

Melanoma intraocular

Opciones terapéuticas y evolución de 30 pacientes

Dr. Gabriel Krygier¹

Resumen

Este trabajo estará destinado a mostrar la evolución de 30 pacientes portadores de melanoma intraocular (29 del tracto uveal; 23 de coroides, 6 del cuerpo ciliar y 1 de la conjuntiva). Se analizarán los distintos tipos histológicos y su relación con el pronóstico así como el tamaño tumoral, ambos elementos orientadores para determinadas opciones terapéuticas. Se hará hincapié en las dificultades para establecer un diagnóstico de certeza y sus posibles diagnósticos diferenciales. Mencionaremos las nuevas modalidades terapéuticas que apuntan a la conservación del globo ocular y, por último, describiremos la particular forma de diseminación de estos tumores y el patrón evolutivo de los mismos.

Palabras clave: *Tumores intraoculares
Melanomas uveales
Metástasis
Coroides.*

Introducción

Es ya conocido que los melanomas uveales constituyen los tumores intraoculares malignos primarios más frecuentes⁽¹⁾.

En su gran mayoría se originan en los melanocitos uveales, derivados de la cresta neural; también se pueden originar a partir de la piel del párpado y de la conjuntiva⁽²⁻⁵⁾, así como del iris⁽⁶⁾.

La incidencia anual por edades es de 0.7/100.000 habitantes en los EEUU; a pesar que su incidencia aumenta con la edad, con un pico en la sexta-séptima décadas, se han visto casos en edades menores de 20 años⁽¹⁾.

Se mencionan, entre otros, como factores etiopatogénicos a la exposición solar, básicamente en las personas de tez clara e iris de color claro⁽⁷⁾; asimismo hay estudios que muestran una mayor incidencia de estos tumores en

mujeres con historia previa de embarazo, tratamiento sustitutivo con estrogenoterapia o ambos⁽⁸⁾. También se describen asociaciones ocupacionales en el desarrollo de estos tumores⁽⁹⁾.

La edad media de presentación es de 55 años, con franco predominio en la raza blanca; no hay prevalencia por sexo; hay trabajos en la literatura que muestran una predisposición familiar en estos tumores⁽¹⁰⁾.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los melanomas intraoculares se clasifican siguiendo a Callender en tres variantes histológicas: fusiformes A, B, o ambos, que comprenden 30% del total y que se asocian con mejor pronóstico; mixtos, es decir fusiformes y epiteliales, son los más frecuentes (65%) y tienen un pronóstico intermedio; epitelioides, comprenden 5% de estos tumores y son los de peor pronóstico.

En cuanto a la diseminación, tienen una especial afinidad por el hígado, siendo esta hepatofilia, aún, de causa incierta. Otros sitios de afectación metastásica incluyen: hueso y médula ósea, piel y tejido celular subcutáneo, pulmones, sistema nervioso central (SNC), etc.

El intervalo promedio entre el tratamiento locorregional y la aparición de metástasis es variable, de dos a ocho

1. Médico Residente en Oncología Médica del Instituto Nacional de Oncología.

Correspondencia: Dr. Gabriel Krygier. Lorenzo Pérez 3171/501. Montevideo. Uruguay.

Presentado: 2/8/94.

Aceptado: 21/10/94

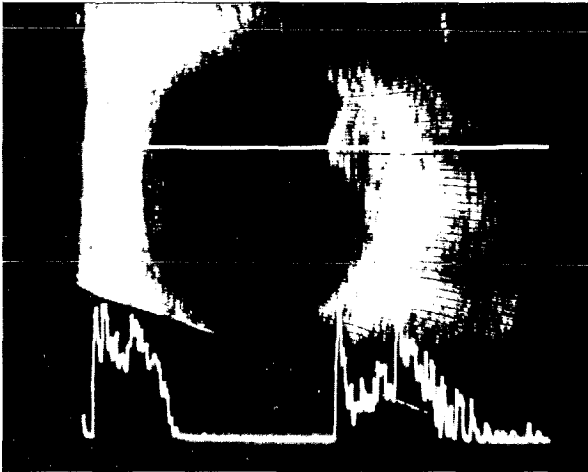


Figura 1. Ecografía ocular. Se puede apreciar la excavación coroidea típica del melanoma intraocular.

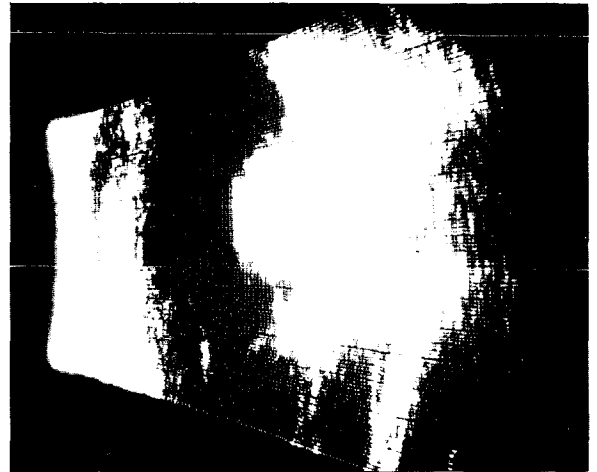


Figura 2. Ecografía ocular. Se observa masa polipoidea protruyendo en el globo ocular.

años, dependiendo del tipo histológico, el tamaño tumoral, la localización dentro del globo ocular, y la extensión intra y extraocular.

El diagnóstico de estos tumores se basa en el examen oftalmológico (oftalmoscopia directa e indirecta, transiluminación, fotografía seriada del fondo de ojo), y en los hallazgos paraclínicos, que incluyen: ecografía ocular (modo A y B) (figuras 1 y 2), angiografía con fluoresceína, estudio de captación de P_{32} , fotografía monocromática, ecodoppler color, tomografía axial computada (TAC) de órbita, resonancia nuclear magnética (RNM) de órbita, y los estudios de extensión lesional (radiografía de tórax, funcional y enzimograma hepático, ecografía abdominal, y eventualmente TAC de abdomen, centellograma óseo, etc.)⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

En cuanto al diagnóstico diferencial se ha visto que muchas lesiones que pueden clínicamente recordar a los melanomas malignos uveales, no son tales (pseudomelanomas)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾; así se han encontrado nevos coroideos, hemorragias coriorretinianas, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, hemangiomas, melanocitomas, etc.⁽²⁰⁻²²⁾.

Hoy día se han publicado trabajos con distintas técnicas, ya sea la inmunoscintigrafía, estudios con anticuerpos monoclonales y otros, que permiten establecer el diagnóstico de melanoma intraocular con la máxima certeza posible^(23,24).

Entre los factores de pronóstico clínico se han mencionado: el mayor diámetro tumoral medido por oftalmoscopia indirecta, la localización del margen anterior tumoral y la edad del paciente⁽²⁵⁾.

Por último, en lo que concierne al tratamiento, se manejan en este trabajo distintas opciones terapéuticas, desde la clásica enucleación⁽²⁶⁻³⁰⁾, hasta los tratamientos que tienen, actualmente, una gran aceptación cuando se cum-

plen las condiciones precisas, a saber desde radioterapia convencional, con placas de cobalto (Stallard), rutenio, etc. hasta la irradiación con partículas pesadas, del tipo de los iones de helio, acelerador de protones⁽³¹⁻⁵¹⁾.

Se comentarán asimismo los distintos factores pronósticos que se relacionan con la aparición de la enfermedad metastásica⁽⁵²⁻⁶⁰⁾.

Finalmente se hará una mención a las posibilidades terapéuticas que se manejan en la actualidad para la enfermedad diseminada, con técnicas quirúrgicas (metastasectomías), inmunoterapia (interferones, interleuquinas, vacunas), y la quimioterapia⁽⁶¹⁻⁶⁸⁾.

Material y método

El presente trabajo se basa en el estudio de 30 pacientes portadores de melanoma intraocular (figura 3), diagnosticados, tratados y controlados en el Hospital de Clínicas, Instituto de Oncología, Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) y Servicio de Oftalmología del Sanatorio Italiano, durante un período de 13 años, comprendido entre marzo de 1982 y febrero de 1994.

Se revisaron todas las historias de pacientes portadores de esta patología en ese período en las 4 instituciones mencionadas, descartando aquellas que no presentaron un diagnóstico de certeza (anatomía patológica en aquellos que fueron enucleados, o exámenes no concluyentes para hacer el diagnóstico en los otros), o que fueron diagnosticados fuera de ese período, aun habiendo sido tratados en el mismo.

Se revisaron las historias clínicas de los distintos servicios, para cada uno de los pacientes, ya que muchos fueron tratados inicialmente en una institución y en la evolución asistieron a otro centro nosocomial, donde recibieron tratamiento por su enfermedad diseminada.

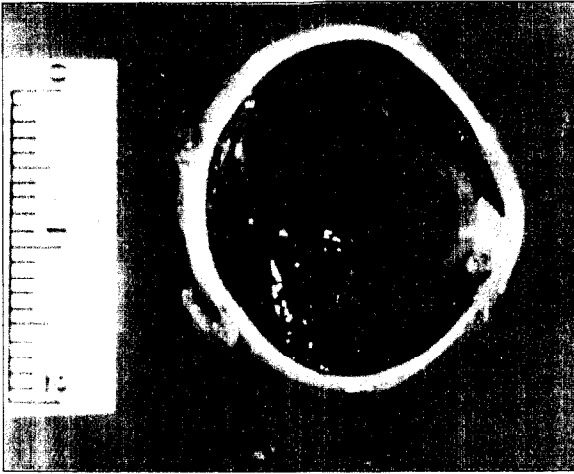


Figura 3. Corte anteroposterior de globo ocular donde se observa un típico melanoma coroideo polipoide muy pigmentado.

En los pacientes del interior de la República, muchos de los cuales dejaron de concurrir a control fue necesario hacer seguimiento telefónico directo o a través de la Seccional Policial correspondiente.

Los parámetros que se tomaron para confeccionar las distintas tablas (ver cuadro 1) y que sirvieron para elaborar las conclusiones finales fueron: edad, raza, sexo, ojo afectado, histología, tamaño, motivo de consulta, tratamiento locorregional recibido, presencia o no de metástasis, tiempo hasta su aparición, tratamiento recibido (en caso de metástasis), sobrevivida, y si estaba vivo o fallecido al momento de cierre de este trabajo.

De los 30 casos estudiados, 12 pertenecieron al Hospital de Clínicas, 3 al Instituto de Oncología, 8 al CASMU y 7 al Servicio de Oftalmología del Sanatorio Italiano.

Resultados

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 62.1 años, con un rango variable entre 39 y 96 años.

100% de los pacientes estudiados fueron de raza blanca. En cuanto al sexo, 56% correspondieron al sexo femenino, mientras que 44% restante masculino.

El motivo de consulta más frecuente fue la disminución de la agudeza visual presente en 25 pacientes (83%); 3 consultaron por dolor ocular, 1 por dolor ocular y disminución de la visión, y otro por tumoración visible; la mayoría de los pacientes presentaban al examen oftalmológico un desprendimiento de retina secundario.

En 19 casos el ojo afectado fue el derecho, mientras que el izquierdo se afectó en 11 casos.

El tipo histológico predominante fue el mixto (40%), seguido por el tipo fusiforme (26%), epitelioide (13%) y 13% sin clasificar que comprendió a los 4 pacientes que

fueron sometidos a tratamiento radiante en lugar de ser enucleados; un caso aparte correspondió a un paciente portador de un melanoma conjuntival, cuyo motivo de consulta correspondió a una tumoración visible.

El tamaño fue muy variable oscilando entre 4 mm de protrusión para los más pequeños, hasta un tumor de 30 x 20 mm que estaba exteriorizado al diagnóstico.

En cuanto a la localización, seis se originaron inicialmente en el cuerpo ciliar (supuestamente son tumores más vascularizados y de peor pronóstico), veintitrés fueron primarios de la coroides y un caso correspondió a un melanoma conjuntival; ningún caso se originó en el iris.

El tratamiento de la patología ocular incluyó enucleación en 25 pacientes (83%), 24 de ellos una vez hecho el diagnóstico y en el restante (paciente 25) luego de un tiempo de seguimiento clínico de 14 meses donde se comprobó crecimiento tumoral; dos pacientes fueron tratadas con radioterapia por intermedio de placas de cobalto intraoculares (Stallard), los pacientes 18 y 30; otras dos pacientes (23 y 28) fueron tratadas con partículas pesadas fuera del país, más específicamente en Boston, Massachusetts, con acelerador de protones (proton beam), y un último caso (paciente 26), fue sometido a una extirpación tumoral por un melanoma conjuntival.

Diez de los treinta pacientes ingresados en este trabajo desarrollaron enfermedad metastásica (33.3%), en un tiempo variable desde el momento del diagnóstico que osciló entre 6 meses (paciente 14), y 82 meses (paciente 9), con un promedio, hasta el diagnóstico de la misma de 42.3 meses.

El sitio más frecuentemente comprometido fue el hígado (90%), seguido por el hueso (40%), tejido subcutáneo (20%) y peritoneo (10%); los dos casos de metástasis subcutáneas tenían además metástasis hepáticas.

Todos los que desarrollaron enfermedad metastásica fallecieron al poco tiempo, con un promedio de 4.3 meses.

Algunos pacientes con enfermedad diseminada recibieron tratamiento de la misma: un caso recibió interferón alfa 2A subcutáneo (paciente 3); otro caso (14), recibió tratamiento sistémico con DTIC (dacarbazida) sólo, por vía sistémica, durante 11 ciclos, caso similar al paciente 21 (dos ciclos), sin obtener respuesta objetiva falleciendo a los pocos meses; un paciente fue tratado con DTIC asociado a interferón (caso 13) con pobre respuesta.

Solamente una paciente recibió tratamiento adyuvante con DTIC y ácido fólico, por cuatro series, estando actualmente viva y asintomática (caso 19).

Por último, un paciente recibió radioterapia analgésica de su secundarismo óseo (caso 22).

De los treinta pacientes estudiados, 14 ya están falle-



Figura 4. Ecodoppler color de órbita. Se observa un tumor intraocular próximo al cuerpo ciliar con pedículo vascular característico de los melanomas intraoculares.



Figura 5. Ecodoppler color. Se aprecia la rica vascularización del melanoma del cuerpo ciliar.

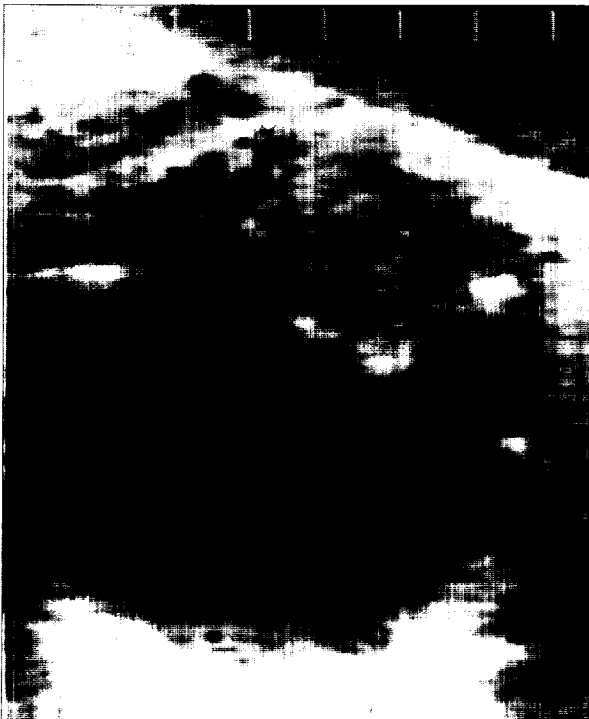


Figura 6. El mismo caso anterior donde se observa una franca disminución de la vascularización tumoral, posradioterapia con partículas pesadas.

cieron, 10 por enfermedad metastásica y 4 por otras causas (2 fallecidos por infarto agudo de miocardio, 1 de un accidente vascular hemorrágico y otro por deshidratación posterior a un cuadro diarreico profuso); 16 pacientes siguen vivos y con controles en los distintos centros asistenciales.

Como hecho anecdótico se destaca que la paciente 1 estaba cursando un embarazo cuando se hizo el diagnóstico de su melanoma intraocular; esta paciente falleció a los 23 meses de hecho el diagnóstico, con metástasis hepáticas y óseas.

Dejamos constancia que ninguno de los pacientes incluidos en este estudio presentó melanoma de iris, que sabemos tienen un comportamiento más benigno, entre otros, debido a su menor tamaño, diagnóstico más precoz y la alta proporción de células fusiformes tipo A; la literatura muestra que estos tumores tienen un porcentaje de metástasis menor a 3%, con un intervalo promedio de aparición de 6.5 años pudiendo llegar hasta los 12 años⁽⁶⁾.

Comentarios

Queremos destacar que los pacientes incluidos en este trabajo fueron revisados desde el momento del diagnóstico de su enfermedad hasta la fecha de cierre del mismo, incluyendo informes oftalmológicos, descripción de los exámenes realizados y terapéuticas instituidas, con segui-

miento estricto de cada uno de ellos, tanto para los vivos como para los fallecidos.

En cuanto al diagnóstico, se le dio valor a la impresión del oftalmólogo actuante, apoyado en los exámenes complementarios, llámense ecografía ocular (tanto en modo A y B), angiografía con fluoresceína, ecodoppler color (figuras 4, 5 y 6), tomografía de órbita, etc.

Todos los casos enucleados tienen su confirmación anatomopatológica describiendo tipo celular predominante, tamaño tumoral, presencia o no de invasión escleral, etc.

Los dos casos que fueron tratados con placas intraoculares de cobalto (Stallard), permanecieron con las mismas por un período aproximado de 7 días, sin mayores complicaciones.

Las dos pacientes que fueron tratadas con acelerador de protones, recibieron una dosis total de 7000 rads en 5 días, sin complicaciones mayores. Tanto unos como otros, los pacientes que fueron irradiados están libres de enfermedad a la fecha de cierre de este trabajo.

Una de las finalidades del presente trabajo fue el seguimiento de los pacientes a fin de determinar el potencial evolutivo de la enfermedad. Es ya sabido la gran afinidad que tienen estos tumores intraoculares (a diferencia de su homónimo en piel) por el compromiso hepático como primer sitio de metástasis, como quedó establecido en este trabajo, con 9 de los 10 pacientes que desarrollaron metástasis teniendo afectación primaria del hígado. Es característico observar en estos tumores que el compromiso hepático se da independientemente del tratamiento inicial recibido, constatándose un mayor compromiso metastásico en aquellos pacientes que fueron inicialmente enucleados frente a los que recibieron tratamientos más conservadores^(55,56). Se postula que la enucleación podría tener cierto efecto en la diseminación tumoral durante la manipulación quirúrgica del tumor⁽²⁹⁾.

Anteriormente se aceptaba que todo paciente portador de un melanoma intraocular debía ser enucleado; sin embargo en los últimos simposios la gran mayoría de los autores concuerdan que la enucleación es una terapéutica más entre otras, teniendo su aplicación en casos seleccionados.

Así se acepta, en la actualidad, que para tumores pequeños, asintomáticos, y sin evidencia de crecimiento una opción terapéutica válida es la observación oftalmológica periódica con fotografías seriadas del fondo ocular, y sólo en caso de crecimiento tumoral constatado se debe tomar una conducta más agresiva (como se procedió en la paciente 25, luego de un período de observación de 14 meses)⁽²⁶⁾.

Si bien algunos oftalmólogos siguen manejando hoy día la enucleación para la casi totalidad de los melanomas

intraoculares se han propuesto indicaciones precisas para el empleo de esta técnica:

- ojo ciego y doloroso.
- tumores que ocupan más de 50% del globo ocular.
- tumores que impiden una visión útil.
- tumores con exteriorización extraescleral.
- fracaso de otras técnicas previas (radioterapia, etc.)

Es por ello que actualmente se postulan otros tratamientos de alternativa que tenderían a conservar la visión, con menor riesgo de diseminación pero sin afectar la sobrevivencia de estos pacientes (incluyen los distintos tipos de radioterapia ya descritos). La irradiación con placas de cobalto 60 (Stallard), con la cual se ha llegado a administrar hasta 30.000–40.000 rads en la base del tumor y hasta 10.000–14.000 rads en el ápex tumoral (en 7 a 14 días) conlleva complicaciones tales como exudados perimaculares, hemorragias retinianas puntiformes, catarata posrádica y otras menos frecuentes como el glaucoma; los resultados parecen ser más alentadores cuando el melanoma es menor de 8 mm en su base, y cuando no ha roto aún la membrana de Bruch's^(33,34).

Hay trabajos recientes publicados que muestran un control local relativamente efectivo con braquiterapia con placas de Palladium 103 y con Iodine 125^(36,37).

Asimismo se han ensayado resultados promisorios con Ruthenium 106, radioisótopo beta, con regresión tumoral evidente y resultados funcionales satisfactorios⁽³⁵⁾.

A diferencia de las técnicas mencionadas anteriormente, han surgido en los últimos años la radioterapia con partículas pesadas (acelerador de protones e iones de helio), que obtendrían resultados similares pero con conservación de la función del ojo afectado en la mayoría de los pacientes.

Estas técnicas emplean radioterapia dirigida más específicamente al proceso tumoral sin afectar mayormente al resto del globo (por acortamiento del pico de Bragg), asegurando una distribución de dosis más homogénea y modulando la profundidad de penetración intratumoral; de esta manera se asegura con estas técnicas de radioterapia externa una menor morbilidad ocular que la que se lograría con las distintas placas radiactivas intraoculares o con fotocoagulación^(39–41).

Por otro lado, los melanomas son tumores relativamente hipóxicos, por lo que una buena oxigenación de las células tumorales es necesaria para lograr un efecto óptimo con la radioterapia convencional; las partículas pesadas (iones de helio, protones) poseen una alta transferencia lineal de energía (LET), sugiriendo que esta forma de radioterapia es más efectiva contra los tumores relativamente hipóxicos que las otras formas de radioterapia⁽⁴¹⁾.

Es por ello que en la actualidad se está considerando

Cuadro 1

Nº	Edad	Raza	Sexo	Ojo	Histol.	Tam.	M. cons.	Trat.	Met.	T. met.	Trat. m.	Met. f.	v/f	Obs.
1	40	B	F	D	mixto	15x9	dism. A.V.	ENU	HIG/OS	23m	-	4m	F	EMB
2	83	B	M	I	epitel.	-	dolor oc.	ENU	OS	12m	-	1m	F	-
3	76	B	F	I	mixto	6x4	dism. A.V.	ENU	HIG/OS /CU	48m	IFN	2m	F	-
4	77	B	M	I	mixto	5x5	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	F	IAM
5	60	B	F	I	mixto	18x15x9	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
6	60	B	F	I	fusif. B	12x10x15	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
7	81	B	F	D	mixto	-	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	F	IAM
8	65	B	F	D	fusif. B	8x12	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
9	58	B	F	D	mixto	-	dism. A.V.	ENU	HIG	6a 10m	-	3m	F	-
10	53	B	M	D	epitel.	12x10x7	dolor oc.	ENU	-	-	-	-	V	-
11	62	B	F	I	mixto	6x4x8	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
12	57	B	F	D	fusif. B	12x8	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
13	65	B	M	D	mixto	-	dism. A.V.	ENU	HIG/CU	6m	DTIC/IFN	3m	F	-
14	63	B	M	D	fusif. B	18x12	dism. A.V.	ENU	HIG	6a 5m	DTIC	11m	F	-
15	61	B	M	D	mixto	10x5	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	F	AVE
16	59	B	M	I	mixto	11x15	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
17	96	B	F	D	mixto	30x20 EXT	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	F	DIG
18	45	B	F	D	-	7x6	dism. A.V.	Cobal	-	-	-	-	V	-
19	44	B	F	D	fusif. B	6x4	dism. A.V.	ENU	-	-	DTIC/FOL	-	V	-
20	60	B	M	D	epitel.	12x10	dism. A.V.	ENU	HIG	5a 11m	-	1m	F	-
21	63	B	F	I	mixto	10x10	dism. A.V.	ENU	HIG/OS	2a 6m	DTIC	8m	F	-
22	59	B	M	D	mixto	6x5x4	dism. A.V.	ENU	HIG/OS	1a 8m	TCT	7m	F	-
23	55	B	F	I	-	16x14x10	dism. A.V.	proto	-	-	-	-	V	-
24	43	B	M	D	epitel.	-	dolor oc.	ENU	HIG	4a 6m	-	3m	F	-
25	57	B	M	I	fus A.B.	7x6x5	dism. A.V.	LW-EN	-	-	-	-	V	-
26	42	B	F	D	m.conj.	-	tumor	C/RT	-	-	-	-	V	-
27	72	B	M	D	fus A.B.	11x7x7	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
28	49	B	F	D	-	10x9x3	dism. A.V.	proto	-	-	-	-	V	-
29	39	B	M	D	fus A.B.	18x10	dism. A.V.	ENU	-	-	-	-	V	-
30	53	B	F	I	-	-	dism. A.V.	cobal	-	-	-	-	V	-

B: blanca; M: masculino; F: femenino; D: derecho; I: izquierdo; epitel.: epitelioide; fusif. B: fusiforme B; m. conj.: melanoma conjuntival; EXT: exteriorizado; dism. A.V.: disminución de la agudeza visual; dolor oc.: dolor ocular; ENU: enucleación; cobal: cobaltoterapia en placa; proto: acelerador de protones (proton beam); LW-EN: look and wait y enucleación posterior; C/RT: cirugía y radioterapia; HIG: hígado; OS: hueso; CU: cutánea; IFN: interferón; DTIC: deticene (dacarbazina); FOL: ácido fólico; TCT: telecobaltoterapia; F: fallecido; V: vivo; EMB: embarazada; IAM: infarto agudo de miocardio; AVE: accidente vascular encefálico; DIG: cuadro digestivo; Histol.: histología; Tam.: tamaño (en mm); Met.: metástasis; T. met.: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la aparición de la metástasis; Trat. m.: tratamiento de la metástasis; Met. f.: tiempo transcurrido entre diagnóstico de la metástasis y fallecimiento; Obs.: observación.

que la irradiación con partículas pesadas constituye una terapéutica alternativa excelente en el manejo de los melanomas de coroides.

Si bien los resultados a largo plazo son muy alentadores con la radioterapia con partículas pesadas, también se han descrito complicaciones inherentes a esta técnica, que incluyen glaucoma neovascular (que conllevaría la enucleación del ojo), rubeosis iridis y catarata, entre otras⁽⁴²⁾.

Por último queremos enfatizar el muy mal pronóstico que tienen estos pacientes cuando desarrollan enfermedad metastásica, destacando los magros resultados que se obtienen con las distintas técnicas empleadas; a propósito se han descrito remisiones parciales con cirugía (metastastectomías), tratamientos inmunológicos (interferones, interleuquinas), quimioterapia con distintos agentes (DTIC, cisplatino), embolización intraarterial con esponjas de polivinilo y citostáticos, y tratamientos combinados⁽⁶¹⁾.

Los pacientes que en este trabajo desarrollaron metástasis en la evolución, fallecieron todos a los pocos meses, independientemente del tratamiento recibido.

Se dice que las metástasis hepáticas de los melanomas de coroides son especialmente resistentes a cualquier tipo de tratamiento instituido; los últimos trabajos recientemente publicados en el congreso del ASCO (American Society of Clinical Oncology) de mayo de 1994, ilustran estos hechos, con escasa tasa de respuesta de las metástasis hepáticas de los melanomas de coroides (6%) en comparación con las metástasis hepáticas de los melanomas cutáneos (33% de respuesta), usando un mismo plan de PQT que incluía DTIC (dacarbazida), CDDP (cisplatino), BCNU (carmustine) y tamoxifeno⁽⁶⁷⁾. Estos resultados apoyan aún más la teoría que los melanomas cutáneos y los coroides son dos entidades distintas con historia natural diferente y respuestas terapéuticas también distintas⁽⁶⁷⁾.

Creemos que en los próximos años surgirán nuevos enfoques terapéuticos para esta enfermedad, que siendo relativamente benigna en sus etapas iniciales, se convierte en una patología prácticamente incurable cuando desarrolla la enfermedad metastásica.

Agradecimientos

- 1) Prof. Dr. Antonio Borrás. Servicio de Oftalmología del Sanatorio Italiano.
- 2) Dr. Alfredo Avellanal, oftalmólogo, anatomopatólogo.
- 3) Dr. Jaime Benaderet, oftalmólogo.
- 4) Dr. Carlos Engelman y Br. Ricardo Benenstein (ecodoppler color).

Résumé

Ce travail sera destiné à montrer l'évolution de 30 patients porteurs de mélanome intraoculaire (dont 29 du tractus uvéal, 23 de la choroïde, 6 du corps ciliaire et 1 de la conjonctive).

On analysera les différents types histologiques et leur relation avec le pronostic, ainsi que la taille tumorale, tous les deux étant des éléments orientateurs pour les options thérapeutiques.

On insistera sur les difficultés d'établir un diagnostic certain et ses possibles diagnostics différentiels.

Nous parlerons des nouvelles modalités thérapeutiques qui visent à la conservation du globe oculaire et, enfin, nous décrirons la forme particulière de dissémination de ces tumeurs et leur patron évolutif.

Summary

The present report is designed to deal with the course of 30 patients undergoing intraocular melanoma (29 of the uveal tract, 23 choroidal, 6 of the ciliary body and 1 of the conjunctiva).

A survey is carried out of the different histologic types and their relationship with prognosis as well as with the tumor size, both components underlying the choice of therapeutic options.

Stress is laid on the difficulties involved in the determination of foolproof diagnosis and its possible differential diagnosis.

Mention is made of the new therapeutic modalities aimed at the preservation of the eyeball. Lastly a description is given of the peculiar pattern of dissemination of these tumors and of their evolution.

Bibliografía

1. **Sahel J, Earle J, Albert D.** Intraocular melanomas. In: De Vitta Jr. V, Hellman S, Rosenberg S, eds: *Cancer; Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 1662-78.
2. **Ellsworth R, Boxrud C.** Neoplasms of the eye. In: Holland J, Frei, Bast R, Kufe D, Morton D, Weichselbaum R. *Cancer Medicine*. 3rd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993: 1120-30.
3. **Zakka K, Foos R, Omphroy C, Straatsma B.** Malignant melanoma, analysis of an autopsy population. *Ophthalmology* 1980; 87: 549-56.
4. **Grossniklaus H, Mc Lean I.** Cutaneous Melanoma of the Eyelid; clinicopathologic features. *Ophthalmology* 1991; 98: 1867-73.
5. **Folberg R, Mc Lean I, Zimmerman L.** Conjunctival melanosis and Melanoma. *Ophthalmology* 1984; 91: 673-8.
6. **Geisse L, Robertson D.** Iris Melanomas. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 638-48.
7. **Seddon J, Gragoudas E, Glinn R, Egan K, Albert D, Blitzer P.** Host Factors, UV Radiation, and Risk of Uveal

- Melanoma. A case control study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1274-80.
8. **Seddon J, Maclaughlin D, Albert D, Gragoudas E, Ference M.** Uveal melanomas presenting during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 695-704.
 9. **Ajani U, Seddon J, Hsieh Ch, Egan K, Albert D, Gragoudas E.** Occupation and Risk of Uveal Melanoma. *Cancer* 1992; 70: 2891-900.
 10. **Young L, Egan K, Walsh S, Gragoudas E.** Familial Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 516-9.
 11. **Mc Lean I, Shields J.** Prognostic Value of P32 Uptake in posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87: 543-8.
 12. **Lieb W, Cohen S, Merton D, Shields J, Mitchell D, Goldberg B.** Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Arch. Ophthalmol* 1991; 109: 527-31.
 13. **Lieb W, Shields J, Cohen S, Merton D, Mitchell D, Shields C et al.** Color Doppler imaging in the management of intraocular tumors. *Ophthalmology* 1990; 97: 1660-4.
 14. **Guthoff R, Berger R, Winkler P, Helmke K, Chumbley L.** Doppler Ultrasonography of malignant melanomas of the uvea. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 537-41.
 15. **Vogl T.** MRI of uveal melanomas. In: *MRI of the head and neck.* München: Springer-Verlag, 1991; 88-89.
 16. **Smith E, Kolodny N, Gragoudas E, Rubin L, Seddon J, Dámico D.** Safety and effectiveness of Magnetic Resonance Imaging of choroidal melanoma patients with episcleral tantalum rings after proton beam irradiation. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 695-6.
 17. **Morgan C, Gragoudas E.** Limited choroidal hemorrhage mistaken for a choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1987; 94: 41-6.
 18. **Albert D, Marcus D.** Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the collaborative ocular melanoma study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1268-73.
 19. **Shields J, Augsburger J, Brown G, Stephens R.** The differential diagnosis of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 518-22.
 20. **Modorati G, Brancato R, Paganelli G, Magnani P, Pavoni R, Fazio F.** Immunoscintigraphy with three steps monoclonal pretargeting technique in diagnosis of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 19-23.
 21. **Ferry A.** Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea; a clinicopathologic analysis of 100 cases with ophthalmoscopically visible lesions. *Arch Ophthalmol* 1964; 22: 463-8.
 22. **Rones B, Zimmerman L.** An unusual choroidal hemorrhage simulating malignant melanoma. *Ophthalmic Pathol* 1962; 31-2.
 23. **Felberg N, Donoso I, Federman J.** Tumor-Associated Antibodies in the serum of patients with ocular melanoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 529-33.
 24. **Burnier M, Mc Lean I, Gamel J.** Immunohistochemical Evaluation of Uveal Melanocytic Tumors. *Cancer* 1991; 68: 809-14.
 25. **Augsburger J, Gamel J.** Clinical Pronostic Factors in Patients with Posterior Uveal Malignant Melanoma. *Cancer* 1990; 66: 1596-1600.
 26. **Gass D.** Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* 1990; 87: 523-8.
 27. **Zimmerman L, Mc Lean I, Foster W.** Statistical analysis of follow up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation. *Ophthalmology* 1980; 87: 557-64.
 28. **Zimmerman L, Mc Lean I.** Do growth and onset of symptoms of uveal melanomas indicate subclinical metastasis? *Ophthalmology* 1984; 91: 685-91.
 29. **Zimmerman L, Mc Lean I, Foster W.** Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 420-5.
 30. **Seddon J, Gragoudas E, Egan K, Glynn R, Howard S, Fante R et al.** Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanomas. *Ophthalmology* 1990; 97: 769-77.
 31. **Char D, Phillips T.** Pre-enucleation irradiation of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 177-9.
 32. **Stallard H.** Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br Ophthalmol* 1966; 50: 147.
 33. **Augsburger J, Gamel J, Lauritzen K, Brady L.** Cobalt-60 plaque radiotherapy vs. enucleation for posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 585-92.
 34. **Char D, Lonn L, Margolis L.** Complications of cobalt plaque radiotherapy of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1997; 84: 536-41.
 35. **Grange J, Gérard J, Ragab M, Delaroche G, Jean-Louis B, Bievez B, et al.** Place de la betacuriethérapie de contact dans le traitement des mélanomes de la choroïde et du corps ciliaire. *Ophthalmologie* 1989; 3: 175-9.
 36. **Finger P, Buffa A, Mishra S, Berson A, Bosworth J, Vikram B.** Palladium 103 plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1994; 101: 256-63.
 37. **Packer S, Rotman M.** Radiotherapy of choroidal melanoma with Iodine 125. *Ophthalmology* 1980; 87: 582-90.
 38. **Erfurth U, Baumann W, Gragoudas E, Flotte T, Michaud N, Birngruber et al.** Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101: 89-99.
 39. **Gragoudas E, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Urie M, Suit H et al.** Proton Beam irradiation of uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 928-34.
 40. **Gragoudas E, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit H, Koehler A.** Proton Beam irradiation, an alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87: 571-81.
 41. **Goiten M, Miller T.** Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 1983; 10(3): 1275-83.
 42. **Kincaid M, Folberg R, Torczynski E, Zakov N, Shore J, Liu S et al.** Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 982-91.
 43. **Egan K, Gragoudas E, Seddon J, Glynn R, Munzenreider J, Goitein M et al.** The risk of enucleation after proton

- beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96: 1377-83.
44. **Gragoudas E, Egan K, Saornil M, Walsh S, Albert D, Seddon J.** The time course of irradiation changes in proton beam-treated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1993; 100: 1555-60.
 45. **Gragoudas E, Egan K, Seddon J, Walsh S, Munzenrider J.** Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1992; 99: 760-6.
 46. **Gragoudas E, Egan K, Arrig P, Seddon J, Glynn R, Munzenrider J.** Cataract extraction after proton beam irradiation for malignant melanoma of the eye. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110: 475-9.
 47. **Gragoudas E, Seddon J, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Urie M et al.** Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1985; 92: 284-91.
 48. **Char D, Castro J.** Helium ion therapy for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 935-8.
 49. **Char D, Castro J, Quivey J, Chen G, Lyman J, Stone R et al.** Helium ion charged particle therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 565-70.
 50. **Char D, Castro J, Kroll S, Irvine A, Quivey J, Stone R.** Five-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 209-14.
 51. **Meecham W, Char D, Kroll S, Castro J, Blakely E.** Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 197-203.
 52. **Sirott M, Bajorin D, Wong G, Tao Y, Chapman P, Templeton M et al.** Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1993; 72: 3091-8.
 53. **Char D.** Metastatic Choroidal Melanoma. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 76-80.
 54. **Egan K, Alsh S, Seddon J, Gragoudas E.** An evaluation of the influence of reproductive factors on the risk of metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1160-6.
 55. **Zimmerman L, Mc Lean I.** Metastatic disease from untreated uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 524-34.
 56. **Rennie I.** Melanomas, metastasis, and survival. Editorial. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 685-7.
 57. **Paul E, Parnell L, Fraker M.** Prognostic of malignant melanomas of the chord and ciliary body. *Int. Ophthalmol Clin* 1962; 5: 387-402.
 58. **Hungerford J.** Prognosis in ocular melanoma. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 689-92.
 59. **Damato B, Foulds S.** Ciliary body tumors and their management. *Transact Ophthalmol Soc United Kingdom* 1986; 105: 257-64.
 60. **Pach J, Robertson D, Taney B, Martin J, Campbell J, O'Brien P.** Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas with extraescleral extension. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 325-31.
 61. **Carrasco H, Wallace S, Charnsangavej C, Papadopoulos N, Patt Y, Mavligit G.** Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma; embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin. *JAMA* 1986; 255: 3152-4.
 62. **Fournier G, Albet D, Arrig C, Cohen A, Lamping K, Seddon J.** Resection of solitary metastasis; approach to palliative treatment of hepatic involvement with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 80-2.
 63. **Khayat D, Borel C, Tourani J, Benhammouda A, Antoine E, Rixe O et al.** Secuential Chemoimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon alfa-2a for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2173-80.
 64. **Sparano J, Fisher R, Sunderland M, Margolin K, Ernest M, Sznol M et al.** Randomized phase III trial of treatment with high-dose inerleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa 2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1969-77.
 65. **Wagoner M, Albert D.** The incidence of metastases from untreated ciliary body and choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 939-40.
 66. **Seddon J, Polivioganis L, Hsich Ch, Albert D, Gamel J, Gragoudas E.** Death from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 801-6.
 67. **Nathan F, Sato T, Hart E, Berd D, Mastrangelo M.** Response to combination chemotherapy of liver metastases from choroidal melanoma compared with cutaneous melanoma. Thomas Jefferson University, Philadelphia. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: Abstr. 1340 (March)
 68. **Minor D, Cohen J, West W, Oldham R.** 5-year survival of an ocular melanoma patient with hepatic metastases treated with Interleukin-2 (IL-2) , LAK & Interferon. National Biotherapy Study Group & California Pacific Medical Center. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: Abstr 1364 (March)