 (1992).
 15. Singh, A. D., Kalyani, P. & Topham, A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 112, 1784–9 (2005).
 16. S. Delgado, A. Rodríguez Reyes, L. Mora Ríos, A. Dueñas-González, L. Taja-Chayeb, E. Moragrega Adame. Características ultrasonográficas, histopatológicas y genéticas del melanoma uveal en población mexicana mestiza Arch. Soc. Esp. de Oftal. 2018;93(1): 15-21
 17. Báez González DE, Martínez Jardón CS, Rodríguez Reyes AA, Salcedo Casillas. Características clínico-patológicas del melanoma uveal en pacientes mexicanos menores de treinta años. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. Vol. 79 no. 11 Nov. 2004.
 18. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol* (2015).
 19. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114:2309-15.
 20. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-78.
 21. Lynn Schoenfield. Uveal melanoma a pathologist's perspective and review of translational developments. *Adv Anat Pathol*. 2014;21.
 22. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: An overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:1230–44.
 23. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye* (2016), 1–17

24. Tarlan B, Kiratlı H. Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2016; 46 (3): 123- 37
25. Fernández-González O, Abreu-Perdomo FA Et al. Caracterización clínico-patológica del melanoma uveal. *Rev. Cub. Oftal.* Vol.31, Núm. 4 (2018)
26. Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, Miyamoto C, Blanco PL, Odashiro M, Maloney S, De Souza DF, Burnier MN Jr. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1669-1682.
27. Coupland SE. Analysis of intraocular biopsies. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:96-116.
28. Camacho Esquivel O., Gómez Quirós A. Melanoma coroideo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXII (614) 117 - 123, 2015.*
29. Ekaterina Semenova, Paul T. Finger, Palladium-103 Radiation Therapy for Small Choroidal Melanoma, *Ophthalmology*, Volume 120, Issue 11, November 2013, Pages 2353- 2357.
30. Carol L. Shields, Marco Pellegrini, Brad E. Kligman, Carlos Bianciotto, Jerry A. Shields, Ciliary Body and Choroidal Pseudomelanoma from Ultrasonographic Imaging of Hypermature Cataract in 20 Cases, *Ophthalmology*, Volume 120, Issue 12, December 2013, Pages 2546- 2551.
31. Cristina Miyamoto, Matthew Balazsi, Silvin Bakalian, Bruno F. Fernandes, Miguel N. Burnier Jr., Uveal melanoma: Ocular and systemic disease, *Saudi Journal of Ophthalmology*, Volume 26, Issue 2, April–June 2012, Pages 145-149.
32. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-206.
33. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-93.
34. Apt L. Uveal melanomas in children and adolescents. *Int Ophthalmol Clin* 1962;2:403-10.

35. Paul EV, Parnell BL, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962;2:387-402.
36. Barr CC, McLean IW, Zimmerman LE. Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2133-6.
37. Pogrzebielski A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1646-9.
38. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118:918-23.
39. Leonard BC, Shields JA, McDonald PR. Malignant melanomas of the uveal tract in children and young adults. *Can J Ophthalmol* 1975; 10:441-9.
40. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943--1952. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982;60:161-82.
41. Verdaguer J Jr. Prepuberal and puberal melanomas in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1965;60:1002-11.
42. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012;32:1363-72.
43. Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:652-6.
44. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8076-80.
45. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res* 1991;51:1370-2.
46. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4651-9.
47. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-98.
48. Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye (Lond)* 2009;23:2152-60.

49. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990;66:1596-600.
50. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: Location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982;13:123-32.
51. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: Features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS* 2012;16:10-6.
52. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347:1222-5.
53. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1894-9.
54. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: A 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007;114:1925-31.
55. Kivelä T. Iris melanomas in children. *Arch Ophthalmol* 2001;119:925-6.
56. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol* 1999;117:170-7.
57. Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1066-70.
58. Rummelt V, Folberg R, Woolson RF, Hwang T, Pe'er J. Relation between the microcirculation architecture and the aggressive behavior of ciliary body melanomas. *Ophthalmology* 1995;102:844-51.
59. Font RL, Spaulding AG, Zimmerman LE. Diffuse malignant melanoma of the uveal tract: A clinicopathologic report of 54 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1968;72:877-95.
60. Rones B, Zimmerman LE. The production of heterochromia and glaucoma by diffuse malignant melanoma of the iris. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1957;61:447-63.

61. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Honavar SG. Diffuse iris melanoma: A report of 25 cases. *Ophthalmology* 2002;109:1553-60.
62. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Eagle RC Jr. Ring melanoma of the ciliary body: Report on twenty-three patients. *Retina* 2002;22:698-706.
63. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Shields JA. Diffuse versus nondiffuse small (=3 MM thickness) choroidal melanoma: Comparative analysis in 1,751 cases. The 2012 F. Phinizy Calhoun lecture. *Retina* 2013;33:1763-76.
64. Shields CL, Shields JA, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Iris melanoma: Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology* 2001;108:172-8.
65. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with ocular (dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998;105:195-8.
66. Affeldt JC, Minckler DS, Azen SP, Yeh L. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1975-9.
67. Pach JM, Robertson DM, Taney BS, Martin JA, Campbell RJ, O'Brien PC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol* 1986;101:325-31.
68. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady L. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol* 2000;130:97-102.
69. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no 6. *Am J Ophthalmol* 1998;125:745-66.
70. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: Risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008;115:1778-85.
71. Berus T., et al. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma – A Comprehensive Review. *Anticancer Research* 37: 6541-6549 (2017)

72. Edge SB, Fritz AG, Byrd DR, Greene FL, Trotti III A, Compton CC, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 547-59.
73. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1931;36:131-40.
74. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-9.
75. Paul EV, Parnell BI, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962;2:387-402.
76. Seregard S, Kock E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:340-4.
77. Seddon JM, Polivogianis L, Hsieh CC, Albert DM, Gamel JW, Gragoudas ES. Death from uveal melanoma. Number of epithelioid cells and inverse SD of nucleolar area as prognostic factors. *Arch Ophthalmol* 1987;105:801-6.
78. Gamel JW, McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanomas: Correlation of cytologic features with prognosis. *Cancer* 1978;41:1897-901.
79. Foss AJ, Alexander RA, Jefferies LW, Hungerford JL, Harris AL, Lightman S. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma. *Cancer Res* 1996;56:2900-3.
80. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2471-80.
81. Silverman RH, Folberg R, Boldt HC, Lloyd HO, Rondeau MJ, Mehaffey MG, et al. Correlation of ultrasound parameter imaging with microcirculatory patterns in uveal melanomas. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:573-81.

82. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Boldt HC, Lloyd HO, Lizzi FL, et al. Noninvasive in vivo detection of prognostic indicators for high-risk uveal melanoma: Ultrasound parameter imaging. *Ophthalmology* 2004;111:558-64.
83. Mueller AJ, Bartsch DU, Folberg R, Mehaffey MG, Boldt HC, Meyer M, et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:31-9.
84. Folberg R, Pe'er J, Gruman LM, Woolson RF, Jeng G, Montague PR, et al. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: A matched case-control study. *Hum Pathol* 1992;23:1298-305.
85. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Canad J Ophthalmol*. 2004;39(49):343-50.
86. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:359-67.
87. Kivelä T, Mäkitie T, Al-Jamal RT, Toivonen P. Microvascular loops and networks in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004;39:409-21.
88. Al-Jamal RT, Mäkitie T, Kivelä T. Nucleolar diameter and microvascular factors as independent predictors of mortality from malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2381-9.
89. De la Cruz PO Jr, Specht CS, McLean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990;65:112-5.
90. Whelchel JC, Farah SE, McLean IW, Burnier MN. Immunohistochemistry of infiltrating lymphocytes in uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2603-6.

91. Bronkhorst IH, Vu TH, Jordanova ES, Luyten GP, Burg SH, Jager MJ. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5370-8.
92. Bronkhorst IH, Jager MJ. Uveal melanoma: The inflammatory microenvironment. *J Innate Immun* 2012;4:454-62.
93. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+)) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1414-21.
94. Toivonen P, Mäkitie T, Kujala E, Kivelä T. Macrophages and microcirculation in regressed and partially regressed irradiated choroidal and ciliary body melanomas. *Curr Eye Res* 2003;27:237-45.
95. Bronkhorst IH, Ly LV, Jordanova ES, Vrolijk J, Versluis M, Luyten GP, et al. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:643-50.
96. Maat W, Ly LV, Jordanova ES, de Wolff-Rouendaal D, Schalijs-Delfos NE, Jager MJ. Monosomy of chromosome 3 and an inflammatory phenotype occur together in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:505-10.
97. Vu TH, Bronkhorst IH, Versluis M, Marinkovic M, van Duinen SG, Vrolijk J, et al. Analysis of inflammatory cells in uveal melanoma after prior irradiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:360-9.
98. Herwig MC, Grossniklaus HE. Role of macrophages in uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2011;6:405-07.
99. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, Bartolazzi A, Jager MJ, Larsson O. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: A predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1-8.
100. Girnita A, All-Ericsson C, Economou MA, Aström K, Axelson M, Seregard S, et al. The insulin-like growth factor-I receptor inhibitor picropodophyllin causes tumor regression and attenuates mechanisms involved in invasion of uveal melanoma cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:1383-91.

101. Frenkel S, Zloto O, Pe'er J, Barak V. Insulin-like growth factor-1 as a predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:490-3.
102. Cohen EP, Kim TS. Neoplastic cells that express low levels of MHC class I determinants escape host immunity. *Semin Cancer Biol* 1994;5:419-28.
103. Jager MJ, Hurks HM, Levitskaya J, Kiessling R. HLA expression in uveal melanoma: There is no rule without some exception. *Hum Immunol* 2002;63:444-51.
104. Blom DJ, Luyten GP, Mooy C, Kerkvliet S, Zwinderman AH, Jager MJ. Human leukocyte antigen class I expression. Marker of poor prognosis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1865-72.
105. Ericsson C, Seregard S, Bartolazzi A, Levitskaya E, Ferrone S, Kiessling R, et al. Association of HLA class I and class II antigen expression and mortality in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2153-6.
106. Krishnakumar S, Abhyankar D, Lakshmi SA, Pushparaj V, Shanmugam MP, Biswas J. HLA expression in choroidal melanomas: Correlation with clinicopathological features. *Curr Eye Res* 2004;28:409-16.
107. Ekaterina Semenova, Paul T. Finger, Palladium-103 Radiation Therapy for Small Choroidal Melanoma, *Ophthalmology*, Volume 120, Issue 11, November 2013, Pages 2353-2357.
108. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118:1881-5.
109. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No 26. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1639-43.
110. Rodríguez A., Dueñas A., Delgado S. Clinical presentation and management of uveal melanoma. *Molecular and clinical oncology* 5: 675-677, 2016
111. Larsen LP. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. *World J Hepatol.* 2010;2:8-15.

112. Servois V, Mariani P, Malhaire C, Petras S, Piperno-Neumann S, Plancher C, Levy-Gabriel C, Lumbroso-le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:189-194.
113. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:319-323.