

# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Artículo original

# Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes<sup>☆</sup>

N. Vicente<sup>a,\*</sup>, M.A. Saornil<sup>b</sup>, C. García-Álvarez<sup>b</sup>, A. Almaraz<sup>c</sup>, P. Alonso Martínez<sup>d</sup>,  
J.M. Frutos-Baraja<sup>d</sup> y F. López-Lara<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto, Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

<sup>d</sup> Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto, Servicio de Radioterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2013

Aceptado el 9 de junio de 2013

On-line el 30 de agosto de 2013

#### Palabras clave:

Tumores intraoculares

Melanoma uveal

Epidemiología

Tratamiento

Supervivencia.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características clínicas, tratamiento y supervivencia de los pacientes diagnosticados de melanoma uveal en una unidad de referencia de tumores intraoculares en un periodo de 20 años.

**Metodología:** Se realizó un estudio prospectivo de 500 pacientes entre enero de 1992 y diciembre de 2011. Se recogieron las características clínicas del tumor y el tratamiento recibido en una base de datos en Microsoft® Access®. Las variables numéricas se analizaron con medias de frecuencia y desviación estándar, y las cualitativas con tablas de media de frecuencia.

**Resultados:** La edad media de la muestra fue de 62,19 años, siendo un 51,2% mujeres. Se diagnosticaron por la presencia de síntomas visuales el 64,2% de los casos. Los tumores eran pequeños en el 31,12% de los casos y grandes en el 23,09% según criterios del COMS. El color de iris fue el verde-avellana en el 44,2% de los ojos. El tratamiento inicial fue la braquiterapia episcleral en el 42,4%. La mortalidad global fue del 17 y 31,3% y la específica por melanoma del 11,6 y 14,8%, a los 5 y 10 años, respectivamente.

**Conclusiones:** En la serie estudiada los melanomas son más frecuentes en mujeres y en iris más oscuros comparados con estudios previos. Los tumores detectados son sintomáticos y en estadios poco avanzados, lo que permite tratamientos conservadores, siendo la braquiterapia el más importante. Se observa una disminución de la mortalidad específica por melanoma comparada con otras series publicadas. Sin embargo, son necesarios más estudios sobre los factores que influyen en la supervivencia.

© 2013 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> El presente trabajo ha sido presentado en el Congreso 88 de la Sociedad Española de Oftalmología que tuvo lugar en Barcelona los días 26-29 de septiembre de 2012.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nelvit@yahoo.es](mailto:nelvit@yahoo.es) (N. Vicente).

0365-6691/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2013.06.003>

## Uveal melanoma: Clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Intraocular tumours  
Uveal melanoma  
Epidemiology  
Treatment  
Survival

**Objective:** To analyse the clinical features, treatment and survival of uveal melanoma patients diagnosed in a referral Intraocular Tumours Unit over a twenty-year period.

**Methodology:** A prospective study was performed including five hundred patients, diagnosed between January 1992 and December 2011. Clinical tumour characteristics and treatment were collected in a database in Microsoft® Access®. The numeric variables were expressed as means of frequency and standard deviation, and the quantitative variables using frequency tables.

**Results:** The mean age of the sample was 62.19 years, with 51.2% females, and 64.2% presented with symptoms. The tumours were small in 31.12% of cases, and large in 23.09%, according to COMS criteria. Hazel green was the iris colour in 42.2% of the cases. The initial treatment was episcleral brachytherapy in 42.4% of the total. The overall mortality rate was 17% and 31.3%, and melanoma-related mortality rate was 11.6% and 14.8%, at 5 and 10 years, respectively.

**Conclusions:** In the serie studied melanomas were more frequent in women, and a higher proportion of darker irides were observed than in other previous studies. Most of the tumours were diagnosed when they became symptomatic and in the early or medium stages, allowing conservative therapies to be used, with brachytherapy being the predominant treatment. The melanoma-related mortality appeared to be lower than previously data published. However, further studies are required on the factors influencing survival.

© 2013 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en adultos. Se origina en los melanocitos y la localización más frecuente es la coroides, representando un 80% del total, seguida por el cuerpo ciliar, 12%, y el iris, 8%. La incidencia estimada es de 4-5 casos por millón de habitantes y año en Estados Unidos y de 5-7,4 casos en estudios europeos, no existiendo datos publicados de la incidencia en España<sup>1-5</sup>.

Se diagnostica generalmente en la sexta década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 55 años en la mayor parte de las series, observándose una incidencia mayor con el aumento de la edad. Respecto al sexo, ambos están afectados de manera similar, con leve predominancia por el sexo masculino, salvo en Israel y España, donde se observa una tendencia a ser más elevada en mujeres<sup>2,3,6,7</sup>.

Más del 95% de los casos se presentan en raza blanca en las series publicadas<sup>2,7</sup>, considerándose la piel clara, el pelo rubio y los ojos claros como factores de riesgo para el desarrollo de melanoma; pero sin embargo, en población española se ha observado que la incidencia era mayor en personas con iris más oscuros<sup>8-11</sup>. Respecto a factores ambientales, teniendo en cuenta que la incidencia es menor en razas más pigmentadas y que la latitud se correlaciona con la pigmentación de la piel en población nativa, se explica por qué la incidencia es mayor en países más alejados del ecuador, con poblaciones

de menor pigmentación. Se ha descrito un aumento de la incidencia de melanoma del 8% cada 10 grados de latitud en el hemisferio norte<sup>3,12,13</sup>.

En las últimas décadas el tratamiento ha ido evolucionando; si bien antes el tratamiento estándar era la enucleación, este ha dado paso a otras terapias más conservadoras, cuyos objetivos son la destrucción del tumor, la preservación del globo ocular y, si es posible, mantener la función visual. La braquiterapia episcleral es la más ampliamente utilizada, y los isótopos más usados son el yodo 125 y el rutenio 106<sup>2,14,15</sup>. Existen otros tratamientos conservadores, como radioterapia externa con protones o la resección local, pero se utilizan en un bajo porcentaje de casos<sup>16</sup>.

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 de úvea se observa que ésta es independiente del tratamiento local utilizado y que no ha variado en los últimos 40 años<sup>15,17-20</sup>.

Dado que son escasos los estudios disponibles en población española, y la influencia descrita de la raza, pigmentación y latitud geográfica en el desarrollo del melanoma uveal, el objetivo de este estudio es analizar las características epidemiológicas y clínicas en el momento del diagnóstico, el tratamiento aplicado y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de melanoma uveal en una unidad de referencia de tumores intraoculares en un período de 20 años, y comparar estos resultados con las series publicadas en otras poblaciones.

## Sujetos, material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohortes ambispectivo, en el que se incluyeron prospectiva y consecutivamente 500 pacientes diagnosticados de melanoma uveal primario entre enero de 1992 y diciembre de 2011 en la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España).

En todos los pacientes se realizó una exploración ocular completa incluyendo la determinación de la mejor agudeza visual (AV) con corrección óptica, biomicroscopia de polo anterior, examen del fondo de ojo con retinografía y ecografía en modo B con vector A, realizando medidas del tumor. En aquellos casos en los que no se pudo evaluar correctamente el tamaño del tumor, por opacidades de medios y/o desprendimiento de retina extenso, y para la valoración de la existencia de extensión extraocular, se utilizaron otras técnicas de imagen como resonancia magnética (RM) y/o tomografía computerizada (TC). Para la evaluación de la extensión sistémica se realizaron ecografía abdominal y perfiles hepáticos sanguíneos (GOT, GPT, GGT, FA, LH), y en algunos pacientes TC y/o RM abdominal en caso de estar indicado.

Se estudió el motivo de diagnóstico, que podía ser debido a una revisión rutinaria donde los pacientes estaban asintomáticos o a la presencia de síntomas oculares que nos hacían sospechar la presencia de melanoma.

El criterio de diagnóstico de melanoma fue la observación de una lesión de aspecto oftalmoscópico y características ecográficas compatibles con la enfermedad y que tuvieran una altura mayor de 1 mm o base mayor de 5 mm.

La clasificación por tamaño se ha realizado en función de los criterios publicados por el Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), considerando tumores pequeños los que tienen una altura máxima menor o igual a 2,5 mm y una base máxima menor o igual a 16 mm; medianos aquellos que tienen una altura máxima mayor de 2,5 mm y menor o igual a 10 mm y una base máxima menor o igual a 16 mm, y grandes los que tienen una altura máxima mayor de 10 mm o una base máxima mayor de 16 mm<sup>21</sup>.

Se registraron los siguientes datos de todos los pacientes: epidemiológicos, presencia o no de síntomas, hallazgos de la exploración oftalmológica en el momento del diagnóstico: agudeza visual, color del iris, localización y tamaño, forma del tumor, signos de actividad<sup>22</sup>, signos de extensión extraocular, presencia o no de metástasis y tratamientos realizados.

El cuestionario se completó a partir de preguntas formuladas al propio paciente, la exploración y las pruebas complementarias realizadas. El encargado de recoger los datos fue un oftalmólogo perteneciente a la unidad. Una vez completado el cuestionario se codificó en una base de datos diseñada específicamente en Microsoft® Access®, previo consentimiento informado del paciente.

El tipo de tratamiento utilizado dependió del tamaño y de las características del tumor. Se llevó a cabo observación en los tumores clasificados como pequeños que no presentaban signos de actividad o en los pacientes que rechazaron el tratamiento. La braquiterapia se indicó en tumores de tamaño mediano, o de tamaño pequeño con crecimiento documentado. También se indicó en tumores grandes en los que el paciente rechazó la enucleación o en casos de ojo único

afectado. La radioterapia externa con protones se indicó en tumores cuya cercanía al nervio óptico desaconsejaba el uso de radioterapia epiescleral o con un tamaño grande (altura mayor de 10 mm y/o base mayor de 16 mm) en los que se decidió aplicar terapia conservadora. La termoterapia transpupilar se utilizó únicamente como tratamiento adyuvante de los anteriores. La extirpación quirúrgica se indicó en pacientes con melanomas de iris y/o cuerpo ciliar en los que la braquiterapia podría causar mayores efectos secundarios que la cirugía.

Se enuclearon los pacientes que presentaban tumores grandes, función visual irrecuperable, invasión del nervio óptico, extensión extraocular, tumores planos-infiltrativos o si el paciente por motivos psicológicos rehusó el tratamiento conservador.

Todos los pacientes se revisaron en consulta, donde se realizó un examen oftalmológico, agudeza visual, biomicroscopia de polo anterior, presión intraocular, fondo de ojo y exploración ecográfica. Y en pacientes que recibieron tratamiento también un control con ecografía hepática y valores analíticos de la función hepática cada 6 meses durante los 2 primeros años, y una vez al año posteriormente.

La periodicidad de las revisiones variaba dependiendo de las características del tumor y del tratamiento recibido. Si eran tumores pequeños y sin signos de actividad, fue cada 6 meses, durante el primer año y después una vez al año.

Si fueron tratados con braquiterapia, se revisó cada 6 meses durante los primeros 5 años y una vez al año posteriormente para valorar la aparición de complicaciones y comprobar la eficacia del tratamiento. Y en el caso de pacientes enucleados se revisaron una vez al año, para valoración de extensión sistémica.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 12.0 (IBM-SPSS, Chicago). Las variables numéricas se analizaron con medias y desviación estándar, y las cuantitativas con tablas de medias de frecuencia. Para el análisis de la supervivencia se emplearon curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

En el período de tiempo comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 2011 se diagnosticaron 500 pacientes de melanoma uveal. De estos, 499 eran caucásicos (españoles) y uno hispano (mexicano). Las mujeres diagnosticadas de melanoma uveal fueron 256 (51,2%) y 244 varones (48,8%). La edad media de diagnóstico fue de 62,1 años en global, 61,7 en varones (DE 14,7) y de 62,6 en mujeres (DE 14,4).

Las características clínicas observadas se detallan en la [tabla 1](#). Entre los motivos por los cuales los pacientes fueron diagnosticados de tumor intraocular, el más importante fue la aparición de síntomas visuales que estaban presentes en 320 pacientes (64,2%), siendo los más frecuentes visión borrosa, miodesopsias y alteración del campo visual. La agudeza visual del ojo afectado fue > 0,8 en 161 (38,1%) pacientes y solo en 87 (20,6%) fue < 0,1 en el momento del diagnóstico.

El color de iris más observado entre la cohorte de pacientes del estudio fue el verde-avellana, 206 (41,2%), seguidos del marrón 170 (34%) y por último el azul-gris, 90 (18%).

**Tabla 1 – Características clínicas**

	500	Porcentaje
<i>Motivo de diagnóstico</i>		
Examen rutinario	178	35,7
Presencia de síntomas	320	64,2
<i>AV en ojo afectado</i>		
< 0,1	87	20,6
0,1-0,49	97	22,9
0,5-0,79	77	18,2
> 0,8	161	38,1
<i>Color del iris</i>		
Azul-gris	90	18
Marrón	170	34
Verde-avellana	206	41,2
<i>Forma del tumor</i>		
Nodular	346	69,4
Champiñón	118	23,6
Infiltrativo	34	6,8
<i>Tamaño tumoral</i>		
Pequeños	155	31,1
Medianos	228	45,7
Grandes	115	23,0
<i>Signos de actividad del tumor</i>		
Sí	338	68,0
No	159	31,8
<i>Signos de extensión extraocular</i>		
Sí	18	3,6
No	474	94,8
<i>Metástasis</i>		
Sí	4	0,8
No	483	96,6

Atendiendo a la forma de los tumores, los de tipo nodular fueron los más frecuentes, estando este tipo morfológico presente en 346 (69,4%) de los pacientes, seguido muy de lejos por los de tipo champiñón, 118 (23,6%).

Basándonos en los criterios establecidos por el COMS, para clasificar a los melanomas atendiendo al tamaño tumoral, se observó que los tumores medianos eran los más frecuentes de la muestra, 228 (45,7%), seguidos por los pequeños, 115 (31,1%). La presencia de signos clínicos que evidenciaban actividad del tumor se observó en 338 de los casos (68,0%). En el momento del diagnóstico 18 pacientes (3,6%) presentaron extensión extraocular y solamente en 4 pacientes (0,8%) aparecieron metástasis.

La braquiterapia epiescleral se usó como primera opción terapéutica en 212 pacientes representando un 42,4% del total, siendo este el tratamiento más frecuente, seguido de la enucleación primaria que se empleó en 141 (28,8%) pacientes. Durante el tiempo del estudio 164 (32,8%) casos permanecieron en observación (tabla 2). De los 212 pacientes que fueron tratados con braquiterapia epiescleral y con una media de seguimiento de 5 años, 13 (2,6%) requirieron una enucleación secundaria, 7 (1,4%) por recurrencia local y 6 (1,2%) por ojo ciego doloroso debido al desarrollo de glaucoma neovascular.

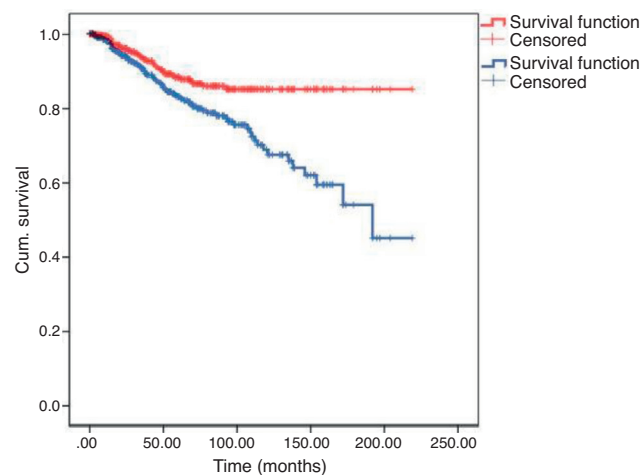
El tiempo medio de seguimiento fue de 58 meses (1-219 meses), en este período 79 (17,6%) pacientes murieron, 40 (8,9%) por metástasis del melanoma.

**Tabla 2 – Tratamientos**

	500	Porcentaje
<i>Tratamiento inicial</i>		
Enucleación primaria	141	28,8
Braquiterapia epiescleral	212	42,2
Radioterapia de protones	12	2,4
Resección quirúrgica	8	1,6
Observación	164	32,8
Termoterapia Transescleral	20	4
<i>Enucleación secundaria tras braquiterapia epiescleral</i>		
Total	13	2,6
Por recurrencias locales	7	1,4
Por complicaciones	6	1,2

**Tabla 3 – Mortalidad global y específica por melanoma uveal**

Año	1	3	5	8	10	16
N	377	268	173	89	52	4
<i>Mortalidad total (supervivencia media 157 meses)</i>						
Casos	9	34	54	65	72	79
%	2,2	9,5	17	23	31,3	55,1
<i>Mortalidad específica por melanoma (supervivencia media 198 meses)</i>						
Casos	3	22	35	40	40	40
%	0,7	6,5	11,6	14,8	14,8	14,8



**Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (azul) y específica (rojo). Con un seguimiento medio de 58 meses, fallecieron 79 pacientes, 40 de ellos a causa de la extensión sistémica del melanoma.**

La mortalidad global a los 5 y 10 años fue del 17 y 31,3%, y la mortalidad específica por melanoma fue del 11,6 y 14,8%, respectivamente (tabla 3, fig. 1).

## Discusión

El estudio presentado de 500 pacientes supone una de las series de melanomas uveales más amplia recogida hasta el momento en nuestro país. Gracias a los datos recogidos en estos últimos 20 años se puede observar como algunas características varían con respecto a otras publicaciones internacionales previas. La raza caucásica de un país no nórdico

o norteamericano representa prácticamente la totalidad de los casos, se observa una tendencia a la mayor incidencia en mujeres, se relaciona con iris más oscuros, verde-avellana, y suelen ser tumores medianos que se manifiestan con síntomas visuales.

Desde el punto de vista epidemiológico, la edad media de diagnóstico observada en la serie estudiada fue de 62,1 años; si tenemos en cuenta el sexo, se puede apreciar que los varones afectados son ligeramente más jóvenes que las mujeres, 61,7 y 62,6 años, respectivamente. Datos muy similares a los publicados por Singh et al.<sup>2</sup> (2011) en población americana donde la edad media era de 62 años. La predilección por el sexo femenino (51,2%), detectada en este estudio, se repite en la serie española del Hospital de Bellvitge publicada por Graell et al.<sup>6</sup> y en la israelí publicada por Frenkel et al.<sup>19</sup>, pero contrasta con el predominio masculino de alguna serie norteamericana<sup>2</sup> y europea<sup>3</sup>.

La presencia de sintomatología visual como causa del diagnóstico supone un 64,2% de los casos, dato comparable con el publicado por Damato<sup>1</sup> sobre población inglesa, hecho directamente relacionado con que la mayoría de los tumores incluidos eran medianos o grandes, ya que la falta de síntomas es más característica de tumores pequeños.

Respecto al color del iris como posible factor de riesgo de desarrollo de melanoma, en la serie estudiada se observa una mayor frecuencia en el grupo verde-avellana (41,2%), seguido de marrón (34%). Estos datos corroboran los previamente publicados por Muiños Díaz en 2009<sup>10</sup> y contrastan con las series nórdicas y estadounidenses, donde el azul es el color más prevalente. Singh et al.<sup>8</sup> en 2004 buscaron la relación entre iris claros, exposición solar y aparición de melanoma sin llegar a una conclusión clara al respecto. El hecho de que en la muestra del presente estudio el color de iris más relacionado con la aparición de melanoma uveal sea el verde puede explicarse debido a la distinta distribución del color de los ojos en la población española, donde el porcentaje de ojos oscuros es bastante más elevado que en otras poblaciones previamente estudiadas, en las que la presencia de ojos claros es mucho más alta<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista de la clasificación por tamaños, los tumores medianos y pequeños representan más de un 75% del total, resultados similares a los obtenidos por Frenkel et al.<sup>19</sup>. La menor frecuencia de tumores grandes puede explicarse por las mejoras en el diagnóstico precoz de la enfermedad. A este diagnóstico precoz es también atribuible la distribución de los tratamientos de la serie, similar a la de estudios previamente publicados, donde la braquiterapia episcleral aparece como la opción terapéutica más utilizada, en el 42,2% de los casos, mientras que la enucleación se reserva para los tumores grandes, que son los menos frecuentes, realizada en el 28,8% de los pacientes<sup>2,19</sup>.

Se observó una disminución en la mortalidad relacionada con melanoma y un aumento de la supervivencia comparada con la mayoría de los estudios previamente publicados. La mortalidad relacionada con melanoma uveal a los 5 años del diagnóstico de nuestra serie es de tan solo el 11,6 y del 14,8% a los 10 años, resultados comparables a los aportados por Frenkel et al., donde la mortalidad es del 11,4 y del 17% a los 5 y 10 años, respectivamente<sup>19</sup>. Estos datos contrastan con las mortalidades descritas en series de Estados Unidos,

20% a los 5 años<sup>15</sup> o de los países nórdicos, 30% a los 5 años<sup>18</sup>. La supervivencia relacionada con melanoma uveal en población americana es del 80%, permaneciendo estable durante los últimos 30 años<sup>2</sup>. En países del norte de Europa, como Inglaterra o Suecia, el índice de supervivencia es menor, alrededor del 70%<sup>23,24</sup>. Mientras que en los estudios de población israelí y española los valores mejoran hasta un 90%<sup>19,20</sup>. Aunque el origen de estas diferencias no está claro, se piensa que factores genéticos raciales pudieran estar relacionados.

Del análisis de los datos obtenidos en el presente estudio se puede concluir que, desde el punto de vista epidemiológico, son destacables las diferencias detectadas respecto a otras series en cuanto al predominio femenino de la enfermedad en nuestro medio y la mayor incidencia en ojos con iris verde-avellana. Desde el punto de vista clínico, la mayor frecuencia de tumores pequeños y medianos indica que la enfermedad se detecta en la mayor parte de los casos en estadios poco avanzados, lo que posibilita el empleo de medidas terapéuticas conservadoras. Y desde el punto de vista del pronóstico, la mortalidad específica en nuestro medio es menor que la estudiada en otras poblaciones. Son necesarios más estudios sobre los factores que influyen en la supervivencia, incluyendo las diferencias raciales y geográficas con otras poblaciones.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Damato B. Detection of uveal melanoma by optometrists in the United Kingdom. *Ophthal Physiol Opt.* 2001;21:268-71.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118:1881-5.
3. 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.
4. Isager P, Østerlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthal Epidemiol.* 2005;12:223-32.
5. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthal Visual Sci.* 2002;43:2579-83.
6. Graell X, Caminal JM, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pujol O, et al. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival. *Arch Soc Esp.* 2007;82:343-7.
7. Hu D-N, Yu G-P, McCormick S, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *American journal of ophthalmology.* 2005;140:612-7.
8. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmology.* 2004;49:419-28.
9. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields J, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:54-60.
10. Muiños Díaz Y, Saornil M, Almaraz A, Muñoz-Moreno MF, García C, Sanz R. Iris color: validation of a new classification

- and distribution in a Spanish population-based sample. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:686-9.
11. Saornil M. Iris colour and uveal melanoma. *Can J Ophthalmol.* 2004;39:448-51.
  12. Yu G-P, Hu D-N, McCormick S. Latitude and incidence of ocular melanoma. *Photochem Photobiol.* 2006;83:985.
  13. Relethford JH. Hemispheric difference in human skin color. *Am J Phys Anthropol.* 1997;104:449-57.
  14. García-álvarez C, Saornil M, López-Lara F, Almaraz A, Muñoz M, Frutos-Baraja J, et al. Episcleral brachytherapy for uveal melanoma: analysis of 136 cases. *Clin Transl Oncol.* 2012;350-5.
  15. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology.* 2003;110:962-5.
  16. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye.* London: Nature Publishing Group; 2012. p. 1-16.
  17. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. The COMS randomized trial of Ione 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1684-93.
  18. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1413-8.
  19. Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *The Israel Medical Association Journal/ IMAJ.* 2009;11:280-5.
  20. Caminal J, Ribes J, Cleries R, Ibañez N, Arias L, Piulats JM, et al. Relative survival of patients with uveal melanoma managed in a single center. *Melanoma Res.* 2012;22:271-7.
  21. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). Group: COMS Manual of Procedures, PB95-179693. Springfield, VA: National Technical Information Service;1995.
  22. Shields C, Furuta M, Berman E, Zahler J, Hoberman D, Dinh D, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:981-7.
  23. Burr JM, Mitry E, Rackett B, Coleman MP. Survival from uveal melanoma in England and Wales 1986 to 2001. *Ophthalm Epidemiol.* 2007;14:3-8.
  24. Bergman L. Uveal Melanoma Survival in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 2003;44:3282-7.