

COLOR DEL IRIS:

VALIDACION DE NUEVA CLASIFICACION Y ESTUDIO COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN EL MELANOMA DE LA UVEA

TESIS DOCTORAL



Yerena Muiños Díaz
2015

Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Medicina Legal y Forense.

COLOR DEL IRIS:

VALIDACION DE NUEVA CLASIFICACION Y ESTUDIO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL MELANOMA DE LA UVEA

Trabajo de investigación que presenta
Dña Yerena Muiños Díaz
para optar al grado de Doctor en Medicina

Directoras de Tesis

Prof^a. Dra. Dña. Ana Almaraz Gómez

Prof^a. Dra. Dña. M^a Antonia Saornil Álvarez

Valladolid , Mayo de 2015



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Anatomía Patológica, Microbiología,
Medicina Preventiva y Salud Pública, Medicina Legal y Forense**

Prof^a. Dra. Dña. Ana Almaraz Gómez

Doctora en Medicina y Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública de la
Universidad de Valladolid

y

Prof^a. Dra. Dña. M^a Antonia Saornil Álvarez

Doctora en Medicina y Profesora Asociada de Oftalmología de la Universidad de
Valladolid

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Color de iris: Validación de nueva clasificación y estudio como factor pronóstico en el melanoma de la úvea”** ha sido realizado por Dña. Yerena Muiños Díaz bajo nuestra dirección, y cuenta con nuestra aprobación para su presentación como Tesis Doctoral.

Valladolid, Mayo de 2015

Fdo.:Prof^a. Dra. Dña. Ana Almaraz

Fdo.: Prof^a. Dra. Dña. M^a Antonia Saornil

FINANCIACION

El presente estudio ha sido parcialmente financiado por un proyecto de investigación de la Junta de Castilla y León. Va 26/04 con título "Nueva clasificación el color de iris y su relación con el melanoma uveal"

ARTICULOS Y COMUNICACIONES

El presente estudio ha dado lugar a las siguientes comunicaciones:

- * Iris color in a Spanish cohort of patients with uveal melanoma". EVER (European Vision Eye Research) 2003
- * New iris color classification and its relationship with uveal melanoma". EVER (European Vision Eye Research) 2005
- * Uveal Melanoma: epidemiologic profile and treatment in a ocular oncology unit of the Hospital Clínico Universitario de Valladolid. EVER 2006.
- * Iris color as a risk factor of uveal melanoma- ICOO (international Congress of Ocular Oncology) – 2009
- * Color de iris como factor pronóstico de melanoma uveal. Curso Panamericana de Oftalmología y Sociedad Portuguesa de Oftalmología 2011 (Clasificado entre los mejores poster)

Y a las siguientes publicaciones

- * Iris color: validation of a new classification and distribution in a Spanish population-based sample. Eur J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug;19(4):686-9
- * Publicación en el portal de noticias de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología 2010. Servicio de Información y noticias científicas SINC.

AGRADECIMIENTOS

El último paso de este trabajo doctoral, después de todo el tiempo transcurrido, las más que múltiples versiones, análisis de resultados y redacción, se me presenta como la más conmovedora de las etapas. Esta es la culminación de un gran trabajo de grupo, profesional, personal y familiar y todo de manera heterogénea haciendo a mis tutoras parte de mi familia para siempre.

Esta tesis quedará registrada en los anales de la Universidad a mi nombre, pero es un pedacito de cada persona que ha participado en ella.

A la Dra. Saornil, directora de esta tesis, alma de este trabajo, fuente inagotable de energía, apoyo constante, búsqueda de la excelencia y sobre todo gracias por su incorporación a mi familia. No puedo olvidar al Sr. Eugenio que ha sufrido y vivido durante mucho tiempo mi tesis. Silvia y Javier, que tan orgullosa me encuentro de ellos, mis primeros modelos de fotos de los colores de iris, pacientes y siempre dispuestos a ayudar.

A la Dra. Almaraz, directora de tesis, gracias por ser un apoyo durante todo el tiempo, por aceptar tutelar esta tesis, por su trabajo de altísima calidad, por su paciencia, aún durante embarazos y mudanzas. Ha sido un factor muy importante para llevar a buen puerto este trabajo. Una amistad que perdurará más allá de este proyecto.

A Mari Fé Muñoz, por su apoyo, trabajo y buenos deseos en la culminación de este proyecto.

Al Dr. García-Álvarez, que se ha convertido en un amigo, un apoyo, una persona de confianza.

Al Dr. Sanz, por acogerme en su consulta durante meses y darme apoyo para la recolección de las fotografías.

A la Dra. Méndez, vecina de oficina y también partícipe de la angustia de los plazos, presentaciones y posters.

Antes de culminar estos agradecimientos, quiero hacer referencia a las personas más importantes de mi vida, que soportan las angustias, desvelos, cambios de humor y excesos de trabajo que repercuten directamente sobre ellos.

A Carlos, el amor de mi vida, mi compañero, mi amigo, mi...todo. Su sensatez, tranquilidad y equilibrio en los momentos difíciles han contribuído sin lugar a dudas a que hoy pueda estar escribiendo estas líneas.

A mis padres, por siempre estar como pilares de apoyo para que yo pudiera tomar mis propias decisiones, y luego estar allí para ayudar.

A mi hijos, lucecitas de mi vida, prácticamente criadas bajo la sombra de "la tesis de mamá". Siempre dispuestos a estar al lado del ordenador cuando estaba escribiendo, "para acompañarme y ayudar".

A mi hermano, Alex, siempre dispuesto a "recuperar" un archivo perdido, con la previa pregunta de: ¿Me imagino que tienes backup no?, sabiendo que la respuesta era un No!.

A Andrés que siempre ha estado para ayudar y contribuir en la solución de los problemas técnicos, muchas noches cambiando números y acompañándome en la escritura, escuchando y apoyando.

No quisiera culminar este capítulo que hace reflexionar de un período que se cierra, que ha durado años y que culmina mi etapa de formación en la Universidad de Valladolid sin recordar a mi querido Dr. Gonzalo Blanco, siempre sereno, con un saber estar, que fue siempre un apoyo, que me enseñó a descubrir la oculoplástica y combinarla con la oncología, a quererla, en fin... a dedicarme a ella. Siempre estarás en mi corazón, sabrán que parte de mi manera de trabajar, de operar, de diagnosticar se puede encontrar un pedacito de ti, que perdurará

INDICE

JUSTIFICACIÓN	1
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS.....	8
ESTADO ACTUAL.....	10
1. MELANOMA DE UVEA	11
1.1. DEFINICIÓN	11
1.2. EPIDEMIOLOGIA	12
1.3. FACTORES DE RIESGO	12
1.3.1. Edad	12
1.3.2. Sexo.....	13
1.3.3. Raza.....	13
1.3.4. Factores geográficos	14
1.3.5. Exposición solar	14
1.3.6. Factores genéticos	14
1.3.7. Lesiones predisponentes.....	15
1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS	16
1.5. CLASIFICACION	18
1.6. DIAGNÓSTICO.....	20
1.7. TRATAMIENTO	27
1.8. ENFERMEDAD METASTASICA.....	31
1.8.1. Metástasis Subclínicas.....	33
1.8.2. Tratamiento de la enfermedad metastásica.....	33
1.8.3. Opciones quirúrgicas.....	34
1.9. SUPERVIVENCIA.....	35
1.10. FACTORES PRONOSTICOS	37
2. EL COLOR DE IRIS y EL MELANOMA	47
2.1. ORIGEN DE LOS MELANOCITOS.....	47
2.2. ORIGEN DEL COLOR DEL IRIS.....	48
2.3. ENFERMEDADES OCULARES.....	49
2.3.1. Albinismo.....	49
2.3.2. Glaucoma	49
2.3.3. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)	50
2.3.4. Cataratas	50
2.3.5. Nevus de coroides.....	50
2.4. RELACIÓN ENTRE EL COLOR DE IRIS Y EL MELANOMA	51
2.5. CLASIFICACIONES DEL COLOR DEL IRIS	53
PACIENTES, MATERIALES Y METODOS.....	55
1. DISEÑO, VALIDACIÓN Y APLICACIÓN DE UNA CLASIFICACIÓN DE COLORES DE IRIS. PERFIL DE COLORES DE IRIS EN LA POBLACIÓN GENERAL	56
1.1. DISEÑO DE LA CLASIFICACIÓN.....	56
1.2. VALIDACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN	57

1.3.	ESTABLECIMIENTO DEL PERFIL DE COLORES DE IRIS DE LA POBLACIÓN GENERAL	58
2.	PERFIL DE COLORES DE IRIS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MELANOMA DE UVEA. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL. ESTUDIO COMO FACTOR PRONÓSTICO.	60
2.1.	PACIENTES.....	60
2.2.	DIAGNÓSTICO DE MELANOMA	61
2.3.	REGISTRO DE DATOS.....	62
2.4.	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	63
2.4.1.	Color de iris.....	63
2.4.2.	Supervivencia.....	63
2.4.3.	Tamaño del tumor	63
2.4.4.	Localización	63
2.4.5.	Forma del tumor	63
2.4.6.	Extensión extraocular – sistémica.....	64
3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
	RESULTADOS	66
1.	DISEÑO, VALIDACION Y APLICACIÓN DE LA CLASIFICACION DEL COLOR DEL IRIS A UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN GENERAL.....	67
1.1.	VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL COLOR DEL IRIS	67
1.2.	PERFIL DE COLORES DE IRIS DE LA POBLACIÓN GENERAL.....	69
2.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON MELANOMA DE ÚVEA.	70
2.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y TUMORALES.....	70
2.2.	TRATAMIENTO REALIZADO	72
2.3.	TIPO CELULAR.....	73
2.4.	SEGUIMIENTO MEDIO DE LOS PACIENTES	74
2.5.	SUPERVIVENCIA.....	75
3.	DISTRIBUCIÓN DEL COLOR DE IRIS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA DE ÚVEA Y COMPARACION CON LA POBLACIÓN GENERAL.....	78
4.	ANÁLISIS DEL COLOR DE IRIS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON MELANOMA DE ÚVEA.....	81
4.1.	SUPERVIVENCIA GLOBAL EN RELACIÓN AL COLOR DE IRIS	83
4.2.	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA EN RELACIÓN AL COLOR DE IRIS	84
4.3.	MODELOS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX	86
	DISCUSION	88
1.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	89
2.	DISEÑO, VALIDACIÓN Y APLICACIÓN DE UNA CLASIFICACIÓN DEL COLOR DE IRIS EN POBLACIÓN GENERAL.....	90
3.	ESTABLECIMIENTO DEL PERFIL DE COLORES DE LA POBLACIÓN GENERAL.....	93
4.	APLICACIÓN DE LA CLASIFICACION DEL COLOR DE IRIS A PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MELANOMA DE UVEA	95
4.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON MELANOMA DE ÚVEA.....	95

4.2.	SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESPECIFICA.....	101
5.	DISTRIBUCIÓN DEL COLOR DE IRIS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA DE ÚVEA Y COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL.....	102
6.	ANÁLISIS DEL COLOR DE IRIS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES CON MELANOMA COMPARÁNDOLO CON FACTORES PRONOSTICOS.....	107
	CONCLUSIONES.....	110
	BIBLIOGRAFIA.....	112
	ANEXOS.....	132

JUSTIFICACIÓN

El melanoma de úvea es el tumor intraocular primario más frecuente en el adulto representando alrededor del 80 - 85% de todos los tumores intraoculares.¹⁻³ La incidencia reconocida varía entre 5,3 a 10,9 casos por millón de habitantes en población caucásica y representa el 70% de todos los tumores primarios del globo ocular.^{1, 2,4}

Es un tumor maligno con una tasa de mortalidad global aproximada del 20% a los 5 años, y 50% a los 10 años sea cual sea la modalidad terapéutica realizada⁵⁻⁹ por metástasis hepáticas principalmente. La mortalidad aumenta exponencialmente con el tamaño del tumor siendo 18%, 52% y 59% en tumores pequeños, medianos y grandes respectivamente.^{8,10} Además del tamaño del tumor existen otros factores directamente relacionados con su capacidad de malignidad y de producción de metástasis, tanto desde el punto de vista clínico y epidemiológico, como desde el punto de vista anatomopatológico y genético entre los que encontramos la extensión extraescleral, el crecimiento rápido, los signos de actividad, la afectación de cuerpo ciliar, el índice mitótico, la infiltración linfocitaria en el tumor, el tipo celular epitelioide, las anomalías en cromosomas 1, 3,6 y 8 y perfil génico clase II.¹¹⁻¹³

Una vez que se diagnostica la enfermedad metastásica, aproximadamente el 80% de los pacientes fallece antes de 1 año y el 92% a los 2 años. Estas metástasis pueden aparecer hasta más de 40 años posteriormente al diagnóstico y tratamiento debido a la capacidad de la enfermedad de producir metástasis subclínicas, que permanecen quiescentes por mecanismos desconocidos.¹⁴⁻¹⁶

El melanoma de úvea tiene diversas opciones terapéuticas, desde las menos agresivas, como la observación en casos de melanomas pequeños, hasta la enucleación en caso de melanomas grandes, pasando por la utilización de braquiterapia epiescleral, radioterapia externa con protones, termoterapia transpupilar hasta la resección quirúrgica del tumor. La selección de la opción terapéutica dependerá del tamaño del tumor, su localización y actividad y las condiciones del paciente, siempre teniendo en cuenta que los objetivos del tratamiento son: en primer lugar la destrucción del tumor, tratando de conservar el órgano y la visión y mejorar la supervivencia del paciente.^{3,6,9}

El color de iris se ha relacionado con la aparición de diversas enfermedades, de carácter benigno, tal como degeneración macular relacionada con la edad,¹⁷⁻²⁰ aumento de la incidencia de aparición de cataratas²⁰⁻²³ y maligno, entre ellas el melanoma de piel¹⁸, el melanoma de iris²⁴⁻²⁶ y el melanoma de úvea.^{20,27-29}

Para establecer el color de iris y relacionarlo con las diferentes enfermedades se han utilizado diversas clasificaciones, en su mayoría diseñadas por cada investigador para la realización de un estudio en particular. Seddon et al en 1990 describen por primera vez una clasificación estándar, fiable y reproducible, adoptando para ella 5 gradaciones de color, realizada a través de un complicado sistema de fotografía en diapositivas.³⁰ Esta clasificación ha sufrido modificaciones arbitrarias por diversos investigadores, entre ellos los que estudiaron la relación del color del iris con la utilización de fármacos hipotensores oculares tópicos, que producen cambios en la pigmentación del iris.³¹ Pero aunque se ha intentado, no hay una clasificación estándar que pueda utilizarse de manera común en el estudio de distintas enfermedades.³²

De acuerdo a la distribución étnica-racial encontramos poblaciones con diferentes colores de iris, piel y cabello, y estos parámetros se han relacionado con la aparición de melanoma de úvea y de piel. Se ha establecido que los colores de iris más oscuros usualmente presentan color de cabello y piel más oscura.^{20,29,33} Debido a la existencia de una gran diversidad individual se han establecido grupos con características similares. La clasificación grupal más utilizada divide la población en blancos y no blancos con un pequeño remanente de otras razas. Los grupos de población no blancos presentan una incidencia extremadamente baja de melanoma de úvea, en EEUU hasta 8 veces menor que la población blanca y un poco menor en otras poblaciones de pigmentaciones intermedias.^{1,34,35} Así mismo las poblaciones anglosajonas, principalmente las más nórdicas (Escandinavia, Finlandia o Báltica) presentan un mayor riesgo de desarrollar melanomas, tanto de úvea como de piel.³⁵⁻³⁸

El color de iris se ha relacionado directamente desde la década de los 60 con la aparición del melanoma de úvea, y más aún de melanoma de iris,²⁵ siendo los colores de iris más claros los que presentan una mayor incidencia de aparición de esta

neoplasia.^{12,20,25-27} Regan et al han llegado a la conclusión de que los pacientes con color de iris claros presentan un mayor riesgo de muerte por melanoma que los pacientes que tienen colores de iris oscuros, independientemente de otros factores de riesgo.²⁸ Pero todos los estudios disponibles de color de iris y melanoma uveal publicados hasta la actualidad se han realizado en países anglosajones, no habiendo estudios en países del sur de Europa, como España.

El propósito de esta investigación es diseñar y validar una clasificación simple, estándar y reproducible, fácil de aplicar en las consultas oftalmológicas, que sea útil para su aplicación investigación clínica y poder estudiar la distribución de colores de iris de una muestra de la población española afectada por el melanoma de úvea, y su valor como factor pronóstico en esta población.

La falta de estudios epidemiológicos de esta enfermedad y de la distribución del color de iris en nuestro país crea la incógnita de si en nuestra población existen diferencias en cuanto a las características fenotípicas estudiadas con anterioridad en otros grupos poblacionales como: color de iris, piel y cabello y por consiguiente en el comportamiento de la misma ante los factores pronósticos ya conocidos que pudieran cambiar el desarrollo de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes con melanoma de úvea en nuestro medio.

Para discernir las características de nuestra población y la posibilidad de diferentes factores pronósticos contamos con el grupo de investigadores de la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que pertenecen a un equipo multidisciplinar, encuadrados en una unidad de referencia en el tratamiento principalmente del melanoma de coroides y otros tumores intraoculares.

La Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid comenzó como proyecto en 1992 y a finales del 2008 ha sido reconocida por el Sistema Nacional de Salud como centro de referencia nacional para el tratamiento de tumores intraoculares. Desde entonces se ha desarrollado una unidad referencial y multidisciplinar en la que colaboran oftalmólogos, oncólogos radioterapeutas y radiofísicos hospitalarios y epidemiólogos. A lo largo de estos 20 años de experiencia

se ha observado que las características fenotípicas de coloración de ojos y cabello de esta población homogénea española, eran diferentes a las publicadas por series de pacientes de otros países, motivando el desarrollo del presente estudio.

HIPÓTESIS

La población española tiene características raciales diferentes a las de las poblaciones anglosajonas previamente estudiadas en relación con el melanoma de úvea. Estas incluyen el color de iris como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y como factor pronóstico de la enfermedad metastásica.

Es posible que la distribución del color de iris en pacientes españoles diagnosticados de melanoma uveal sea diferente a las poblaciones previamente estudiadas, influyendo tanto en el desarrollo como en el pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVOS

1. Diseñar, validar y aplicar una clasificación del color del iris simple y reproducible en una muestra la población general. Establecer el perfil de colores de iris de la población general.
2. Aplicar la clasificación del color del iris a pacientes con diagnóstico de melanoma uveal, en la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
 - 2.1 Establecer el perfil de colores de iris de los pacientes con diagnóstico de melanoma uveal.
 - 2.2 Comparar la distribución de colores de iris de la población general con el grupo de pacientes con diagnóstico de melanoma uveal y con la distribución previamente establecida en países anglosajones
3. Analizar el color de iris como factor pronóstico en los pacientes con melanoma de úvea de la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

ESTADO ACTUAL

1. MELANOMA DE UVEA

1.1. DEFINICIÓN

El melanoma de la úvea es una neoplasia originada en los melanocitos procedentes del neuroectodermo que se localizan en la úvea. Su localización más frecuente es la coroides, en segundo lugar el cuerpo ciliar y por último y menos letales los que se presentan en el iris.¹⁻²

Se presentan principalmente como una masa sólida pigmentada, creciendo hacia cavidad vítrea y pudiendo adquirir forma nodular o de hongo-champiñón o masa multilobular. En estadios más avanzados se asocia a desprendimiento de retina, y crecimiento hacia estructuras extraoculares a través de los canales emisarios y el nervio óptico.³⁹ (Fig 1)

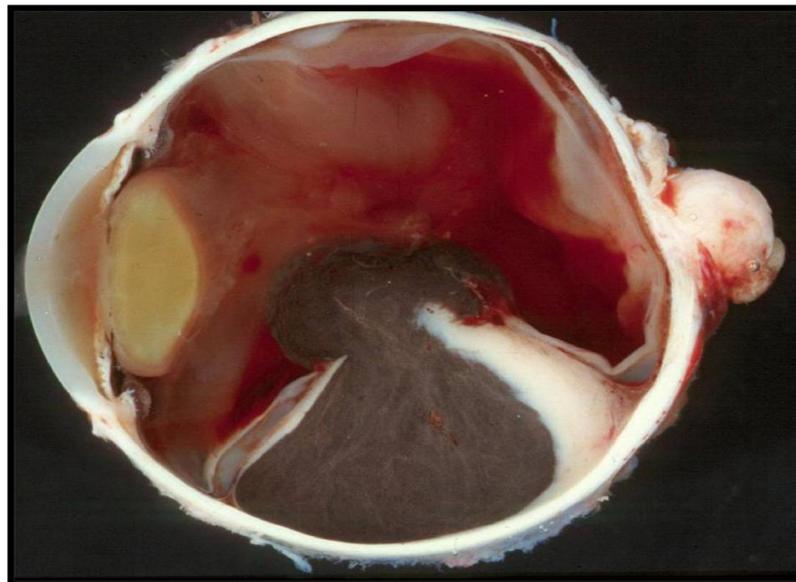


Figura 1: Fotografía Macroscópica de un globo ocular con melanoma de coroides con forma de champiñón

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Es el tumor intraocular primario más frecuente en el adulto representando alrededor del 80 - 85% de todos los tumores intraoculares. El 90% de los melanomas oculares se presenta en la coroides, siendo la segunda localización más frecuente cuerpo ciliar (7%) y en último lugar en el iris. (3%)^{1, 2,35}

La incidencia varía entre 4,3 a 10,9 casos por millón de habitantes en población caucásica, predominantemente anglosajona. Se ha mantenido estable en los últimos 50 años en una media de 5,1 casos por millón, siendo el segundo melanoma en frecuencia después del cutáneo. Su aparición aumenta con la edad, alrededor de la sexta década en mujeres y séptima en hombres. En nuestro país no hay actualmente datos publicados.^{2, 4,35-38}

1.3. FACTORES DE RIESGO

Se han identificado pocos factores de riesgo y condiciones predisponentes de forma clara.

1.3.1. Edad

La edad media del diagnóstico es de 55 años. Su incidencia en la población aumenta con la edad; en caucásicos menores de 30 años es de menos de un caso nuevo por millón, aumentando progresivamente hasta ser de 50 nuevos casos por millón en pacientes de 70 años. Es un tumor muy poco frecuente en niños y adolescentes, siendo menos del 1% en menores de 20 años y la forma congénita es excepcional.^{2,-33,34,40}

1.3.2. Sexo

Se ha descrito una mayor incidencia de aparición en hombres que en mujeres. Este hecho se relaciona con probables factores hormonales, reportándose una incidencia de 3,7 a 11 casos por millón de habitantes en mujeres y 4,9 a 7,8 casos por millón de habitantes en hombres en población caucásica norteamericana,³⁴⁻³⁵ este comportamiento es similar al del melanoma cutáneo que cuando aparece en mujeres parece hacerlo de forma más precoz.⁴¹

1.3.3. Raza

La influencia racial se relaciona con la cantidad de pigmentación de los individuos y generalmente se observa concordancia entre pigmentación de ojos, piel y cabello. La incidencia en pacientes de raza blanca es más alta que en los de raza negra, reportándose una diferencia de hasta 196 veces mayor.^{20,34,35} El riesgo va disminuyendo al aumentar la pigmentación ya que es bajo en personas con pigmentación intermedia y extremadamente raro en personas de raza negra,³⁴ aunque la incidencia total en personas negras africanas está poco estudiada, pero esta descrito el riesgo relativo de desarrollar melanoma es hasta 18 veces mayor en pacientes blancos (hispanicos o no) que en pacientes negros; otros autores además refieren la piel aceitunada como un factor protector de la aparición de melanoma. En los pacientes asiáticos el riesgo de desarrollar un melanoma es menor que en el resto de la población.⁴²⁻⁴³

Yonekawa y cols estudiaron los ascendientes de los 197 pacientes con melanoma de úvea y encontraron que los pacientes que menor riesgo tenían eran los sur europeos y mediterráneos (odds ratio 2), seguidos de Europa central (2,4), al igual que los ascendientes mixtos de Europa. La población con ascendientes británicos o del norte de Europa presentó un mayor riesgo relativo (odds ratio 6,5).⁵¹

1.3.4. Factores geográficos

El riesgo de desarrollar melanoma se incrementa en las latitudes más nórdicas. En los países escandinavos el riesgo es mayor que en las islas británicas, donde presentan un riesgo moderado de aparición y se aprecia un descenso en los países del sur de Europa, un comportamiento similar al observado en el melanoma cutáneo.^{12,20}

1.3.5. Exposición solar

A pesar de la multitud de estudios que lo han implicado como factor causal su rol en el desarrollo de la enfermedad el papel de la radiación solar continua siendo controvertido, y se encuentra influido por gran cantidad de variables, como localización geográfica, raza, estilo de vida, etc, creando así una gran dificultad para establecer criterios claros de interconexión, a diferencia de la aparición del melanoma cutáneo. Además la radiación que penetra en el globo ocular se encuentra con los filtros/barreras de la córnea y cristalino, así como la interrupción de la entrada de la misma a través del parpadeo.²⁰

Algunos autores han intentado relacionar la exposición solar a través de la poca protección de iris claros como Rootman y Gallagher²⁵ o relacionándoles con la aparición en la topografía retiniana como Li et al⁴⁵; sin embargo otros autores no han podido establecer relación alguna.^{1,12,35,46,47}

1.3.6. Factores genéticos

La mayoría de los casos de melanoma de úvea se deben a un proceso de alteración genética esporádica, sólo en menos del 1% se ha encontrado alguna relación con historia familiar de otras alteraciones genéticas como es el caso del Xeroderma pigmentoso, Síndrome de nevus displásico y el melanoma uveal familiar.

El Xeroderma pigmentoso es una enfermedad hereditaria caracterizada por un defecto en los mecanismos reparadores del ADN, que da lugar a múltiples

tumoraciones malignas en la piel. Los párpados también se encuentran afectados. La conjuntiva bulbar presenta un aumento en la incidencia de melanoma, principalmente en la primera década de la vida.⁴⁸ El desarrollo de melanomas de úvea no está descrito en estos pacientes, y la falta de estimulación solar en la retina es la causa posiblemente implicada.^{33,48,49}

El Síndrome de nevus displásico es una enfermedad en la que se cree que existe una alteración de los melanocitos de la cresta neural de origen genético, que predispone a la proliferación y malignización de los melanocitos, tanto uveales como cutáneos, dando lugar a la aparición de lesiones pigmentadas (nevus cutáneos y uveales) con alto riesgo de transformación maligna en las personas afectas, que puede aumentar hasta el 100% en las formas familiares.^{50,51}

El melanoma uveal familiar, reportado por Silcok en 1899, es de muy rara aparición y representa sólo el 0.6% de los casos de melanoma de úvea, y presenta una asociación con melanoma cutáneo.⁵²⁻⁵⁴

El melanoma uveal bilateral y en personas jóvenes (menores de 20 años) son de rara aparición y se está estudiando una predisposición genética, pero su baja incidencia (1 caso nuevo cada 18 años en EEUU) ha hecho imposible establecer correctamente una correlación.^{55,56}

1.3.7. Lesiones predisponentes

Existen diversas enfermedades que se ha demostrado predisponen al desarrollo de melanomas. Yanoff y Zimmerman aceptan que tumores formados por melanocitos atípicos pero de comportamiento benigno (Nevus) son el origen de la mayoría de los melanomas de coroides.⁵⁷

La melanocitosis ocular o melanosis oculi y Oculodérmica (nevus de Ota) son enfermedades congénitas caracterizadas por incremento del número y tamaño de los melanocitos en la episclera y tracto uveal que también se acumulan

en la dermis de los tejidos perioculares en el caso del nevus de ota, considerándose precursoras de melanomas en cualquiera de los tejidos afectados.^{55,57,58} Se ha observado hasta 36 veces más probabilidades de encontrar este tipo de lesiones en pacientes que ya presentan melanoma cutáneo. En la población española de nuestro grupo de estudio (Unidad de Tumores Intraoculares- Hospital Universitario de Valladolid) se encontró una prevalencia de 2.7% más alta que la publicada en otras poblaciones.⁵⁹

El Síndrome de Li-Fraumeni es una predisposición hereditaria y poco frecuente de contraer cánceres múltiples; su causa es una alteración del gen de supresión tumoral p53, y en estos pacientes se ha encontrado un incremento de la incidencia de melanoma de úvea y cáncer de mama, aun cuando su predisposición no se encuentra totalmente establecida también se han encontrado alteraciones en otras líneas genéticas asociadas como el BRCA2; P16, P15 y P14.^{35,55,60}

La Neurofibromatosis tipo 1 presenta una elevada incidencia de aparición de nevus coroideos y se ha descrito la asociación con la aparición de melanomas.^{61,62} Se sospecha que la aparición del melanoma uveal en estos pacientes puede ser coincidental y sólo se ha encontrado asociación en un caso que presentó una delección en locus de NF1 (pérdida de la expresión de neurofibrina).^{55,57,,61-63}

1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas del melanoma son muy variables y dependen fundamentalmente del tamaño, localización, forma de crecimiento y estructuras intraoculares que afecten. Se pueden encontrar tumores planos o nodulares pequeños que no afectan a la visión y generalmente se descubren en revisiones rutinarias. A medida que van creciendo pueden aparecer diversos síntomas visuales como defectos del campo visual, fosfenos o disminución de la agudeza visual (dependiendo de la localización). Según van evolucionando crecen hacia vítreo y cuando rompen la membrana de Bruch adoptan la forma típica de champiñón, y los síntomas son más acentuados; puede aparecer el desprendimiento de retina, glaucoma secundario y por

último pueden crecer a través de canales emisarios hacia la superficie extraescleral y orbitaria produciendo proptosis o masa visible.⁶⁴

Damato y col y Eskelin-Kivela describieron que entre un 55 –85% de los pacientes con melanoma uveal presentan síntomas al momento del diagnóstico.^{65,66} Entre los signos clínicos más comunes el 10-30% de los casos refieren miodesopsias, pérdidas de la agudeza visual por afectación del crecimiento del tumor hacia nervio óptico y mácula, pérdidas totales o parciales de campos visuales por desprendimientos de retina así como fotopsias y fosfenos; del 1-9% de los pacientes presentan dolor, inflamación ocular, lagrimeo, pérdida de la visión estereoscópica y menos del 1% de los casos presentan diplopía monocular, fatiga visual, disminución de la sensibilidad a la luz, pérdida o alteración de la visión de colores, fotofobia, hipermetropización o hemeralopia. Menos frecuentes y de localización más anterior en el globo ocular pueden aparecer: catarata sectorial, subluxación del cristalino, manchas hiper Cromáticas en esclera, vasos centinela (vasos conjuntivales o subconjuntivales tortuosos y dilatados), pigmentación anormal de la raíz del iris, extensión extraescleral pudiendo apreciarse parte del tumor escleral a través de la conjuntiva, heterocromia hiper Cromática iridiana adquirida, y glaucoma secundario unilateral. Alrededor de un 10%-21% de los pacientes son totalmente asintomáticos y el hallazgo tumoral es casual en el momento del examen ocular en algunas ocasiones posterior a la cirugía de cataratas. Hasta un 40% de los tumores alcanza durante su curso clínico los 3 mm que rodean al nervio óptico o la fovea produciendo pérdida de la agudeza visual.⁶⁵⁻⁶⁹

Durante su evolución si el melanoma continúa creciendo, puede extenderse a través de los canales emisarios de las venas vorticosas y de los nervios y arterias ciliares haciéndose visible en la superficie escleral o crecer en la órbita produciendo síntomas como proptosis o limitación de la motilidad.⁷⁰

1.5. CLASIFICACION

Los tumores en general deben ser clasificados para poder escoger el tratamiento que mejor se adapta al comportamiento del tumor. El melanoma de úvea tiene actualmente dos clasificaciones en uso. La más utilizada y standarizada en la clínica oftalmológica es la que estableció el estudio COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study Group) que ha sido modificada a lo largo del estudio que se basa principalmente en dos parámetros de tamaño; la base (de acuerdo al mayor diámetro tumoral) y la altura.^{71,72} (Tabla 1)

Tabla 1.- Clasificación del Collaborative ocular melanoma Study (COMS) según tamaño

TAMAÑO	ALTURA	BASE
PEQUEÑO	1 – 2,5 mm	5 – 10 mm
MEDIANO	2,5 -10mm	10 – 15 mm
GRANDE	> 10 mm	> 15 mm

Tabla de clasificación utilizada por el COMS en su Report N°5 1997 ⁷²

La más recientemente actualizada es la clasificación de TNM (Tumor - Node - Metastasis) basada en la afectación anatómica de cada uno de estos parámetros (Tabla 2). Su utilización actual es limitada por la complejidad en la clasificación, pero ha demostrado una gran especificidad en el pronóstico. ⁷³⁻⁷⁵

Tabla 2.- Estadificación del melanoma de úvea TNM

IRIS																																																									
T1	Tumor limitado al iris																																																								
T1a	Tumor limitado al iris que no afecta más de 3 husos horarios																																																								
T1b	Tumor limitado al iris que afecta más de 3 husos horarios																																																								
T1c	Tumor limitado al iris con glaucoma 2º																																																								
T2	Afectación de iris con invasión de cuerpo ciliar y/o coroides																																																								
T2a	Invasión de cuerpo ciliar (CC) y/o coroides con 2º																																																								
T3	Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral																																																								
T3a	Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral y glaucoma 2º																																																								
T4	Extensión extraescleral																																																								
T4a	Extensión extraescleral menor o igual de 5 mm de diámetro																																																								
T4b	Extensión extraescleral mayor de 5 mm de diámetro																																																								
CUERPO CILIAR Y COROIDES																																																									
Según las medidas del tumor, este se organiza en 4 categorías representadas en el siguiente diagrama:																																																									
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>>15.0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>12.1-15.0</td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td></td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>9.1-12.0</td> <td></td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>6.1-9.0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>3.1-6.0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>≤3.0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>≤3.0</td> <td>3.1-6.0</td> <td>6.1-9.0</td> <td>9.1-12.0</td> <td>12.1-15.0</td> <td>15.1-18.0</td> <td>>18.0</td> </tr> </table>		>15.0					4	4	4	12.1-15.0			3		3	4	4	9.1-12.0		3	3	3	3	3	4	6.1-9.0	2	2	2	2	3	3	4	3.1-6.0	1	1	1	2	2	3	4	≤3.0	1	1	1	1	2	2	4		≤3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18.0
>15.0					4	4	4																																																		
12.1-15.0			3		3	4	4																																																		
9.1-12.0		3	3	3	3	3	4																																																		
6.1-9.0	2	2	2	2	3	3	4																																																		
3.1-6.0	1	1	1	2	2	3	4																																																		
≤3.0	1	1	1	1	2	2	4																																																		
	≤3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18.0																																																		
T1	Tumor con tamaño categoría 1																																																								
T1a	Tumor con tamaño categoría 1 sin invasión del CC ni extensión extraocular																																																								
T1b	Tumor con tamaño categoría 1 con invasión del CC																																																								
T1c	Tumor con tamaño categoría 1 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T1d	Tumor con tamaño categoría 1 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T2	Tumor con tamaño categoría 2																																																								
T2a	Tumor con tamaño categoría 2 sin invasión del CC ni extensión extraocular																																																								
T2b	Tumor con tamaño categoría 2 con invasión del CC																																																								
T2c	Tumor con tamaño categoría 2 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T2d	Tumor con tamaño categoría 2 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T3	Tumor con tamaño categoría 3																																																								
T3a	Tumor con tamaño categoría 3 sin invasión del CC ni extensión extraocular																																																								
T3b	Tumor con tamaño categoría 3 con invasión del CC																																																								
T3c	Tumor con tamaño categoría 3 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T3d	Tumor con tamaño categoría 3 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T4	Tumor con tamaño categoría 4																																																								
T4a	Tumor con tamaño categoría 4 sin invasión del CC ni extensión extraocular																																																								
T4b	Tumor con tamaño categoría 4 con invasión del CC																																																								
T4c	Tumor con tamaño categoría 4 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T4d	Tumor con tamaño categoría 4 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm																																																								
T4e	Cualquier tamaño con extensión extraocular ≥ 5 mm																																																								

Tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 7º Edición. Ed. Springer. Nueva York

1.6. DIAGNÓSTICO

La exploración del fondo de ojo es el método diagnóstico por excelencia es en midriasis con un oftalmoscopio indirecto siempre y cuando los medios se encuentren lo suficientemente transparentes para permitir la exploración adecuada. Suelen presentarse como lesiones pigmentadas marrones, con forma nodular o champiñón, asociados o no a otros signos como desprendimiento de retina o hemorragias vítreas, entre otras (Fig 2). Este método facilita una visión panorámica y estereoscópica del fondo del ojo y es el más recomendado por los oncólogos oculares expertos.⁷⁶⁻⁷⁷

El diagnóstico depende fundamentalmente de la experiencia del clínico examinador, representando esto un gran problema durante los años 70. Ferry y Shields reportaron alrededor de un 20% de errores diagnósticos confirmados por anatomía patológica posteriormente a la enucleación de los globos oculares.⁷⁸ Afortunadamente esto ha mejorado debido a la mayor experiencia de los examinadores así como de los métodos de exploración complementarios (principalmente la ecografía ocular) que han aparecido desde la fecha, llegando a publicarse errores diagnósticos de sólo 0.75% por Shields JA y Augsburger en 1980⁷⁹ y un 0.3 - 0.5% por el COMS y otros oncólogos oculares expertos en la década de los 90.⁸⁰⁻⁸²



Figura 2 Retinografías de melanoma de coroides. **A:** Melanoma nodular con desprendimiento de retina, que afecta la mácula **B:** Melanoma plano con abundante pigmento naranja en su superficie

Cuando los medios intraoculares no se encuentran transparentes o en casos difíciles (melanomas amelanóticos, hemorragias, inflamaciones) toman mucha relevancia las técnicas básicas de diagnóstico complementarias como la *ecografía ocular (Modo A y B)* y la Resonancia Magnética y el TAC.⁸³⁻⁸⁵

La ecografía ocular es un método esencial para el diagnóstico del melanoma de coroides. Facilita el diagnóstico cuando los medios no se encuentran transparentes, ofreciendo datos fiables y reproducibles de las medidas del tumor, siempre y cuando éste sea de mayor de 2 mm de altura. Además permite detectar la extensión ocular y extraocular del tumor y constituye un método muy adecuado para el seguimiento después del tratamiento conservador.

Los patrones ecográficos del melanoma en modo A son una baja reflectividad interna del tumor, con un pico alto de reflectividad al inicio que disminuye y gradualmente aumenta nuevamente hasta la esclera (ángulo kappa). En modo B en las forma de champiñón se pueden observar la ruptura de la membrana de Bruch por la invasión tumoral, considerándose casi patognomónica de melanoma de coroides. Otras características son la presencia de excavación coroidea, la sombra ecogénica posterior y la atenuación ecográfica interna (Vacío ecogénico)⁷⁶⁻⁸⁰ (Fig 3-4)

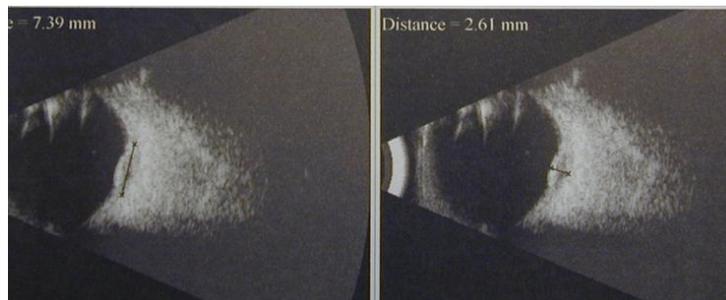


Figura 3 Ecografía modo B de un melanoma nodular en polo posterior. **A:** Medición de la longitud máxima **B:** Medición de la altura, se aprecia claramente la excavación coroidea

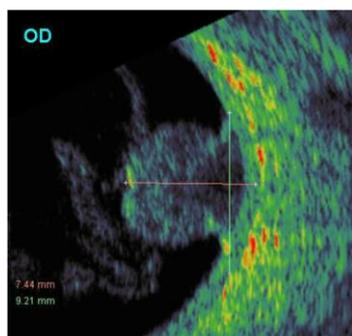


Figura 4 Ecografía modo B de un melanoma con forma de champiñón en polo posterior, donde se puede apreciar en desprendimiento de retina por encima de la cabeza del tumor el vacío ecogénico y excavación coroidea característicos

La Biomicroscopía ultrasónica (BMU) es útil en el diagnóstico de lesiones del cuerpo ciliar e iris; las imágenes muestran una alta correlación con los hallazgos histopatológicos en cuanto a forma y extensión de las lesiones anteriores (Fig 5).⁷⁶

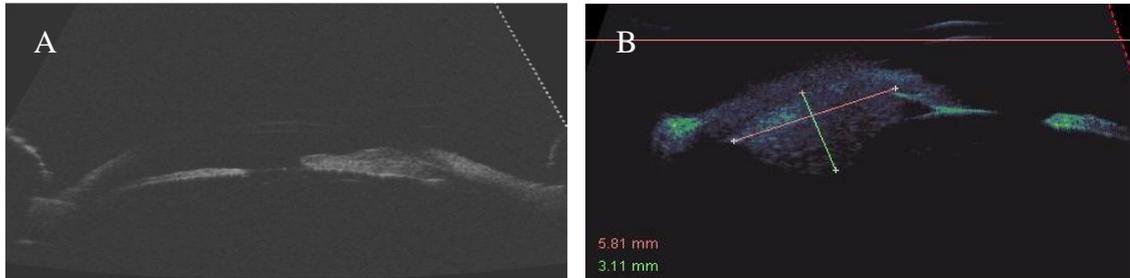


Figura 5 Ecografía con biomicroscopía ultrasónica del segmento anterior **A:** tumor infiltrativo plano de iris y cuerpo ciliar. **B:** tumor nodular de cuerpo ciliar

En la Angiografía fluoresceínica (AFG) tiende a presentarse como una doble circulación coroidea o un patrón de hiperfluorescencia moteada con signos de fuga y ayuda a diferenciar el melanoma de coroides de otras lesiones vasculares como hemangiomas coroideos, escleritis posteriores y pseudomelanomas.^{76,77} (Fig 6)

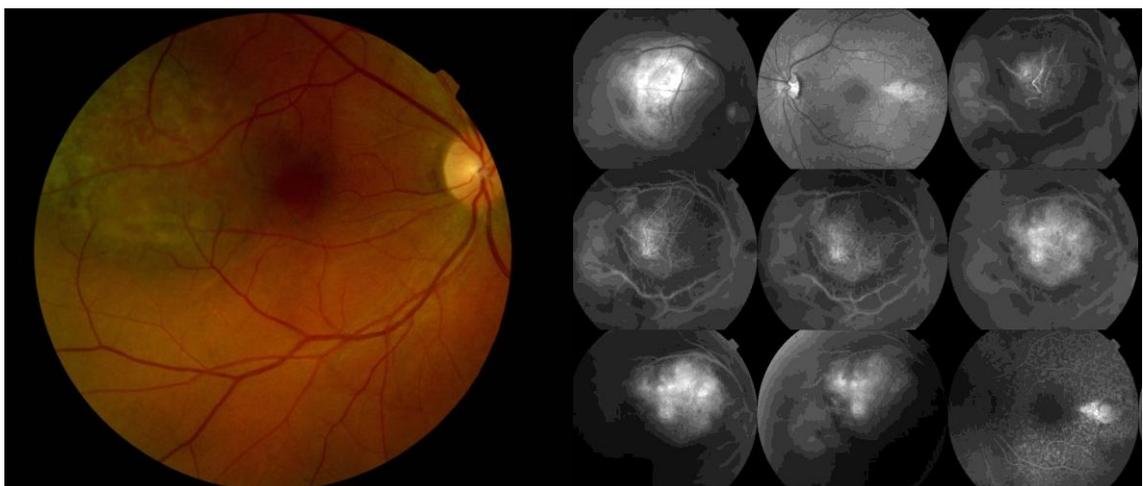


Figura 6 A: Retinografía de tumor nodular en polo posterior B: Angiografía fluoresceínica donde se observa una hiperfluorescencia en aumento a lo largo de la prueba. Doble circulación

Angiografía con Verde Indocianina permite observarse los detalles de la microvascularización del tumor (vasos paralelos entrecruzados, arcos con ramas y bucles o loops). Presentan su mayor fluorescencia a los 18 minutos de inyección del contraste.^{78,86} Su valor es relativo ya que no existen hallazgos patognomónicos y sus resultados deben ser evaluados en conjunto con otras pruebas diagnósticas.

La transiluminación es una prueba de realización inmediata no agresiva en la consulta clínica, basándose en el bloqueo de la transmisión lumínica del pigmento propio de los melanomas uveales. Se realiza mediante la iluminación del cuadrante contrario al lado de la lesión, determinándose de manera directa los diámetros basales del tumor en la sombra producida, en los tumores amelanóticos es poco útil y en ningún caso es diagnóstica. Se puede realizar transpupilar, transocular o transescleral.⁸⁷ (Fig 7)



Figura 7 Transiluminación del globo ocular de manera transescleral, se observa una lesión que no transilumina correspondiente al tumor.

La TAC (Tomografía Axial Computarizada) y la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) han desarrollado técnicas de alta resolución y cortes muy finos para su empleo en la Oftalmología que permiten detectar con precisión el tamaño (en tumores mayores de 2mm) y la presencia de extensión extraescleral y orbitaria de los tumores intraoculares, así como dar una mayor especificidad en la naturaleza de los tejidos blandos. (Fig 8). La RMN el melanoma de úvea pigmentado se presenta típicamente como una imagen hiperintensa en T1 y en esta misma ventana con Gadolinio y en la supresión de grasa la señal se intensifica y se hace hipointensa en T2. ⁸⁷⁻⁹⁰ (Fig 9)

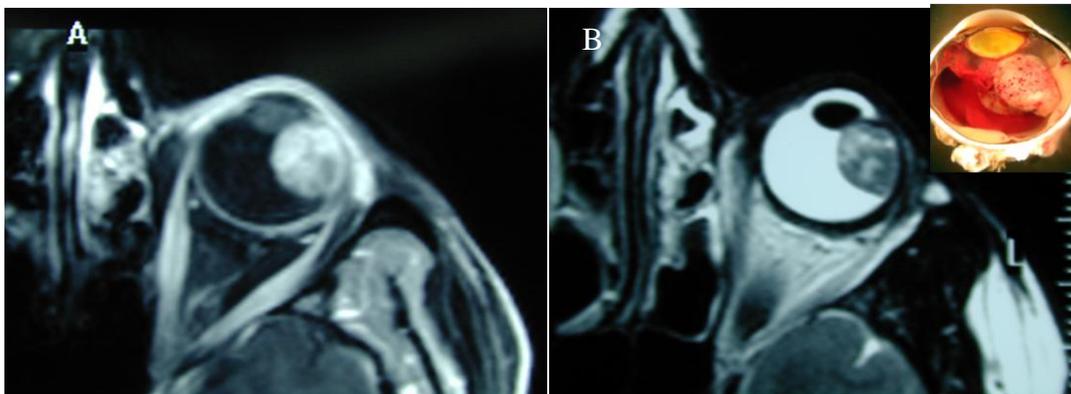


Figura 8 Tomografía axial computarizada de tumor de cuerpo ciliar **A:** TAC T 1 donde se observa un tumor hiperdenso **B:** TAC T 2 donde se observa un tumor hipodenso – Recuadro pequeño en B muestra el tumor en la pieza en fresco del globo ocular

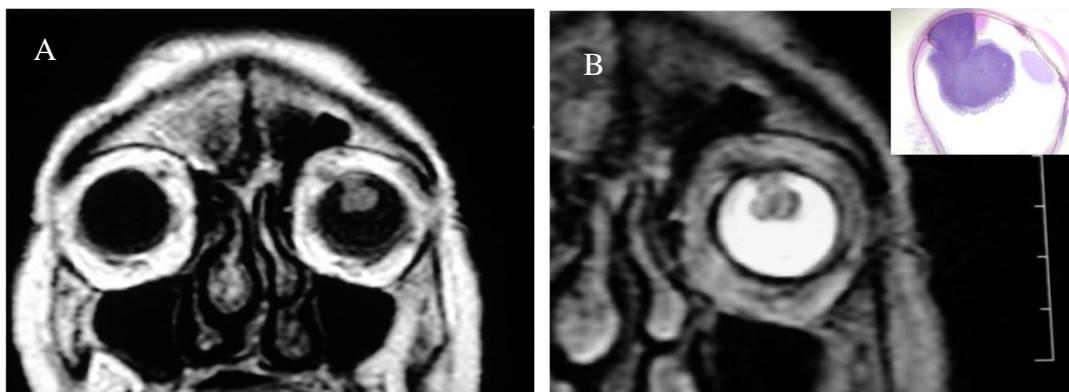


Figura 9 Resonancia magnética nuclear de tumor de cuerpo ciliar **A:** RMN T 1 donde se observa un tumor hiperintenso **B:** RMN T 2 donde se observa un tumor hipointenso– Recuadro pequeño en B muestra el tumor en la pieza de anatomía patológica del globo ocular

La Biopsia-aspiración por aguja fina se ha desarrollado en un intento por realizar un diagnóstico más precoz y la determinación de factores genéticos determinantes de la evolución como la monosomía del cromosoma 3 y la polisomía del 8. Se realiza mediante la aspiración de una muestra del tumor con una aguja de 27 gauge y abordaje transvítreo para los tumores posteriores y 30 gauge y abordaje transescleral para los tumores anteriores.⁹¹⁻⁹³

La OCT (Tomografía de coherencia óptica) detecta pequeños desprendimientos de retina y edemas asociados a los melanomas siendo útil para la identificación de fluido subretiniano subclínico en lesiones sospechosas.^{76,94}

La Autofluorescencia Permite la objetivación del pigmento naranja y el fluido subretiniano, siendo muy útil para la detección y seguimiento signos de actividad en lesiones sospechosas.⁹⁴ (Fig 10)

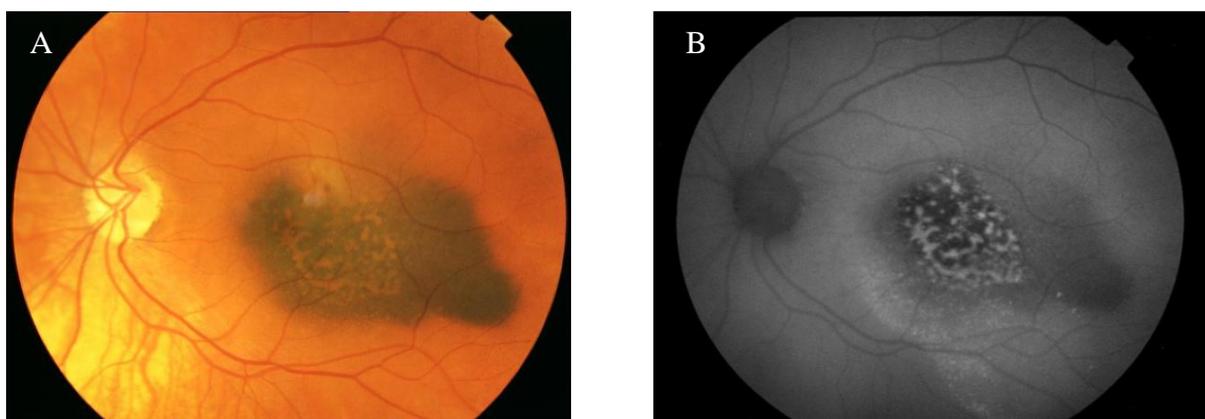


Figura 10 A: Retinografía de lesión en área macular con abundante pigmento naranja en su superficie
B: Retinografía con autofluorescencia donde se aprecia la fluorescencia del pigmento naranja y fluido subretiniano alrededor de la misma

Las lesiones que más frecuentemente plantean **diagnóstico diferencial** del melanoma de coroides son en primer lugar el nevus de coroides (26.5%), lesiones extramaculares disciformes (11%), hipertrofia o hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina (9.5%) y el hemangioma de coroides (8%). Otros menos frecuentes se pueden observar en la Tabla 3.^{79,80}

Tabla 3.- Lesiones que simulan melanoma de coroides – Dx Diferencial

NEOPLASIAS HEMORRAGICAS	<ul style="list-style-type: none"> Nevus de coroides Metástasis coroideas Hemangioma de coroides Osteoma de coroides Neurilemoma de coroides Neurofibroma de coroides Melanocitoma periférico Tumor linfoide benigno Hemangiopericitoma corioideo Leiomioma de coroides
PROCESOS HEMORRAGICOS	<ul style="list-style-type: none"> Degeneración macular Lesión macular disciforme Ruptura de macroaneurisma disciforme Hemorragia/desprendimiento localizado coroides
PROCESOS DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA	<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia / Hipertrofia EPR Adenocarcinoma de EPR
PROCESOS INFLAMATORIOS	<ul style="list-style-type: none"> Escleritis o uveítis posterior
MISCELANEOS	<ul style="list-style-type: none"> Desprendimiento hemorrágico de retina Retinosquisis con hemorragia Estafiloma posterior Granuloma a cuerpo extraño intraocular

Tomada de Char. (Capítulo 37) In: Singh - Clinical Ophthalmic Oncology. Ed.Saunders 2007⁸⁰

1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento de los melanomas de coroides durante décadas ha sido la enucleación, pero sin ningún tipo de estudio que avalara este procedimiento como el más beneficioso para el paciente.⁹⁵⁻⁹⁷

El principal objetivo es la elección del tratamiento que destruya el tumor produciendo los menores efectos secundarios, conservando el globo ocular y la visión y si es posible mejorar la supervivencia del paciente.^{77,83,98}

Entre las opciones terapéuticas encontramos desde la observación hasta la enucleación pasando por terapias conservadoras entre las cuales las más universalmente aceptadas para la mayoría de los pacientes son las formas de radioterapia especializada como la braquiterapia episcleral (realizada bien con ¹²⁵Iodo o con ¹⁰⁶Rutenio) y la radioterapia con protones, que asociadas o no a otros procedimientos quirúrgicos se aplican aproximadamente en el 70% de los casos.^{78,98}

La observación es una opción en tumores de pequeño tamaño sin signos de progresión, manteniendo el control sobre la aparición de signos de actividad o crecimiento (aparición de fluido subretiniano, ruptura de la membrana de Bruch, desprendimiento de retina, ausencia de drusas, pigmento naranja) y sólo entonces se plantearía la realización de algún tipo de tratamiento. Nuestro grupo de investigación actualmente ha revisado 91 casos de melanomas pequeños en observación con un seguimiento medio de 51 meses observándose crecimiento tan solo en 5 casos que fueron tratados con braquiterapia.⁹⁴

La enucleación está indicada en los tumores de tamaño grande (>16mm) sin expectativa de recuperación visual, así como en los que en el momento del diagnóstico presenten extensión extraescleral.^{83,99} En estos casos se puede valorar la asociación de las nuevas terapias adyuvantes actualmente en estudio.¹⁰⁰

La braquiterapia episcleral consiste en la aplicación de una placa de metal cóncava de entre 10 y 20mm de diámetro que contiene isótopos radiactivos (Iodo 125- ^{125}I , Ruthenium 106- ^{106}Ru , Palladium 103- ^{103}Pa , Iridium 192- ^{192}Ir y Strontium90- ^{90}Sr y el Cobalto 60- ^{60}Co) directamente en la esclera sobre la base del tumor con el fin de conseguir la máxima dosis en el tumor y mínima sobre el resto de las estructuras del globo ocular.

La dosis deseada en el ápex del tumor es de 80-100Gy, lo ideal es 85Gy para lo cual debe dejarse posicionada entre 2 y 7 días y luego ser retirada. ^{101,102} (Fig 11 -12)

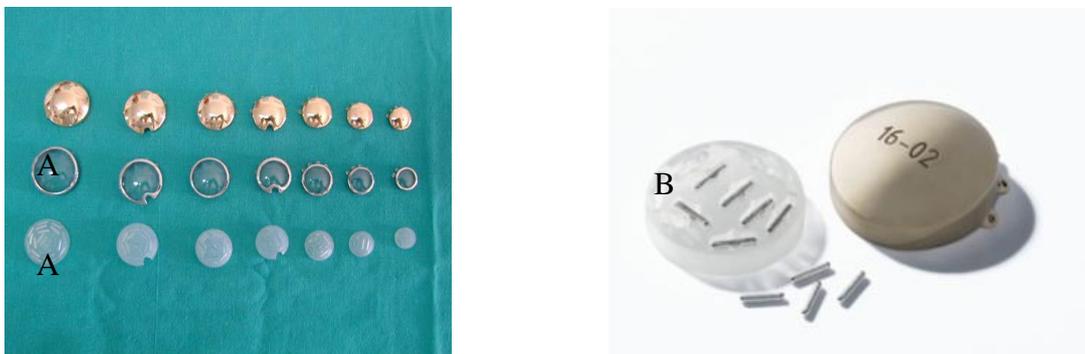


Figura 11 Placas para la aplicación de braquiterapia episcleral con I 125 **A:** Set de placas del COMS (Tomado de Tesis doctoral Dr García Alvarez) **B:** Detalle de una placa con el sitio de introducción de la semillas

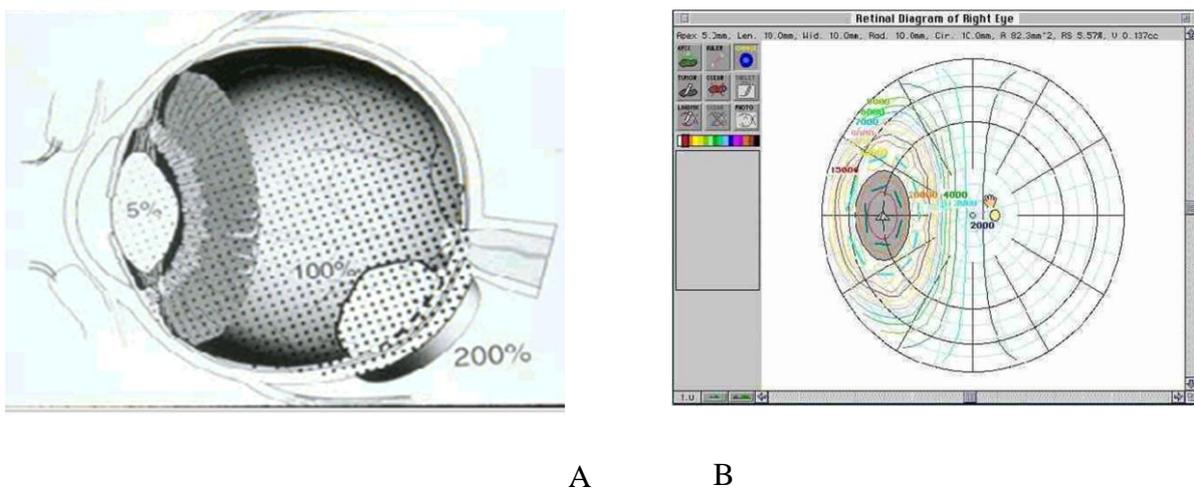


Figura 12 A: Representación de las dosis de radiación aplicadas en las distintas estructuras del globo **B:** Detalle del programa informático que calcula la cantidad de semillas y tiempo que debe mantenerse la aplicación, de acuerdo al tamaño y localización del tumor

La TTT (Termoterapia Transpupilar) es una técnica que utiliza radiación infrarroja en forma de una luz a través de la pupila dilatada del paciente hacia la tumoración, induciendo de esta manera la necrosis celular. Esta terapia se puede utilizar asociada a braquiterapia con el fin de potenciar sus efectos. Como tratamiento aislado del melanoma actualmente no se utiliza debido a la alta tasa de recurrencias y efectos secundarios.¹⁰³⁻¹⁰⁵

La Radioterapia con protones utiliza partículas cargadas para facilitar el tratamiento de tumores que se encuentren muy cerca de la mácula, y nervio óptico o en áreas de difícil acceso como los tumores localizados en el cuerpo ciliar. Su característica más importante es la precisión en la localización del tratamiento, lo que permite tratar el tumor sin dañar las estructuras adyacentes a 2mm del borde (Fig 13). Las dosis totales de irradiación en ápex son 70 Gy en 7 a 10 días de tratamiento.

106

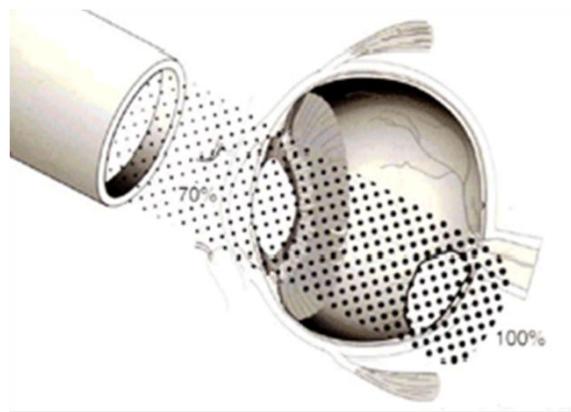


Figura 13 Representación de las dosis de radiación aplicadas en las distintas estructuras del globo por el sistema fluoroscópico del irradiación de protones.

La endoresección es una técnica quirúrgica que se aplica a tumores de más de 9 mm de altura y menos de 15 mm de diámetro máximo. Consiste en la realización de una vitrectomía posterior, con hialoidectomía, y retinotomía para acceder al tumor realizando endofotocoagulación con márgenes de 2 mm del tumor y la resección local del tumor con la punta del vitreotomo; una vez finalizada la resección se reaplica la retina con líquido perfluorocarbono, silicona o aire. Esta técnica ha demostrado eficacia en la conservación de alguna visión útil en tumores de gran tamaño en los cuales en tratamiento de elección hubiese sido la enucleación por el tamaño o por las complicaciones potenciales del tratamiento con braquiterapia, y no parece incrementar el riesgo de metástasis.¹⁰⁷⁻¹¹¹

La resección transescleral es una técnica complicada que consiste en la extirpación del tumor realizada por la parte externa del globo a través de un tapete escleral, y ha demostrado una buena conservación de la agudeza visual en manos expertas para tumores anteriores al ecuador. También está indicada después de procedimientos de radioterapia, donde el síndrome tóxico del tumor produce desprendimiento de retina progresivo.¹⁰⁹⁻¹¹¹

La Iridectomía e iridociclectomía se utilizan para la resección de tumores de iris y cuerpo ciliar. Estas técnicas se suelen realizar con braquiterapia adyuvante postquirúrgica y probado un excelente control local a 5 años con una tasa de recurrencia menor del 5% y una tasa de supervivencia similar a la enucleación.^{68,110,111}

La Radiocirugía es un tratamiento basado en la radiación, existen diversos sistemas como el gammaknife (una fuente de cobalto convergente en el tumor) o la radioterapia estereotáxica (acelerador de electrones que envía dosis circulares al tumor) que son las más utilizadas en el tratamiento de melanoma, demostrando una eficacia similar a la braquiterapia epiescleral.¹¹²

1.8. ENFERMEDAD METASTASICA

La determinación de la existencia de metástasis de melanoma de coroides es importante ya que una vez detectadas la supervivencia media de los pacientes es de 6 meses.¹¹³ Se ha sugerido que al momento de realizar el diagnóstico ya hay enfermedad metastásica en forma de células malignas circulantes o micrometástasis ocultas¹¹⁴ ya que la evidencia de metástasis al momento del diagnóstico es de alrededor de un 1% - 2%¹¹³ y posteriormente después del tratamiento un 31%, 45% y casi 50% presentan aparición de metástasis a los 5-15 y 25 años respectivamente.¹⁰

La úvea no tiene drenaje linfático por lo cual las metástasis ocurren principalmente por diseminación hematológica, sin embargo en los casos de tumores de cuerpo ciliar invaden de manera anterior por el limbo esclerocorneal, los tumores peripapilares extensos pueden invadir nervio óptico y meninges adyacentes y los tumores de polo posterior pueden diseminarse a través de las venas vorticosas y arterias ciliares, o directamente a través de esclera. (Fig 14).^{3,4}



Figura 14 Globo ocular de anatomía patológica con tumor grande y extensión extraocular a través de los canales de las venas vorticosas

La localización principal de aparición de metástasis es el hígado, seguidos del pulmón, hueso y piel, generalmente en estadios terminales (Tabla 4).^{113-116,117} Los test más usados para la detección rutinariamente son las pruebas de función hepática, que son altamente específicos pero con baja sensibilidad y las técnicas de imagen hepática capaces de detectar metástasis asintomáticas.¹¹³

Tabla 4.- Localización de las metástasis de melanoma de úvea.

Localización	%
Hígado	93%
Pulmón	24%
Hueso	16%
Piel	11%
Ganglios Linfáticos	10%
Cerebro	5%
Ojo adelfo	0%

Tomada Singh, Bray and Borden. (Capítulo 48)In Singh - Clinical Ophthalmic Oncology. Ed.Saunders 2007¹¹⁷

Hay controversia entre los oncólogos de Europa y Norteamérica en las pruebas a realizar durante los seguimientos, ya que los primeros prefieren utilizar sólo ecografías hepáticas y los segundos prefieren función hepática y agregar una Rx de tórax para la posible detección de lesiones pulmonares, aún cuando sólo se afectan en un 24% en el contexto de una diseminación multiorgánica.¹¹⁸

La PET (Tomografía de emisión de positrones) y RMN hepática son estudios para detectar metástasis hepáticas y extrahepáticas.¹¹⁹ La RMN es más sensible ya que puede detectar lesiones más pequeñas y el metabolismo de la glucosa hepática no influye en su resultado, pero el PET ha demostrado un 100% de valor predictivo una vez que aparecen metástasis hepáticas pero una baja sensibilidad en la detección precoz.^{83,120,121}

1.8.1. Metástasis Subclínicas

En 1993 se describieron por primera vez células de melanoma circulantes y desde ese momento los esfuerzos por descubrir la capacidad de diseminación del tumor a través de estas células se ha seguido investigando, ya que se encuentran en más del 90% de los pacientes independientemente del tamaño del tumor, tipo de tratamiento realizado, o período de tiempo que espera posterior al diagnóstico.¹¹⁴ Estos hallazgos corroboran la hipótesis de que hay células de melanoma de úvea circulando antes de que se diagnostique el tumor primario, y que puede ser capaz de colonizar órganos diana durante años, enviando células tumorales esporádicamente a la circulación general, ya que se han encontrado células de melanoma de úvea circulantes en pacientes que fueron enucleados años atrás.¹²² Sin embargo, todavía es necesario continuar el estudio de estas células ya que en modelos experimentales en conejos sólo algunas de las células circulantes fueron capaces de desarrollar metástasis clínicas.¹²³

1.8.2. Tratamiento de la enfermedad metastásica

La mejor terapia para estos pacientes consiste en comenzar el tratamiento del tumor primario lo antes posible, sin embargo posibles terapias adyuvantes una vez se ha desarrollado la enfermedad sistémica pueden ser:^{117,124-127}

Quimioterapia sistémica (BOLD- Bleomicina, Vincristina, Lomustine y Dacarbazine) e interferon alfa1.

Quimioterapia hepática intraarterial con Mephalan y TNF, con una tasa de respuesta de hasta el 40%.

Quimioembolización con Cisplatino tienen una tasa de respuesta de entre el 16-46%.

Inmunoterapia con células linfoquinéticas activadas-GM-CSF que han presentado pobres resultados

Agentes antiangiogénicos e inhibidores de la COX-2 cada una de estas terapias se encuentra asociada a importantes efectos secundarios sistémicos, pero no han demostrado totalmente su eficacia requiriéndose todavía más estudio.

Agentes alquilantes (Dacarbazine) Uno de los pocos estudios randomizados se ha realizado en el instituto Curie con Dacarbazine no demostró diferencias en 348 pacientes estudiados.

Otras combinaciones. Actualmente se están realizando otras terapia mínimamente invasivas como factores inmunológicos (fotoemulina-cisplatino/), radioembolizaciones con microesferas de Yttrium-90, perfusión percutánea hepática de quimioterápicos; anticuerpos monoclonales (Anti-CTLA4), y terapia antiangiogénica.

1.8.3. Opciones quirúrgicas

La realización de cirugía hepática sólo se plantea cuando las metástasis son nodulares y únicas, cuando las metástasis son de tipo miliar pueden no tener opción quirúrgica o sólo retirar las de mayor tamaño y posteriormente alguna de las terapias adyuvantes antes mencionadas, la que más se utiliza en estos casos es la colocación intraarterial de quimioterapia.¹²⁴

Aunque las opciones de tratamiento son pocas y generalmente inefectivas, se siguen utilizando al menos el tratamiento con quimioterapia; sin embargo la supervivencia después de la aparición de las metástasis es pobre. Algunos estudios sugieren que los melanomas no tratados tienen un peor pronóstico que aquellos que reciben algún tipo de terapias adyuvantes y de hecho se ha sugerido que la terapia adyuvante puede mejorar el tiempo de supervivencia en pacientes con peores pronósticos.^{36,75}

1.9. SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes ha sido objeto de múltiples estudios de carácter retrospectivo. Uno de los primeros autores en estudiar esta característica fueron Paul et al en 1962¹²⁷⁻¹²⁹ encontrándose una supervivencia media de 70% a 5 años postenucleación, sin tomar en cuenta el tamaño del tumor o las complicaciones locales (ya que era el tratamiento más frecuentemente utilizado). En 1977 Watson et al comienzan a poner en duda el beneficio de enucleación en estos pacientes frente a la posibilidad de otros tratamiento más conservadores.¹³⁰

En 1978 Zimmerman et al estudian la supervivencia postenucleación y formulan una hipótesis en la cual se plantea la posibilidad de que se acelere la diseminación del melanoma durante el acto quirúrgico de la enucleación ya que evidenciaron un aumento de la mortalidad del 8% en los períodos en que habitualmente realizaban estas cirugías.¹³¹

Jensen et al en 1981 publica 302 casos con un seguimiento medio de 25 años posterior a la enucleación reportando una mortalidad por melanoma del 50% y un pico de mortalidad del 10% durante el primer año de seguimiento.¹³² A partir de esa década comienzan a desarrollarse diversos tratamientos más conservadores, manteniendo los objetivos generales del tratamiento del melanoma. Dentro de las terapias más utilizadas se encuentra la braquiterapia epiescleral y radioterapia de externa de protones.

Los estudios publicados hasta los años 90 eran retrospectivos en su mayoría y con un seguimiento medio pequeño. El Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) que comienza a finales de los años 80 en Norteamérica, es uno de los primeros estudios prospectivos, randomizados y multicéntricos cuyo objetivo es comparar la supervivencia de los pacientes tratados con enucleación vs braquiterapia epiescleral. Igualmente es uno de los primeros en aportar un estudio metanalítico de la mortalidad de acuerdo al tamaño del tumor, 16% para los pequeños, 32% los medianos y 53% en los grandes.⁸

El COMS ha reportado una mortalidad específica de melanoma a los 5 años en tamaños pequeños en observación del 1%, en melanomas medianos tratados con enucleación vs braquiterapia del 11% y 9% respectivamente y en los grandes enucleados ambos con o sin radioterapia previa (20Gy) 57% y 62% respectivamente demostrando que la supervivencia del paciente es independiente de la modalidad terapéutica empleada.¹³³⁻¹³⁵ Aún con el aumento de tratamientos conservadores, que desde los años 80 hasta la actualidad han pasado de ser un 1,8% a un 62% no se han logrado observar diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes.¹

En España los estudios relativos a la mortalidad son escasos. Graell y Caminal son de los primeros en aportar datos en España encontrando una mayor supervivencia de hombres respecto a las mujeres, principalmente en mayores de 60 años, con tumores grandes y durante el tercer o cuarto año de seguimiento.¹³⁶⁻¹³⁷

La supervivencia puede estar condicionada por las características propias de cada tumor, tales como el tamaño, la altura y el tratamiento pero sin embargo la mejoría del diagnóstico y tratamiento primario no ha venido acompañado de un aumento significativo de la tasa de supervivencia, manteniéndose en los últimos años en más de un 40% a los 10 años del diagnóstico.¹¹⁵

En la Unidad de Tumores Intraoculares de Valladolid se mantienen en estudio a más de 500 pacientes, evidenciando cifras de supervivencia tanto global como específica mayores que las publicadas en otras poblaciones.¹³⁸

1.10. FACTORES PRONOSTICOS

A lo largo de las últimas décadas se han logrado determinar características clínicas, histopatológicas, cromosómicas, genéticas y moleculares con valor pronóstico demostrado para la predicción de la aparición de enfermedad metastásica.

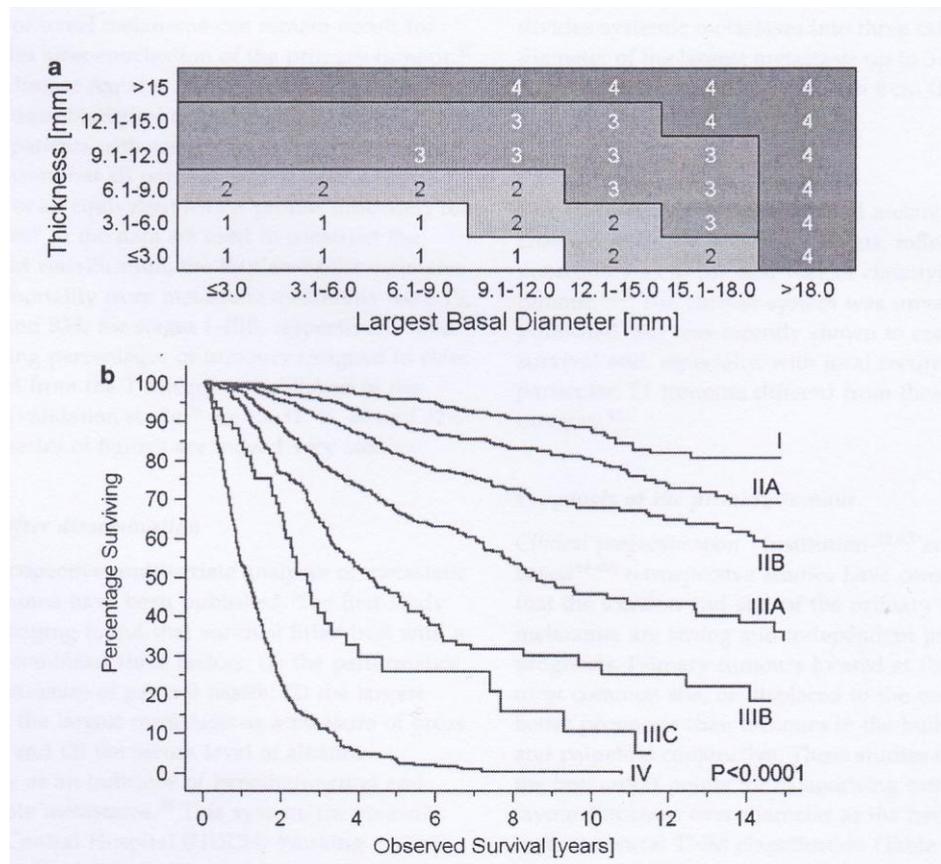
Sexo. Los tumores que se presentan en pacientes masculinos tienden a presentar una mayor tasa de aparición de metástasis. ^{139,140}

Tamaño. El tamaño tumoral es reconocido como un factor de riesgo clínico fundamental desde los primeros estudios de Zimmerman a finales de los 70 en los que relacionaba la enucleación del tumor con datos de supervivencia de los pacientes. Para establecer el tamaño tumoral se toman dos medidas importantes:

-Diámetro máximo. Es uno de los factores pronósticos más importantes demostrando tener relación directa con la supervivencia del paciente. ^{49,141,142} Mc Lean et al en 1995 reporta una mortalidad mayor en tumores de mayor tamaño corroborado por los estudios de Singh 2001 con una mortalidad para los melanomas pequeños de 16% a los 5 años, 32% los medianos y 53% los grandes. ¹⁴²

-Altura máxima. La altura está también relacionada con el pronóstico pero en menor medida, se utiliza en todas las medidas de clasificación de tamaño. ¹⁴² Uno de los grupos de estudio más grandes que ha estudiado la supervivencia en relación a la clasificación TNM (7369 pacientes) reporta un 89% de supervivencia en tumores pequeños (T1) y disminuyendo hasta un 97% de mortalidad a los 5 años en tumores grandes (T4). ⁷⁵ Se demuestra que la supervivencia es menor mientras mayor tamaño tenga el tumor al momento del diagnóstico independientemente de la clasificación de tamaño que se utilice. (Gráfico 1).

**Gráfico 1.- Supervivencia según tamaño tumoral
(Clasificación TNM)**



Localización. Se ha demostrado que la localización precuatorial, principalmente en cuerpo ciliar es un factor que representa peor pronóstico,⁴⁹ pero en la actualidad se está estudiando si la localización en sí misma es un factor determinante, o el factor que realmente influye es el tamaño del tumor, ya que generalmente cuando afectan el cuerpo ciliar son asintomáticos hasta que son de gran tamaño.¹³⁹⁻¹⁴² Así mismo los melanomas de iris presentan una mortalidad menor que los de coroides u cuerpo ciliar del 3-5% a los 10 años, se cree que es debido principalmente al diagnóstico precoz (que implica un diagnóstico de tumores de pequeño tamaño) pero también a un comportamiento biológico diferente.¹⁴³

Metástasis hepáticas. El hallazgo de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico empeora el pronóstico. Después del diagnóstico cuando aparecen las metástasis, el tamaño como factor pronóstico deja de tener influencia en la supervivencia. ^{139,144}

Extensión extraescleral. Es considerada como un factor de mal pronóstico, empeorando la supervivencia entre un 5-15% en 5, 10 y 15 años, aunque esta mortalidad se ha visto asociada a tumores de mayor tamaño y malignidad celular. ^{140,145} La extensión extraescleral se encuentra descrita entre el 8% y el 13% de los ojos enucleados y la mortalidad es del 50 al 75% mayor en comparación con los tumores que no la presentan. ^{146,147} Los tumores que con mayor frecuencia presentan extensión extraescleral son los que se desarrollan en el cuerpo ciliar, la extensión extraescleral se realiza a través del drenaje de los canales acuosos principalmente y sólo un 6% a través de los canales esclerales posteriores. ^{147,148} (Fig 15)

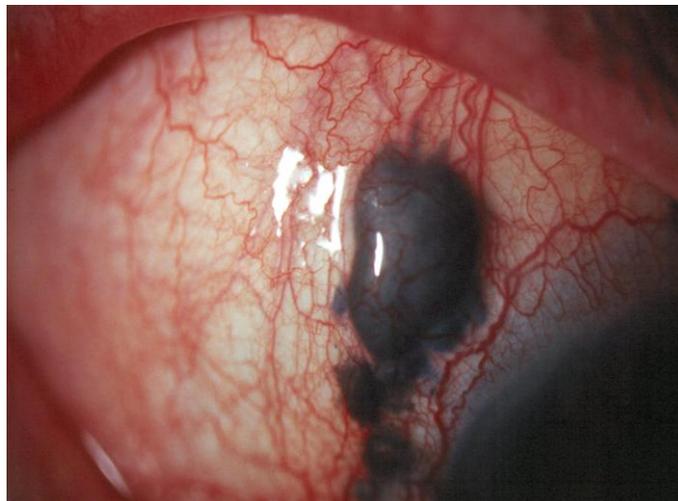


Figura 15 Metástasis extraocular de un tumor de cuerpo ciliar.

Características histopatológicas.

El tipo celular es uno de los factores que mas influyen en el pronóstico del paciente. Para realizar la diferenciación celular se utiliza la clasificación de Callender modificada por McLean para la AFIP (Armed Forced Institute of Pathology) en 1983; Los tipos celulares presentes son: fusiformes A, fusiformes B y epitelioides.^{149,150} (Tabla 5) (Fig 16)

Tabla 5.- Clasificación del melanoma basada en el tipo celular

<i>Original de Callender</i>	<i>AFIP</i>	<i>Características histopatológicas</i>			
		<i>Apariencia y forma celular</i>	<i>Bordes celulares</i>	<i>Núcleo</i>	<i>Nucleolo</i>
Fusiforme A	Fusiforme névica	Adhesión cohesiva	Indistintos	Ovales	Discreto
Fusiforme B	Fusiforme de melanoma	Adhesión cohesiva	Indistintos	Redondeados	Poco discretos
Mixto	Celularidad mixta.	Células mixtas cohesionadas, con al menos una zona no cohesiva de tipo epiteliode	Características mixtas	Características mixtas	Características mixtas
Epitelioides	Células epitelioides	Grandes poligonales, con citoplasma eosinofílico	Distinguibiles	Grandes y redondeadas	Grandes y prominentes
Fasciculares		Células fusiformes dispuestas en fascículos			
Melanoma necrótico		Necrosis extensa que no permite clasificarlas en ningún grupo.			

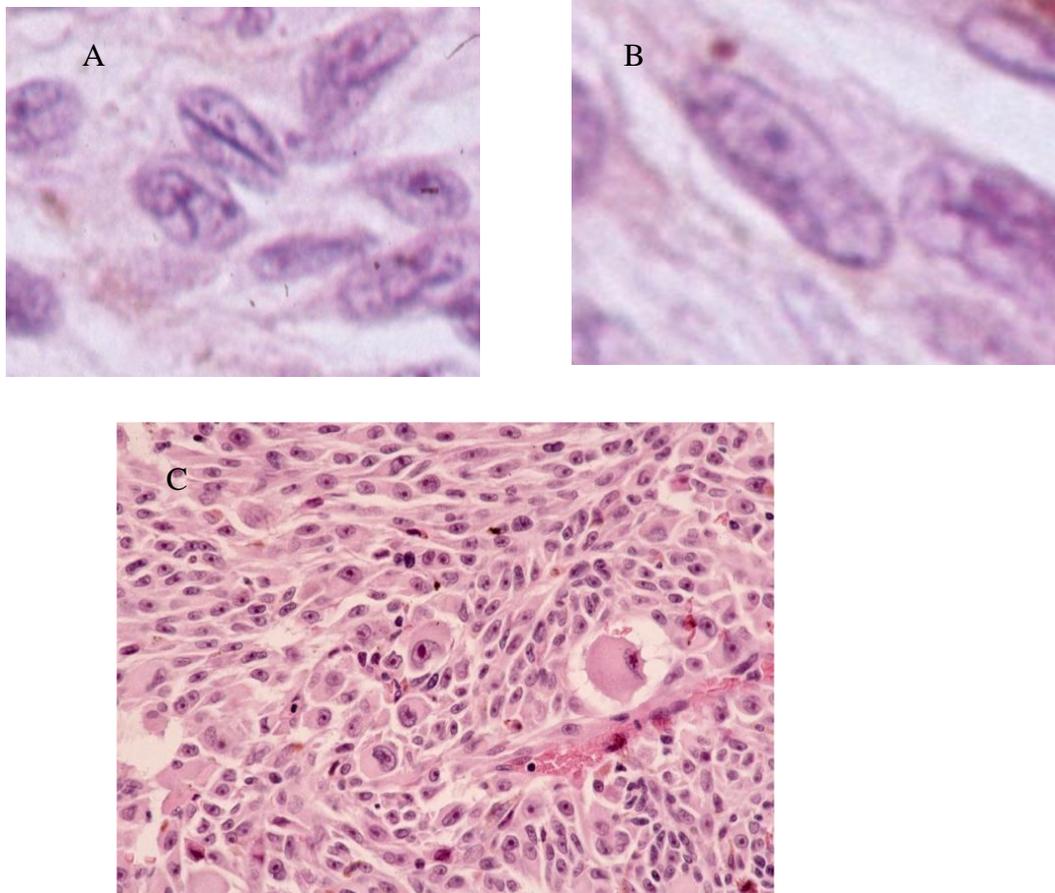


Figura 16 Microscopía óptica de Células de melanoma (HE – Hematoxilina – Eosina) **A:** Células fusiformes de tipo A **B:** Células fusiformes de tipo B **C:** Células de tipo epitelioides

Los melanomas con subtipos celulares principalmente fusiformes tienen una menor mortalidad que los que tienen predominio de células epitelioides. Los melanomas clasificados como mixtos que están compuestos por células fusiformes y epitelioides y representan más del 50% de todos los melanomas de úvea; variarán su pronóstico en relación a la proporción de células epitelioides que lo compongan, asociándose éstas a un peor pronóstico en la supervivencia.^{149,151}

Núcleo y nucléolo. El tamaño de los nucléolos calculados a través de la desviación estándar del área y el mayor diámetro de los mismos ha demostrado que las células que tienen mayor tamaño y variabilidad presentan peor pronóstico.¹⁵⁰⁻¹⁵²

Actividad mitótica. La presencia de una mayor cantidad de mitosis y marcadores de proliferación celular (Ki-67) están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar metástasis.¹⁵⁰ (Fig 17)

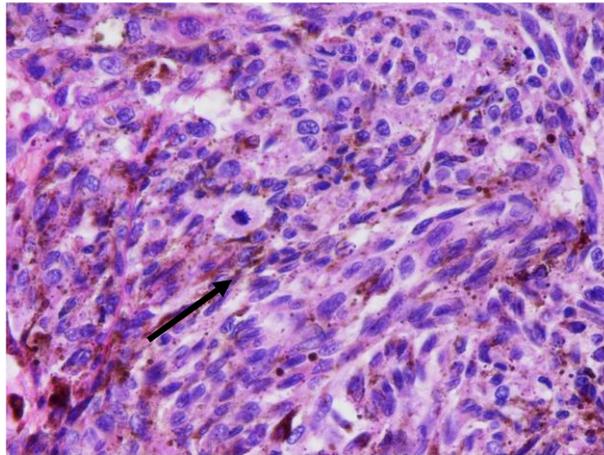


Figura 17 Microscopía óptica de células de melanoma (HE) donde se aprecian (flecha) mitosis

Infiltración linfocitaria. La presencia de linfocitos en los melanomas de úvea está asociada a la aparición de metástasis precoces y una mayor mortalidad.¹⁵³ La presencia de linfocitos puede deberse a estimulación antigénica del melanoma a través de la circulación general debido a la imposibilidad de hacerlo a través de los linfáticos por su ausencia en el ojo.¹⁵⁴ Se presenta en 5-12% de los casos, y están principalmente compuestos por linfocitos T.¹⁵⁵

Patrones vasculares. En 1993 Folberg et al describieron una formación definida de los vasos dentro de los melanomas de úvea, el primer patrón vascular fue en arcos (loops), posteriormente se completaron dando como resultado 4 patrones principales (Tabla 6) (Fig 18).^{150,156,157} Los arcos (loops) y las redes (networks) creados por un septum fibroso son los patrones relacionados con un mayor índice de aparición de metástasis aumentando hasta en un 35% la mortalidad.^{152,156,158-162} Los patrones vasculares se pueden intercalar con zonas o áreas de silencio vascular y encontrarse una heterogenicidad en la distribución de los patrones vasculares.¹⁵⁶

Estos patrones vasculares aparentemente actúan como alternativa a la angiogénesis, favoreciendo el crecimiento tumoral y la siembra metastásica, que en el caso del melanoma de úvea solo puede producirse por vía hemática.^{158,161,162}

Tabla 6.- Clasificación de los patrones vasculares

Arcos	Matrices encadenadas no agregadas formando bucles incompletas
Arcos con ramificaciones	Matrices encadenadas con ramificaciones ramificadas formando bucles incompletos
Bucles	Al menos un bucles completamente cerrados rodeando un nido de células tumorales
Redes	Al menos 3 bucles de completos y cerrados

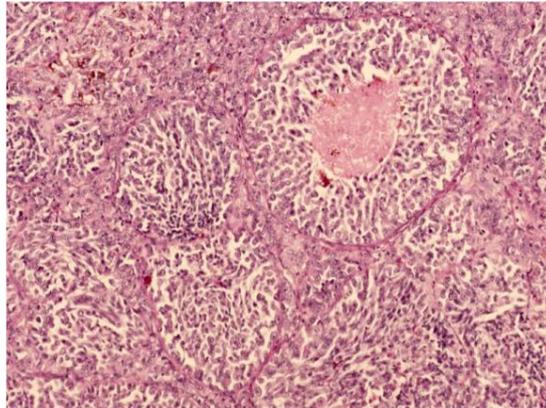


Figura 18 Microscopía óptica de células de melanoma (HE) donde se observan patrones vasculares en loops o arcos

Factores Citogenéticos. Se han encontrado anormalidades genéticas en gran número de cromosomas 3-6-8-11 y 13, sin embargo la monosomía del cromosoma 3 es actualmente la que mejor predice la aparición de metástasis sistémicas y se ha encontrado en más del 50% de los ojos enucleados, siendo relacionada con hallazgos histopatológicos más agresivos.^{11, 91,92,163,164}

Damato y col en el 2007⁹⁸ publican que de los tumores estudiados (356 melanomas de úvea), el 11% presentaron una duplicación del cromosoma 8, el 21 % una monosomía del cromosoma 3. Shields y Materin⁹² reportaron un 27% con ambas anormalidades.⁹⁸ Los tumores que presentan ambas anormalidades tienen peor pronóstico a nivel histopatológico, con tasas de regresión mucho más rápidas posterior a la realización del tratamiento que los tumores que presentan sólo monosomía del cromosoma 3, pero las disomías o monosomías parciales presentan mejor supervivencia que las monosomías completas.¹⁶³

Así mismo se ha identificado también que una ganancia en la cadena del cromosoma 6p, está asociado a un relativo buen pronóstico y cuando ocurre simultáneamente con la monosomía del cromosoma 3 tiende a mejorar la supervivencia aislada de la monosomía del cromosoma 3.¹⁶⁴⁻⁻¹⁶⁶

Otro de los cromosomas implicados es la pérdida del cromosoma 1 que junto la pérdida del cromosoma 3 presenta aparentemente un incremento leve de la mortalidad, aunque no se ve reflejado en los análisis multivariantes realizados por el grupo de investigación de Damato.^{122,165-168}

Factores Moleculares. En 2004 Onken et al usando técnicas de biología molecular y microarrays identificaron dos clases de melanoma de acuerdo a las posibilidades de supervivencia Clase I con un 95% de posibilidades de supervivencia y Clase II con un 31% de posibilidades logrando clasificar los tumores en bajo y alto riesgo. Esta clasificación puede ser realizada por los test de estudio genético y permite mejorar el enfoque terapéutico de los pacientes y las posibles de terapias sistémicas.^{169,170} (Tabla 7)

Tabla 7.- Anormalidades moleculares en melanoma uveal

CLASE I	A - Aneuploidia mínima
Bajo riesgo de metástasis	B - Ganancia de cromosoma 6p
CLASE II	A - Diploidia del cromosoma 8p
Alto riesgo de metástasis	B - Perdida del cromosoma 8p

Tomada de Harbour WJ. Am J Ophthalmol 2009¹⁷⁰

Además se están estudiando biomarcadores en sangre tales como VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), siendo altamente sensibles para enfermedad metastásica en hígado, aun cuando sea microscópica.¹⁷¹ Filali et al han publicado un aumento de VEGF en los pacientes con melanoma pero este marcador no es específico ya que puede encontrarse asociado a otras enfermedades. Otros factores que se encuentran actualmente en estudio son HGF (Hepatic Growth Factor), MCAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule), CXCR-CXCL12 pero todavía no se han presentado estudios claramente concluyentes y específicos.^{163,172-174}

Otros factores. Existen otros factores relacionados con una menor supervivencia como la baja expresión del HLA I, presencia de macrófagos, expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, la afectación del nervio óptico y el PCNA (Antígeno de proliferación cíclico nuclear), también se ha relacionado la expresión de COX-2.^{175,176-180}

2. EL COLOR DE IRIS Y EL MELANOMA

2.1. ORIGEN DE LOS MELANOCITOS

La presencia de melanocitos en el ojo humano es probablemente más relevante que su presencia en la piel, ya que estas células no muestran en el ojo división ni renovación; una vez que la pigmentación en el ojo se ha constituido es para toda la vida.^{181,182}

Se han implicado dos líneas celulares en la melanogénesis: los melanocitos y las células neuroepiteliales. Los melanocitos derivan de la cresta neural y son evidentes en la 3^o - 4^o semana de gestación. Se desarrollan a partir de los melanoblastos que migran de la cresta neural y de allí a la vesícula óptica para formar la úvea, donde al final del 6^o mes comienzan a ser melanocitos. La pigmentación del iris no se completa hasta aproximadamente la 6^a semana después del nacimiento del feto razón por la cual los recién nacidos caucásicos en su mayoría presentan colores claros de iris en el momento de su nacimiento.^{95,181,183}

Las células neuroepiteliales procedentes de la capa externa de la vesícula óptica originan el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y comienza a ser evidente en el feto a partir de la séptima semana. La melanogénesis en las dos líneas celulares (melanocitos y células del EPR) es básicamente similar. Los melanosomas desarrollan su biosíntesis derivados de los premelanosomas formados por el aparato de Golgi en las dos líneas, y pasan por 4 estadios hasta que los gránulos de melanina se encuentran totalmente formados o maduros. Este proceso se produce sólo durante el período fetal y perinatal y no hay evidencia de nueva formación después de las 6 semanas del nacimiento.^{121,184}

La melanina presente en la úvea varía su distribución en el fondo de ojo, sugiriéndose un incremento de su concentración en el polo posterior que disminuye hacia la periferia. Su función principal en el EPR es absorción de la luz evitando su refracción y cooperando a la transformación de energía lumínica en información nerviosa.^{181,185}

2.2. ORIGEN DEL COLOR DEL IRIS

El color del iris es una de las características hereditarias oculares más fácilmente diferenciable y uno de los más estudiados desde el inicio de la medicina.¹⁸⁶ Todavía no se han podido asociar directamente a secuencias genéticas determinadas, y sólo se han podido explicar el 15% de las variaciones genético-familiares de color a través de los diplotipos genéticos.²⁹

El iris se deriva de capas embriológicamente diferentes: la capa interna que proviene del neuroectodermo, y la capa externa o estroma iridiano derivado de la cresta neural.^{95,187} El principal factor determinante del color del iris es la melanina contenida dentro de los melanocitos del estroma iridiano, pero también intervienen otros factores como:¹⁸⁸

- 1.- Gránulos de pigmento de melanina ubicados en el epitelio pigmentario del iris.
- 2.- La concentración de pigmento de los melanocitos del estroma iridiano.
- 3.- Las propiedades de absorción de la luz de los componentes extracelulares del estroma iridiano.^{182,183,188}

De acuerdo a cuál de estos factores adquiera más importancia se verá el color aparente del iris, siendo la densidad y estructura del estroma predominante en los iris azules, y el número de gránulos de pigmento en los melanocitos para el caso de los iris oscuros, ya que el número general de melanocitos en el estroma iridiano es esencialmente igual en todos los colores de iris.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

2.3. ENFERMEDADES OCULARES

El color de iris ha sido relacionado con diversas enfermedades oculares.

2.3.1. Albinismo

El albinismo es una enfermedad genética caracterizada por la ausencia de melanina. Se puede presentar como albinismo óculo cutáneo o únicamente ocular, presentando ambas diferentes grados de severidad, con diferentes patologías oculares asociadas desde nistagmus, estrabismo, a defectos de refracción, encontrándose relacionados con el grado de hipopigmentación. La hipopigmentación es debida a una alteración de la tirosinasa, por lo que los melanosomas no se desarrollan a partir del estadio II. Esta deficiencia de pigmentación en el EPR altera la capacidad de migración de los conos para la formación de la fovea y la formación de proyecciones axonales del cerebro a las células ganglionares conduciendo a pérdida grave de la función visual.¹⁸¹

2.3.2. Glaucoma

La pigmentación del color del iris en pacientes que presentaban glaucoma o HTO (Hipertensión ocular) se comenzó a estudiar desde los años 80. Mitchell y col demostraron en el Blue Mountain Eye Study que los pacientes que presentaban colores de iris más oscuros mostraban niveles más elevados de PIO, que los de color de iris más claro, sustentando otros estudios anteriores como los de Hiller de 1982.^{20,190-192} Estos autores encontraron una posibilidad de 7 a 8 veces mayor de presentar ceguera por glaucoma en personas de color que en blancos caucásicos, así como una menor respuesta al tratamiento con hipotensores oculares.¹⁹¹

Uno de los tratamientos actualmente más utilizados son los derivados de prostaglandinas. Este tipo de medicamentos son activadores de la proteína quinasa de los melanocitos uveales y se ha demostrado un cambio de coloración aparente en el iris tratado tópicamente con esta medicación. Este cambio se ha atribuido a un aumento del tamaño de los melanocitos, no a un proceso nuevo de melanogénesis,¹⁸⁵ aun cuando se encuentran implicados otros procesos como un aumento de pigmento en las paredes de los vasos iridianos y pseudo-inclusiones nucleares eosinofílicas.¹⁹³

2.3.3. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

La DMAE es una enfermedad multifactorial que se ha relacionado con una mayor prevalencia en pacientes con colores de iris claros. Los autores que han estudiado esta relación, describen que además cuando la DMAE se presenta en personas con colores de iris más oscuros la enfermedad es menos desarrollada. Pero todavía la relación entre el color de iris y la DMAE no está bien determinada.^{19,20,194}

2.3.4. Cataratas

A pesar que uno de los factores más relacionados con la aparición de cataratas seniles, sin patologías oculares asociadas es la edad del paciente, se ha encontrado un aumento de la opacificación del cristalino en pacientes con colores de iris más oscuros.²⁰⁻²³ La teoría que se ha propuesto para explicar este fenómeno es la mayor captación de protones de la luz por los gránulos de melanina, que se encuentran en mayor proporción en los iris oscuros, que generaría calor en el cristalino adyacente incrementando a su vez la tasa de degradación de la disrupción del hidrógeno con la consecuente opacificación del cristalino.²²

2.3.5. Nevus de coroides

Los nevus de coroides son lesiones hiperpigmentadas de la úvea, generalmente planos, de menos de 6mm de diámetro máximo y menos de 1,5 mm de altura, que usualmente presentan drusas en su superficie. Su prevalencia es de 4.6 – 7.9% en la población de Estados Unidos. Se consideran lesiones predisponentes aunque se estima que el riesgo de transformación de los nevus de coroides en melanomas de coroides es de 1 en 8845.^{1,195}

2.4. RELACIÓN ENTRE EL COLOR DE IRIS Y EL MELANOMA

El color de iris ha sido identificado por una parte, como factor de riesgo de aparición de melanoma de úvea y por otra parte se ha sugerido como factor pronóstico de enfermedad metastásica.²⁸

Jensen en 1963 fue el primero en estudiar el color de iris en relación con el melanoma de úvea encontrando más colores de iris claros.³⁸ Posteriormente otros investigadores continuaron estos estudios y sus resultados evidenciaron una mayor incidencia de melanoma de úvea en pacientes con iris claros, azules o grises^{28,196} con una mayor incidencia de lesiones en iris, seguidos de cuerpo ciliar y por último coroides.^{24,34} Así mismo se ha asociado a piel clara, con una débil asociación al cabello claro y pecas en cara y brazos.¹⁹⁷ Se ha descrito la aparición de melanoma de úvea en pacientes negros como sumamente rara.^{1,34}

Para explicar que el color de iris sea considerado como uno de los factores más fuertemente concluyentes en la aparición del melanoma de úvea se han considerado diversas teorías. Guenel et al¹⁹⁸ propusieron que se debía a una menor proporción de melanina en los melanocitos de la coroides, lo cual hacía que se produjera una menor protección contra la radiación solar y una mayor predisposición al desarrollo del melanoma. Corroborado por el estudio de los melanocitos de Menon¹⁹⁹ en el cual encontró una mayor cantidad de melanocitos en los ojos con iris marrones que en los de iris azules. Sin embargo no fue hasta 2008 cuando Wakamatsu encontró que la cantidad de melanina (eumelanina y feomelanina) cultivada de iris y coroides humanos eran similares en los mismos tipos de color de iris, pero que en los colores claros a pesar de tener menor cantidad la feomelanina se comportaba de manera diferente (mas pro oxidante) que en los colores oscuros, posiblemente equiparando su funcionamiento, compensando la diferencia de cantidad.²⁰⁰

Otra línea en la búsqueda de la explicación de una posible asociación entre el color de iris y el melanoma se ha planteado la asociación a la exposición de rayos UV y relación con trabajos de exterior y soldaduras (ya que este es un factor claramente establecido en la aparición del melanoma de piel),²⁰¹ no encontrándose asociación

directa a excepción de una débil aproximación en los soldadores que no ha logrado ser corroborada por otros investigadores.²⁰² Fernandes et al han desarrollado un modelo experimental animal para estudiar la asociación a los rayos UV y sólo han encontrado una posible relación en cuanto a la progresión del melanoma de úvea una vez este se ha desarrollado.^{203,204}

Otra teoría para completar la asociación del melanoma con la exposición a rayos UV y color de iris es la capacidad de contracción pupilar y el tamaño de la misma. En los colores claros el tamaño basal de la pupila es más grande y su contracción al contacto con la luz es más lenta que en los colores oscuros.^{27,255} Reforzando esta teoría de mayor exposición a rayos UV en iris claros, se ha asociado una mayor localización de tumores en polo posterior.⁴⁵

Regan et al en su estudio de "Color de iris como factor pronóstico del melanoma de úvea"²⁸ concluye que los colores de iris claros presentan un mayor riesgo de aparición de metástasis y disminución de la supervivencia que los pacientes con colores de iris oscuros, independientemente de otros factores de riesgo.

La mayoría de los estudios actualmente publicados fueron realizados en países anglosajonas, con una mayor potencia en las zonas más nórdicas (Escandinavia, Finlandia o R Báltica), pero los estudios en Europa son limitados y más aún los realizados en el sur de Europa, como en España.^{30,36,37} La ausencia de estudios en poblaciones de sur de Europa que respalden estos hallazgos en una población potencialmente fenotípicamente diferente, pudiendo esperar resultados de factores de riesgo, factores pronósticos y supervivencia diferentes a los actualmente extrapolados de otros grupos de población.

2.5. CLASIFICACIONES DEL COLOR DEL IRIS

La mayoría de los estudios a los cuales nos referimos en relación al color de iris se ha realizado en países anglosajones con una distribución de población de colores de iris claros en su mayoría y asociados a piel y cabellos claros; por la cual nos planteamos la evaluación del color de iris como factor pronóstico independiente en una población diferente en la cual la distribución de los colores de iris es opuesta, así como las otras características de piel y cabello. Es importante destacar que en la realización de estos estudios, en su mayoría; utilizaban clasificaciones del color de iris diferentes, diseñadas por cada investigador para su estudio particular, por lo cual la comparación en estudios multicéntricos y metanálisis se hacen imposibles de realizar.

Las primeras descripciones del color de iris se remontan al año 1843 por Pétrequim en 5 categorías (gris, azul, castaño, marrón y negro).²⁰⁶ Seguidas de los estudios de Cornaz E y Wilde en 1854-1862 respectivamente clasificándolas en 4 y 3 categorías, pero dentro de ellas podían existir subcategorías.^{207,208} La categorización de los colores dependía de la observación directa del paciente, sin ningún otro criterio específico.

En 1946 Grieve intenta estandarizar el proceso a través de la realización de una caja de prótesis de cristal pintada con los diferentes colores, en 14 categorías. Es una de las primeras clasificaciones estandarizadas, a pesar que ya desde 1903 la cartilla de colores de ojos artificiales de cristal de Venecia ya existía con 16 tonos.²⁰⁹ A partir de los 90 con el uso de la fotografía la estandarización de los procesos de clasificación y uno de los primeros grupos en publicar una clasificación reproducible con 5 categorías fue Seddon et al en 1990.³⁰ Las clasificaciones que se publicaron con posterioridad a esta introdujeron cambios en relación a la presencia de anillos peripupilares de pigmentación, así como la uniformidad del color en todo el cuerpo del iris.

Otra línea de clasificación diferente se comenzó en el 2000 con análisis genético y colorimétrico por espectrofotometría que medía el contenido de melanina del iris para predecir el color y adecuarlo a las categorías.^{29,210} Este método resulta complicado en el uso diario y sólo puede ser interpretado en un centro especializado. Debido a la

dificultad de encontrar una clasificación sencilla, reproducible y fiable, que pudiera ser utilizada por cualquier especialista en el ámbito de su consulta diaria, este equipo de investigación ha decidido establecer una clasificación de color de iris que responda a las necesidades actuales, que pueda ser reproducida en la clínica diaria.

PACIENTES, MATERIALES Y METODOS

1. DISEÑO, VALIDACIÓN Y APLICACIÓN DE UNA CLASIFICACIÓN DE COLORES DE IRIS. PERFIL DE COLORES DE IRIS EN LA POBLACIÓN GENERAL

1.1. DISEÑO DE LA CLASIFICACIÓN

Se diseñó una clasificación simple y sencilla, fácil de utilizar en cualquier consulta oftalmológica o de medicina general, que no requiriera equipo complementario y en categorías sencillas de aplicar. La finalidad de esta clasificación es permitir el estudio del color del iris y ser reproducible en cualquier ámbito de estudio.

La clasificación de los colores de iris fue establecida en 3 categorías:

Grupo 1: Azul-Gris: El color de iris claro sin motas marrones o amarillas

Grupo2: Verde-Avellana: El color de iris intermedio, verde, marrón claro o gris oscuro con motas marrones o amarillas.

Grupo 3: Marrón: El color de iris oscuro uniforme sin motas. (Fig 19)



Figura 19 Fotografías de polo anterior de los 3 grupos de colores de iris.

1.2. VALIDACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN

Para realizar la validación de la nueva clasificación se hizo un estudio preliminar con 50 fotografías digitales del color de iris (cámara digital Coolpix 5200 en su modalidad de macro aprox. entre 3 y 5 cm. de distancia de los párpados del paciente, con iris no dilatados) a pacientes procedentes de la población general, elegidos al azar. Los pacientes fueron tomados de la población de Valladolid Capital de la provincia de Valladolid – España.

En relación al ambiente se utilizó luz artificial y natural de los consultorios adecuada para permitir una estancia agradable, sin modificarla en el momento de tomar la fotografía del color del iris; de esta manera se facilitaba su aplicación por cualquier profesional de la medicina para cualquier aplicación posterior.

Las fotografías que no se encontraban claras en el momento de la toma fueron desechadas por el investigador, igualmente en el momento de la evaluación las que presentaban mala calidad de imagen, mala retracción de los párpados, un diámetro pupilar mayor que la mitad del diámetro pupilar, así como la inadecuada visualización del color del iris.

Para la evaluación de las fotografías y su clasificación en los distintos grupos de color se solicitó la participación de 3 especialistas en oftalmología, cada uno de ellos prestando su colaboración voluntariamente y se le entregó información sobre su participación, así como la clasificación que debía aplicar y una planilla de recolección de datos . ^{Anexo} En estos documentos se describe cómo deben ser clasificados los colores de acuerdo a las características que presenten los mismos, y se registra el color de iris de cada foto que se expuso y se clasificó.

Las fotografías digitales del color de iris fueron proyectadas en una pantalla a través de InFocus (3M – MP7640i Personal Projector) durante un máximo de 30 segundos, durante el cual cada investigador colocó en la hoja de registro el grupo de color al cual consideraba que correspondía esa imagen; durante esta visualización no había discusión de las imágenes ni color que se asignó. Si el investigador colaborador

consideraba que la calidad de la fotografía no era la adecuada podía dejar de clasificarla y desecharla por mala calidad o clasificarla como pobre, aceptable o buena.

Una vez que se visualizaron todas las fotografías se procedió a comparar los resultados de los investigadores, y discutir las fotografías que presentaban dudas de clasificación, aplicándose como criterio final el color que le asignó el investigador principal. La proyección de la serie de fotografías se repitió en 2 ocasiones para determinar el acuerdo intra e interobservador. Los problemas encontrados fueron solucionados y la clasificación fue aceptada por lo cual se decidió la aplicación de la misma en las dos poblaciones a estudiar, con el mismo procedimiento estandarizado en la validación de la clasificación.

1.3. ESTABLECIMIENTO DEL PERFIL DE COLORES DE IRIS DE LA POBLACIÓN GENERAL

Una vez fue validada la nueva clasificación del color de iris en el estudio preliminar, se realizó un estudio final para establecer el perfil de los colores de iris de la población general con la toma de 249 fotografías digitales del color de iris a pacientes voluntarios consecutivos que acudieron a la consulta de atención primaria de la zona de atención primaria de Valladolid Oeste "Ambulatorio Casa de Barco" y que se encontraban libres de enfermedades oculares previas y al momento de la toma de la fotografía.

Los sujetos de estudio aceptaron su participación en el estudio sin coacción y siendo previamente informados del mismo, un vez que aceptaron colaborar en el estudio recibieron una hoja informativa del estudio y firmaron el consentimiento informado para la investigación clínica.²¹¹ La información que se entregó constaba de una breve descripción del proyecto de investigación así como la finalidad de la participación de cada persona y su implicación en el proyecto. (Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal). A estos pacientes se les aplicaron los siguientes criterios para ser incluidos o excluidos de su participación en el estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- * Pacientes que acuden a la consulta general de Atención Primaria del Ambulatorio Casa del Barco, Valladolid Oeste y a la Unidad de Oncología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con edades comprendidas entre 14 – 80 años.
- * No padecer ninguna enfermedad ocular a excepción de los defectos de refracción

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- * Enfermedad ocular a excepción de los defectos de refracción.
- * Heterocromía del iris.
- * Uso regular de cualquier medicamento ocular (gotas, pomadas)
- * Pupilas mayor de 2/3 del diámetro del iris
- * Imposibilidad de apertura palpebral completa
- * Cirugía oculares u orbitarias previas.
- * Accidentes ocular u orbitarios previos
- * Rechazar su participación en el estudio

Se aplicó la clasificación a la población general con similar procedimiento a los colores para la validación de la clasificación y los datos se registraron en una base de datos diseñada en Microsoft Access (Anexo)

2. PERFIL DE COLORES DE IRIS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MELANOMA DE UVEA. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL. ESTUDIO COMO FACTOR PRONÓSTICO.

2.1. PACIENTES

Se registró el color de iris de todos los pacientes de la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, según la clasificación previamente validada, tanto los que acudieron durante la realización del estudio diagnóstico la primera vez, como los que se encontraban en el registro de la unidad y acudieron a revisión durante el periodo del estudio.

A estos pacientes se les aplicaron los siguientes criterios para ser incluidos o excluidos de su participación en el estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- * Pacientes con diagnóstico de melanoma de coroides y cuerpo ciliar de la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- * Seguimiento realizado en la misma unidad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- * Pacientes con diagnóstico de Melanoma de iris.
- * Rechazar su participación en el estudio
- * Pacientes que acuden a una 2ª opinión (no seguimiento)

Todos ellos fueron informados del estudio y participaron voluntariamente en el mismo y firmaron un consentimiento informado para la investigación clínica,²¹¹ en el cual se informaba brevemente el objeto del estudio y la participación del paciente en el

mismo (Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal). Anexo

El período de estudio incluye desde el año 1993 hasta noviembre 2014. La clasificación de colores del iris aplicó prospectivamente en pacientes nuevos desde Enero de 2003 y retrospectivamente en pacientes diagnosticados con anterioridad que acudieron a revisión y a la consulta. De un total de 621 pacientes diagnosticados de melanoma 544 cumplieron los criterios de inclusión y el color del iris se pudo evaluar en 508. Los restantes (36) no pudieron ser evaluados por haber perdido el seguimiento o haber fallecido.

2.2. DIAGNÓSTICO DE MELANOMA

El diagnóstico de melanoma de coroides se realizó de acuerdo a las características clínicas y con estudios de extensión locales y sistémicos. El examen clínico consistió en la realización de:

Oftalmoscopia: Identificando aspecto, localización, tamaño, signos de actividad, pigmento naranja, desprendimiento de retina, o fluido subretiniano, como elementos más importantes.

Ecografía: Identificando el ángulo kappa, vacío ecogénico central, excavación coroidea y sombra posterior

TAC / RMN de órbita para la valoración diagnóstica y extensión local del tumor

TAC / ECOGRAFIA abdominal y estudio hepático para la posible identificación de extensión sistémica.

El seguimiento del paciente se realizó de forma semestral durante los siguientes 5 años y de manera anual subsecuentemente. En estos seguimientos se evaluó principalmente la posibilidad de regresión/crecimiento del tumor (en casos de tratamiento conservador), extensión sistémica y posibles efectos secundarios. En caso

de defunción se registró también la causa en un apartado de la hoja de seguimiento (Anexo).

2.3. REGISTRO DE DATOS

En el momento de la realización del diagnóstico de melanoma de coroides se procedió a la recolección de los datos demográficos y clínicos, del tumor y de factores pronósticos ya establecidos por estudios previos, así como los tratamientos realizados y el seguimiento del paciente (Anexo).

- **Datos Identificativos:** Número identificativo, número de historia clínica, nombre completo, dirección y teléfono
- **Datos Demográficos:** Fecha de nacimiento, sexo, raza.
- **Color de iris**
- **Datos propios del tumor:** Se registraron datos inherentes al tumor como localización, tamaño, forma del tumor, signos de actividad, tratamiento realizado.
- **Datos anatomopatológicos:** En caso de realizar enucleación como tratamiento se recogieron variables como: tipo celular, infiltración linfocitaria, extensión extraocular, índice proliferativo.
- **Datos de extensión:** Se registró la aparición de metástasis, afectación hepática ecográfica o analítica; como se comentó en apartados anteriores se realizaba en todos los controles estudios de extensión con ecografía hepática y analítica hepática.
- **Datos de seguimiento:** Se registraron tanto el estado actual de la visión, mediante agudeza visual como tamaño del tumor, estudios de extensión sistémica y las posibles complicaciones derivadas de los tratamientos realizados, la aparición de metástasis y la defunción y su causa en caso de ocurrir.

2.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

2.4.1. Color de iris

Para clasificar el color de iris se utilizó la clasificación Muiños-Saornil, en tres categorías, Azul-gris, Verde-avellana y Marrón.²¹² El color de iris de cada paciente fue asignado por el investigador principal de este estudio.

2.4.2. Supervivencia

Se registró la supervivencia en cada consulta de seguimiento y también la aparición de metástasis, y defunción junto con la causa: específica, por metástasis de melanoma, o por otras causas. Si el paciente no pudo acudir a la consulta los datos se obtuvieron por contacto telefónico directo o con su hospital de referencia. Si el paciente no se pudo contactar o no acudió a la consulta en los últimos 365 días previos al cierre del estudio se considera como una pérdida de seguimiento.

2.4.3. Tamaño del tumor

Para la clasificación del tamaño del tumor se aplicaron las clasificaciones ya descritas previamente en este trabajo, grande, mediano y pequeño (COMS) y TNM^{71,72} determinándolo principalmente por ecografía ocular con sonda B de 10 MHz (equipo OTI-Scan 200®) y TAC; midiendo diámetros máximo y perpendicular, así como la altura.

2.4.4. Localización

La localización se realiza mediante oftalmoscopia, ecografía y TAC/RMN y de acuerdo a la afectación del borde anterior del tumor. Para su estudio los hemos dividido en los que afectan el cuerpo ciliar y los que afectan el resto de la úvea.

2.4.5. Forma del tumor

Se clasificaron los tumores en 3 formas previamente descritas: nodular o domo, champiñón o difuso.

2.4.6. Extensión extraocular – sistémica

Se considera extensión extraocular la afectación de tejidos fuera de la úvea, bien sea de carácter clínico por visualización directa como en estudios de extensión como el examen de especímenes procedentes de enucleación o TAC; la extensión sistémica se considera mediante la realización de TAC abdominal o pruebas hepática como ecografía o analítica hepática.

3. ANALISIS ESTADISTICO

La información del estudio fue codificada y grabada en una base de datos elaborada con MS Acces. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Science) 14.0 for Windows.

Para el análisis descriptivo de las variables se utilizó una distribución de frecuencias en el caso de las variables cualitativas y la media y desviación típica en el caso de las cuantitativas.

Para la comparación de medias se utilizó la t de student o ANOVA, en función del número de categorías a comparar.

Para la validación de la clasificación, la proyección de la serie de fotografías se repitió en 2 ocasiones para determinar el acuerdo intra e interobservador. El acuerdo inter e intraobservador fue calculado en el estudio preliminar y sólo en interobservador en el estudio definitivo. En los dos estudios se calculó el acuerdo observado (proporción de casos coincidentes del total observado) y el índice Kappa, así como las discrepancias entre categorías observadas, usando en programa de software SPSS (Statistical Package for Social Science) 14.0 for Windows.

El estudio comparativo de las distribuciones de colores del iris entre la población general y los pacientes con diagnóstico de melanoma se realizó, utilizando el test de χ^2 (chi cuadrado). El cálculo de las Odds Ratio, se realizó con un modelo de regresión logística binaria.

El análisis de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan- Meier para el cálculo de los tiempos de supervivencia y se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, para el cálculo y comparación de las Hazard Ratio.

RESULTADOS

1. DISEÑO, VALIDACION Y APLICACIÓN DE LA CLASIFICACION DEL COLOR DEL IRIS A UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN GENERAL.

1.1. VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL COLOR DEL IRIS

Previamente al análisis de la distribución de los colores de iris se evaluó la calidad de las fotografías que fue buena en el 44,97% (112), aceptable en el 43,77% (109) y en el 11,24% (28) fueron desechadas por baja calidad y brillos.

El estudio piloto fue realizado en 50 personas de la población general encontrándose un acuerdo intraobservador del 80% con un índice Kappa de 0,702 para el primer observador y del 90% con un índice Kappa de 0,845 para el segundo observador. El acuerdo interobservador para el estudio preliminar fue de 86%, con un índice Kappa de 0,786. (Tabla 8)

Tabla 8.- Acuerdo intraobservador. Estudio piloto.

SEGUNDA EVALUACION						
PRIMERA EVALUACION	Observador N°1			Observador N°2		
	Azul-Gris	Verde-Avellana	Marrón	Azul-Gris	Verde-Avellana	Marrón
Azul-Gris N (%)	13(26)	3(6)	0(0)	10(20)	0(0)	0(0)
Verde-Avellana N (%)	0(0)	13(26)	7(14)	1(2)	18(36)	3(6)
Marrón N (%)	0(0)	0(0)	14(28)	0(0)	1(2)	17(34)
Total	13(26)	16(32)	21(42)	11(22)	19(38)	20(40)
Indice Kappa		0,702			0,845	

En el estudio definitivo, realizado con 250 personas de la población general, el acuerdo interobservador fue de 89,6% con un índice Kappa de 0,825. (Tabla 9)

Tabla 9.- Acuerdo interobservador. Estudio preliminar y definitivo.

Observador N°1	ESTUDIO PRELIMINAR			ESTUDIO DEFINITIVO		
	Observador N°2	Observador N°2	Observador N°2	Observador N°2	Observador N°2	Observador N°2
	Azul-Gris	Verde-Avellana	Marrón	Azul-Gris	Verde-Avellana	Marrón
Azul-Gris N (%)	11(22)	1(4)	0(0)	32(14,5)	3(1,4)	0(0)
Verde-Avellana N (%)	0(0)	14(28)	2(4)	4(1,8)	108(48,9)	3(1,4)
Marrón N (%)	0(0)	3(6)	18(36)	0(0)	13(5,9)	58(26,2)
Total	11(22)	19(38)	20(40)	36(16,3)	124(56,1)	61(27,6)
Indice Kappa		0,786			0,825	

Las discrepancias se produjeron en colores contiguos: 7 casos (3,2%) Azul-gris/verde avellana y en 16 casos (7,3%) Verde-avellana/marrón.

Se produjo una concordancia en un total de 198 colores de iris, lo que supone un 89,6%, con un índice Kappa de 0,825 (ET: 0,035; p=0,000). (Tabla 9)

1.2. PERFIL DE COLORES DE IRIS DE LA POBLACIÓN GENERAL

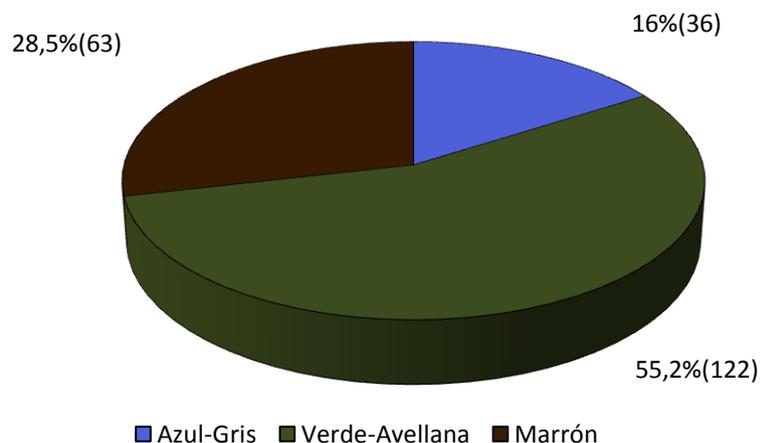
Los pacientes de población general fueron un total de 250 personas con una edad media de 58,95 (IC 95%: 14,09 – 91,90) de los que un 63,7% fueron mujeres y un 36,3% hombres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad según sexo (62,83 vs 63,19)

La distribución definitiva de los colores de iris en la población general, una vez solucionadas las discrepancias entre evaluadores mediante el criterio del adjudicador y desechadas las fotos de mala calidad, fue: azul-gris 16,29% (36), verde-avellana 55,20% (122) y marrón negro 28,5% (63). (Tabla 10 y Gráfico 2)

Tabla 10.- Clasificación del color de iris en población general

COLOR DE IRIS	%	(N)
AZUL-GRIS	16,0	36
VERDE-AVELLANA	55,2	122
MARRON	28,5	63
TOTAL	100	221

Gráfico 2.- Distribución de los colores del iris en población general



2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON MELANOMA DE ÚVEA.

2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS, EPIDEMIOLOGICAS Y TUMORALES

Los 544 pacientes con diagnóstico de melanoma uveal (coroides y cuerpo ciliar) de la Unidad de Tumores Intraoculares (UTI) del HCUV entre 1993 y 2014 incluidos en el estudio, proceden de diferentes comunidades autónomas de España siendo las más representativas Castilla y León (58,1%), Cantabria (9%) y el País Vasco (7,8%).

Las características demográficas, epidemiológicas y tumorales de los pacientes con diagnóstico de melanoma de úvea se presentan en la tabla 11.

La distribución de los melanomas en función del sexo, no mostró diferencias significativas. Todos los pacientes del estudio fueron de raza caucásica a excepción de un paciente de raza hispánica. La edad media fue de 62,79 años (DT: 14,41) sin diferencias significativas en función del sexo (63,18 en mujeres vs 62,38 en hombres). La presentación del melanoma fue ligeramente mayor en el ojo izquierdo (OI) 54,1% que en ojo derecho (OD).

La principal localización de los tumores fue en la coroides (95,4%) y sólo un 9,6% presentaron una invasión a cuerpo ciliar.

El tamaño predominante de la clasificación de COMS fue el mediano (57,4%), mientras que en la clasificación TNM se presentó con mayor frecuencia el T1 43%, seguido de T2 y T3 con 27,9% y 23,8% respectivamente. La longitud máxima media de los tumores fue de <10mm. La forma tumoral más frecuente fue la nodular en un 76,4% de los casos, seguida de champiñón con 20,4%.

La extensión extraocular fue negativa en un 96,1% de los casos y la extensión sistémica fue positiva en sólo el 1,1% de los casos.

Tabla 11.- Características epidemiológicas y tumorales de la muestra de pacientes con diagnóstico de melanoma de úvea

	(%)	N=544
Sexo		
Hombre	48,5	264
Mujer	51,5	280
Edad		
Hombre	62,38 (años)	264
Mujer	63,18 (años)	280
Lateralidad		
OD	45,9	249
OI	54,1	294
Localización		
Coroides	95,4	518
CC	4,6	25
Invasión a CC		
Si	9,6	52
No	90,4	489
Tamaño COMS		
Grande	16,1	87
Mediano	57,4	311
Pequeño	26,6	144
TNM		
T1	43	233
T2	27,9	151
T3	23,8	129
T4	5,4	29
Longitud máxima		
<10	49,9	268
10-16	40,4	219
>16	10,1	55
Forma tumoral		
Nodular	76,4	415
Champiñón	20,4	111
Difuso	3,1	17
Extensión extraocular		
Si	3,9	21
No	96,1	522
Extensión sistémica		
Si	1,1	6
No	98,9	537

2.2. TRATAMIENTO REALIZADO

El tratamiento más frecuentemente realizado fue la braquiterapia local en un 45,8% de los casos, seguido por la observación periódica (36,2%) de casos en observación periódica e indicándose la enucleación en un 29% de los pacientes de estas sólo un 23,7% fueron realizadas en nuestro centro y el resto en el centro de origen del paciente. (Tabla 12)

Tabla 12.- Distribución de los tratamientos utilizados

TRATAMIENTOS	% (N)
Resección Quirúrgica	0,7 (4)
Braquiterapia	45,8 (249)
Radioterapia externa con Protones	1,1 (6)
Termoterapia Transpupila	3,7 (20)
Enucleación	23,7(129)
Observación	36,2 (196)

2.3. TIPO CELULAR

De un total de 117 ojos disponibles para estudio anatomopatológico se encontró un predominio celular de tipo mixto (42%). El resto de tipos celulares; fusiforme y epiteloide, se presentaron el en el 30,3% y 26,1% de los tumores respectivamente. (Tabla 13 y Gráfico 3)

Grafico 3.- Distribución del tipo celular de los tumores enucleados

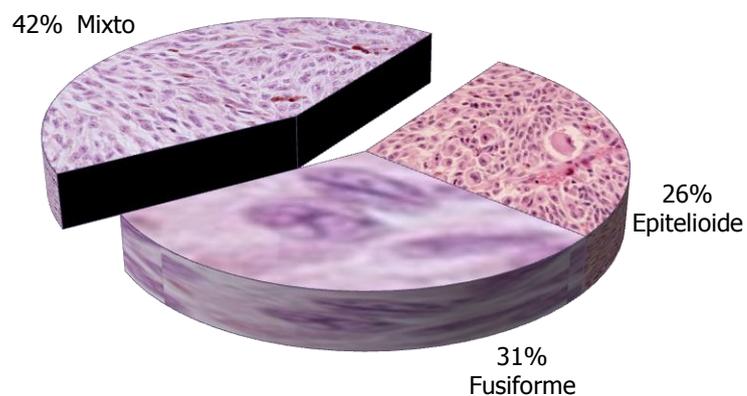


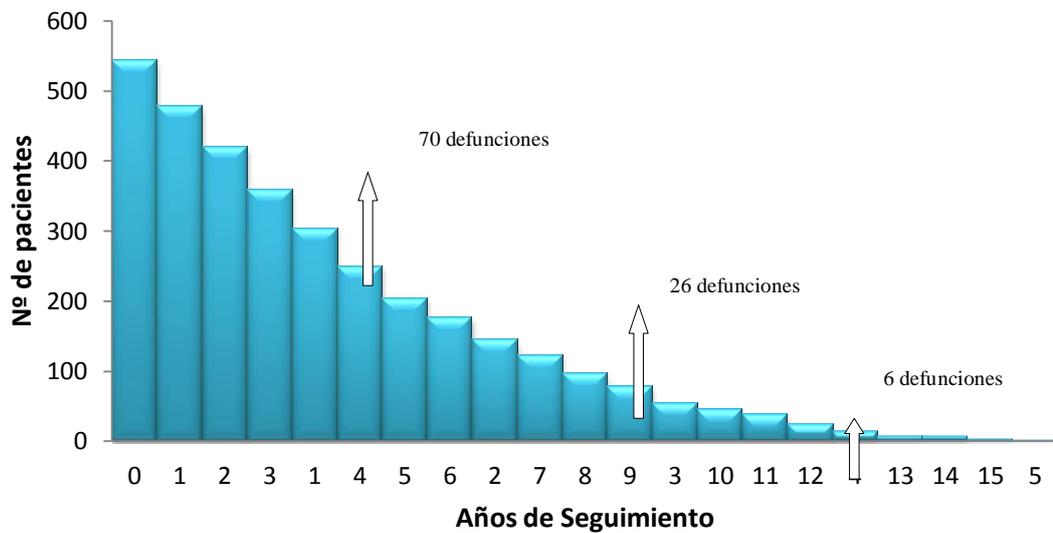
Tabla 13.- Distribución del tipo celular de los tumores enucleados

TIPO CELULAR	%	(N)
Fusiforme	30,3	(36)
Mixto	42,0	(50)
Epiteloide	26,1	(31)
TOTAL	100	(117)

2.4. SEGUIMIENTO MEDIO DE LOS PACIENTES

El seguimiento medio de los 544 pacientes fue de 67,51 meses desde el momento del diagnóstico. En el gráfico 4 se presentan los datos de seguimiento y la distribución de las 103 defunciones registradas, en intervalos quinquenales. (Gráfico 4)

Gráfico 4.- Seguimiento medio de pacientes y registro de defunciones en intervalos quinquenales



N	1 a	2 a	3 a	4 a	5a	6a	7a	8a	9a	10a	11a	12a	13a	14a	15a
544	24	11	15	10	10	7	4	7	5	3	3	1	0	2	0

2.5. SUPERVIVENCIA

El total de defunciones registradas durante el período analizado supone una incidencia acumulada de mortalidad del 18,93%, siendo del 9%, para la mortalidad específica por melanoma. (Tabla 14)

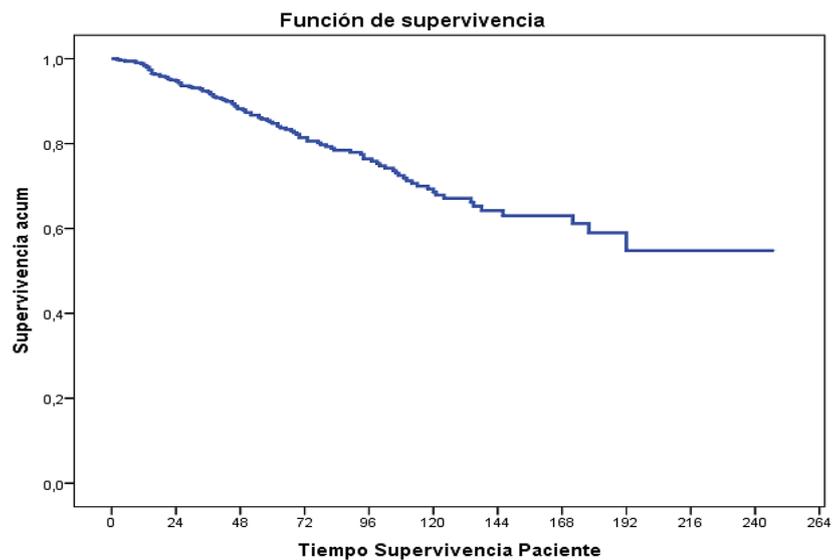
La supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de melanoma de úvea fue de 14,82 años (IC 95%: 13,84 - 15,80) con un total de 103 defunciones en el total de la muestra. La probabilidad de supervivencia fue de 81,4% a los 5 años, 67% a los 10 años y 59% a los 15 años. (Gráfico 5)

Tabla 14.- Causas de defunción de pacientes con melanoma

CAUSAS DE DEFUNCIÓN	SI % (N)	NO % (N)
Melanoma	9,00 (49)	-
Otra	9,19 (50)	-
No Conocida	0,73 (4)	-
No defunción	-	81,06 (441)
TOTAL	18,93 (103)	81,06(441)

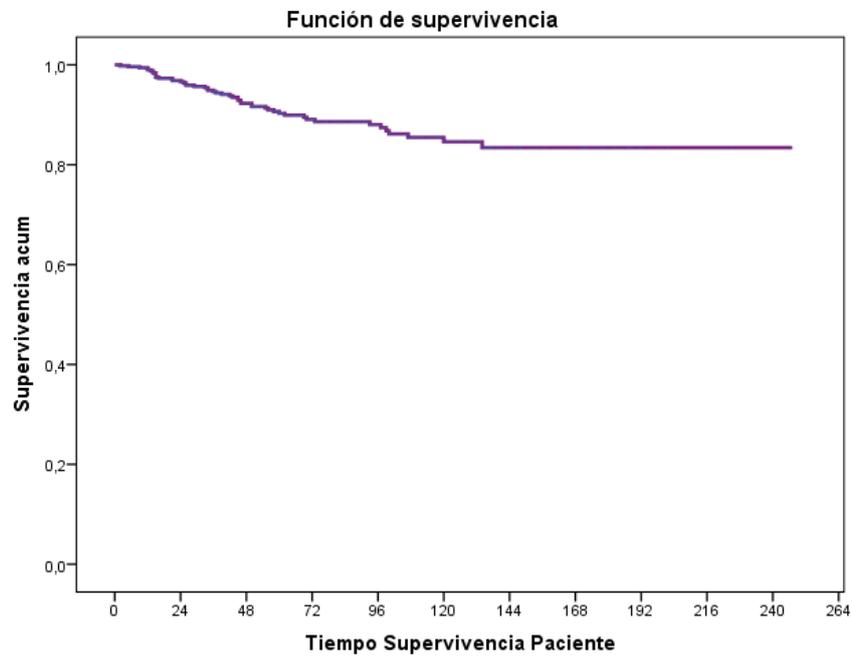
La supervivencia específica por causa de melanoma de úvea fue de 18,01 años IC (17,31-18,71) con un total de 49 defunciones en el total de la muestra. La probabilidad de supervivencia fue de 89% a los 5 años, 84,4% a los 10 años y 83,2% a los 15 años. (Gráfico 6)

Gráfico 5.- Supervivencia global de los pacientes con melanoma de úvea



Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
N	544	478	420	359	303	249	204	176	144	123	97	78	55	45	38	25
Ps	98,8	94,9	92,3	88,2	85,1	81,4	78,5	76,5	72,6	69,4	67,0	64,1	62,8	62,8	59,0	59,0

Gráfico 6.- Supervivencia específica de pacientes con melanoma de úvea

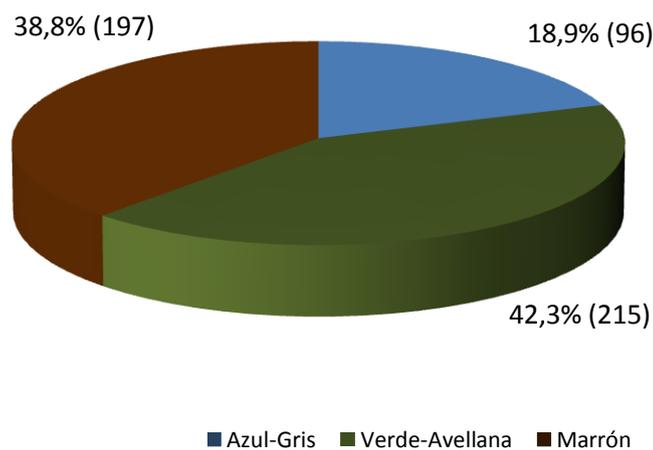


Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
N	544	478	420	359	303	249	204	176	144	123	97	78	55	45	38	25
Ps	99,4	96,8	94,8	92,3	90,6	89,0	88,6	88,0	85,4	85,4	84,4	83,2	83,2	83,2	83,2	83,2

3. DISTRIBUCIÓN DEL COLOR DE IRIS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA DE ÚVEA Y COMPARACION CON LA POBLACIÓN GENERAL

La distribución de los colores del iris en los pacientes con melanoma se presenta en el gráfico 7. El color predominante es el verde – avellana (42,3%), seguido por el marrón (38,8%) y por último, el azul-gris (18,9%)

Gráfico 7.- Distribución de los colores de iris en la población de melanoma



La comparación de las distribuciones del color del iris en la población general y los pacientes con melanoma, se presenta en la tabla 15 y gráfico 8. Existe un predominio del iris color marrón y en mucha menor medida, azul – gris en la población con melanoma respecto de la población general, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados de la regresión logística, se presentan en la tabla 16. Tomando como referencia el color marrón (OR = 1), resulta que los otros dos colores presentan un riesgo de melanoma de úvea inferior siendo estas diferencias significativas solo para

el color verde avellana con una Odds Ratio de 0,56 (IC 95%: 0,39-0,80). Es decir, las personas con color de iris marrón, presentan un exceso de riesgo para el desarrollo de melanoma uveal de $1/0,56 = 1,78$ (IC95%: 2,56 – 1,25) respecto del color verde - avellana. No existen diferencias significativas entre este último y el color azul – gris.

Tabla 15.- Distribución de colores de iris en población general y con melanoma de úvea

POBLACION	Azul-Gris %(N)	Verde- Avellana %(N)	Marrón %(N)	TOTAL
General	16,3 (36)	55,2 (122)	28,5 (63)	100 (221)
Melanoma	18,9 (96)	42,3 (215)	38,8 (197)	100 (508)
TOTAL	18,1 (132)	46,2 (337)	35,6 (260)	100 (729)

p=0,005

Gráfico 8.- Distribución de colores de iris en población general y con melanoma de úvea.

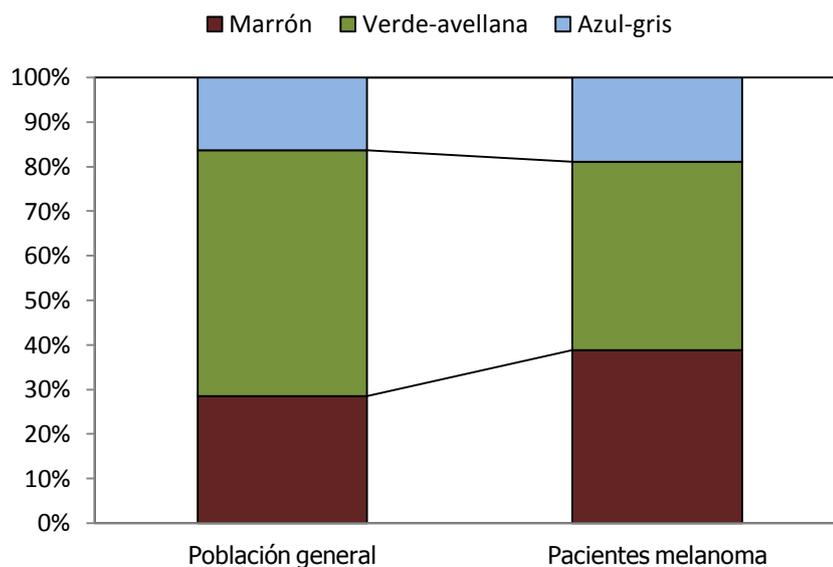


Tabla 16.- Odds ratio de colores de iris

COLOR DE IRIS	ODDS RATIO	IC 95%	p
Azul-Gris	0,85	0,53-1,37	0,513
Verde-Avellana	0,56	0,39-0,81	0,002
Marrón	1	-	0,005

4. ANÁLISIS DEL COLOR DE IRIS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON MELANOMA DE ÚVEA.

Las características demográficas, epidemiológicas y tumorales de los pacientes con diagnóstico de melanoma de úvea, según el color del iris, se presentan en la tabla 17.

El color azul-gris se presentó principalmente en hombres (63,5%) y el color marrón principalmente en mujeres (56,9%) con una diferencia significativa. No se encontraron diferencias significativas entre la localización del tumor en relación a la lateralidad o la presentación en coroides o cuerpo ciliar con respecto al color del iris. La invasión del cuerpo ciliar se presentó en el color azul-gris (15,8%) con una predominancia en relación al color marrón (10,2%) y por último al verde – avellana (7%). El tamaño del tumor - COMS - predominante fue el mediano en las 3 categorías de colores de iris, seguido de tamaño grande, sin que se observen diferencias significativas. Igualmente en la clasificación TNM con una mayor frecuencia en T1 y T2 pero sin diferencias significativas.

La longitud máxima tumoral entre las tres categorías de colores de iris no presentó ninguna diferencia significativa. La presentación mayoritaria de la forma tumoral fue nodular en las 3 categorías de color de iris, sin presentar diferencias significativas entre ellas.

El color azul-gris (8,3%) presentó una proporción significativamente mayor ($p = 0,033$) de casos con extensión extraocular en relación al marrón y verde-avellana. En cuanto a la extensión sistémica, los tres casos en los que apareció corresponden a ojos marrones (2) y azul – gris (1). El análisis histopatológico predominante fue el de tipo mixto.

Tabla 17.- Distribución de las características epidemiológicas y tumorales según colores de iris de los pacientes con diagnóstico de melanoma de úvea

	Marrón	Verde-Avellana	Azul-Gris	p
	%(N)	%(N)	%(N)	
Sexo				
Hombre	43,1(85)	50,7(109)	63,5(61)	0.005
Mujer	56,9(112)	49,3(106)	36,5(35)	
Lateralidad				
OD	46,9(92)	49,8(107)	38,5(37)	0.184
OI	53,1(104)	50,2(108)	61,5(59)	
Localización				
Coroides	94,9(187)	96,3(206)	93,8(90)	0.603
CC	5,1(10)	3,7(8)	6,3(6)	
Invasión a CC				
Si	10,2(20)	7(15)	15,8(15)	0,057
No	89,8(176)	93(199)	84,2(80)	
Tamaño COMS				
Grande	15,7(31)	14,1(30)	24(23)	0.276
Mediano	60,9(120)	60,1(128)	53,1(51)	
Pequeño	23,4(46)	25,8(55)	22,9(22)	
TNM				
T1	43,1(85)	40,8(87)	34,4(33)	0,188
T2	28,9(57)	31,9(68)	24(23)	
T3	22,3(44)	23,5(50)	33,3(32)	
T4	5,6(11)	3,8(8)	8,3(8)	
Longitud máxima				
<10	52,3(103)	46,5(99)	39,6(38)	0,133
10-16	36,5(72)	45,5(97)	46,9(45)	
>16	11,2(22)	8(17)	13,5(13)	
Forma tumoral				
Nodular	72,6(143)	76,6(164)	78,1(75)	0.595
Champiñón	24,9(49)	20,1(43)	17,7(17)	
Difuso	2,5(5)	3,3(7)	4,2(4)	
Extensión extraocular				
Si	2(4)	3,7(8)	8,3(8)	0.033
No	98(193)	96,3(206)	91,7(88)	
Extensión sistémica				
Si	2(4)	0(0)	1(1)	0.052
No	89(193)	100(214)	99(95)	
Celularidad				
Fusiforme	26,2(11)	40,5(17)	23,3(7)	0.254
Mixto	42,9(18)	33,3(14)	53,3(16)	
Epitelioide	26,2(11)	26,2(11)	23,3(7)	

4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN RELACIÓN AL COLOR DE IRIS

Las medias de supervivencia global según el color del iris, se presentan en la tabla 18 y gráfico 9. No existen diferencias significativas entre los colores marrón y verde avellana (14,47 y 15,81 respectivamente), pero si entre estos dos y el color azul – gris que es significativamente inferior (10,56; IC95%: 8,87 – 12,24)

Tabla 18.- Medias de supervivencia según color del iris

	Media de Supervivencia	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Marrón	14,47	12,84	16,09
Verde-avellana	15,81	14,63	16,99
Azul-gris	10,56	8,87	12,24
Global	14,83	13,82	15,84

Gráfico 9.- Función de supervivencia global según color del iris

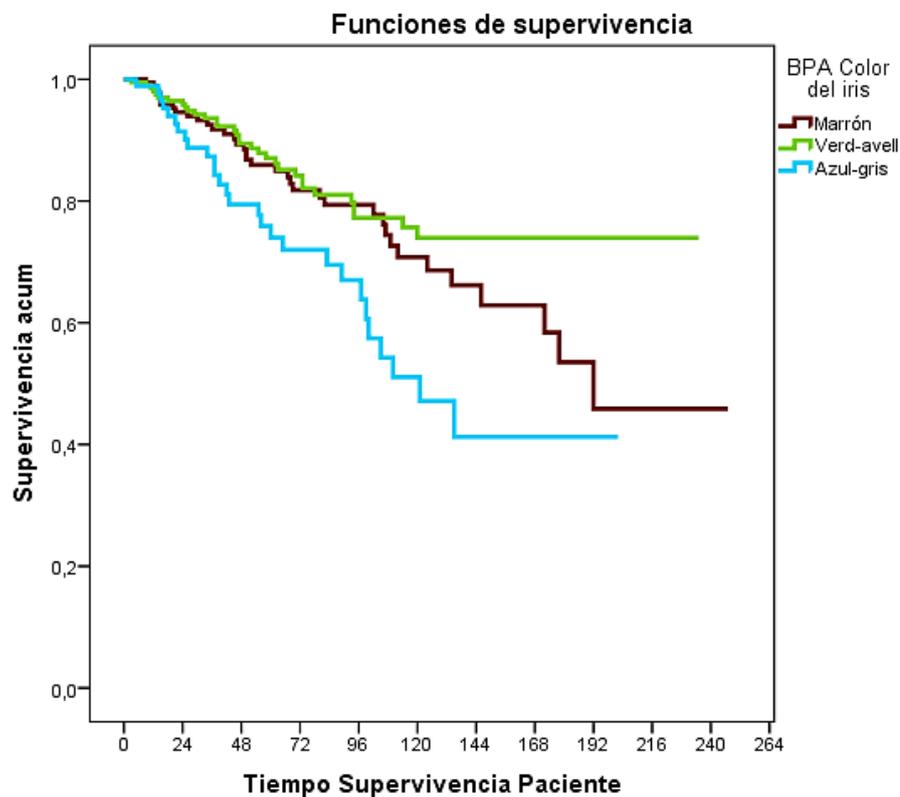
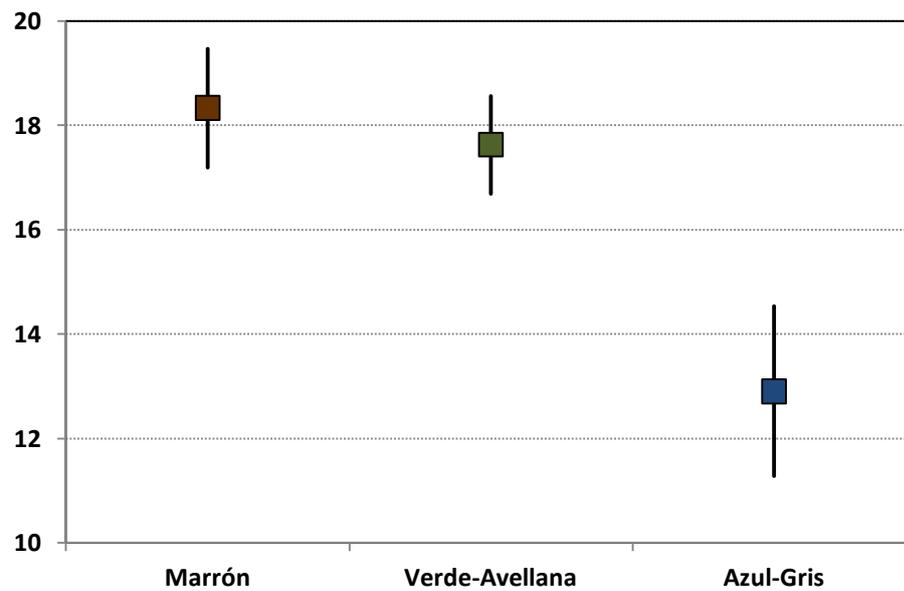


Tabla 19.- Medias de supervivencia específica según el color del iris

	Media de Supervivencia	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Marrón	18,33	17,19	19,46
Verde-avellana	17,63	16,69	18,56
Azul-gris	12,90	11,28	14,53
Global	17,87	17,13	18,61

Gráfico 11.- Media de supervivencia específica según color del iris



4.3. MODELOS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX

Con el fin de obtener una estimación ajustada de la influencia del color del iris como factor pronóstico, se ha construido un modelo de riesgos proporcionales de Cox, introduciendo en el mismo todas aquellas variables que son predictores conocidos de mortalidad: invasión del cuerpo ciliar, actividad, extensión extraocular, extensión sistémica, forma del tumor y edad.

El tamaño del tumor, figuraba en nuestra base de datos en tres formas distintas - tamaño COMS, diámetro máximo del tumor y clasificación T- que fueron introducidas en el modelo, conservando aquella que proporcionaba la estimación más precisa: el diámetro máximo del tumor.

El resultado para la supervivencia global, se presenta en la tabla 20 en el que el color del iris azul-gris aparece como predictor significativo de mortalidad con un valor para la Hazard Ratio ajustada por el resto de predictores de 1,79 (IC 95%: 1,5-3,6) en relación al color marrón. No existen diferencias significativas en los otros dos colores de iris (marrón-negro y verde-avellana).

Tabla 20.- Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Supervivencia global

		p-valor	HR	95,0% IC para HR	
				Inferior	Superior
Color del Iris	Marrón (Ref.)	0,064			
	Verd-avell	0,790	1,07	0,64	1,79
	Azul-gris	0,032	1,79	1,05	3,06
Diámetro máximo	<10 (Ref.)	0,000			
	10-16	0,218	1,44	0,80	2,59
	>16	<0,001	4,89	2,48	9,65
Invasión del cuerpo ciliar		0,008	2,09	1,21	3,61
Extensión sistémica		0,883	1,17	0,15	9,05
Extensión extraocular		0,641	0,81	0,34	1,93
Actividad		0,620	1,17	0,63	2,18
Edad		<0,001	1,06	1,04	1,08
Forma del tumor	Nodular (Ref.)	0,669			
	Champiñón	0,667	1,11	0,68	1,83
	Difuso	0,404	1,53	0,56	4,15

En el caso de la supervivencia específica, los resultados fueron similares, pero con una influencia más importante del color del iris que en el modelo anterior. La Hazard Ratio ajustada, asociada al color del iris azul-gris, fue en este caso de 2,75 (IC95%: 1,28-5,88).

Tabla 21.- Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Supervivencia específica

		p-valor	HR	95,0% IC para HR	
				Inferior	Superior
Color del Iris	Marrón (Ref.)	0,017			
	Verd-avell	0,646	1,20	0,55	2,61
	Azul-gris	0,009	2,75	1,28	5,88
Diámetro máximo	<10 (Ref.)	<0,001			
	10-16	0,010	5,60	1,50	20,89
	>16	<0,001	26,42	6,83	102,27
Invasión del cuerpo ciliar		0,060	1,94	0,97	3,87
Extensión sistémica		0,998	1,00	0,12	8,29
Extensión extraocular		0,967	0,98	0,38	2,55
Actividad		0,368	1,84	0,49	6,93
Edad		0,086	1,02	1,00	1,04
Forma del tumor	Nodular (Ref.)	0,155			
	Champiñón	0,992	1,00	0,51	1,98
	Difuso	0,057	2,82	0,97	8,23

DISCUSION

1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La mayor de las fortalezas de este estudio es la descripción del color de iris de una muestra de la población española que no está descrita en ningún otro estudio publicado hasta la actualidad y la creación de una base de datos simple y reproducible que puede ser utilizada para cualquier otro estudio epidemiológico, que no necesita equipo o entrenamiento específico para su aplicación. Además, respecto a la muestra de pacientes, el tamaño y seguimiento es de los mayores estudiados hasta la fecha en nuestro país.

Asimismo, los resultados de distribución de color de iris, tanto en población general como en pacientes con melanoma, es inversa a la de los trabajos publicados de otras poblaciones con este cáncer ocular, por lo que el significado del estudio del color del iris azul-gris negativo como factor de riesgo para el desarrollo de melanoma, como la relación del color de iris azul-gris con una peor supervivencia, son hallazgos originales, no demostrados en la literatura hasta la fecha, y probablemente aplicables a otras poblaciones con características similares a la nuestra.

Como principal limitación nos encontramos con muy pocos estudios similares en los que podamos realizar comparaciones para sacar conclusiones claramente representativas de nuestras propias observaciones.

2. DISEÑO, VALIDACIÓN Y APLICACIÓN DE UNA CLASIFICACIÓN DEL COLOR DE IRIS EN POBLACIÓN GENERAL

La validación de nuestra clasificación ha probado ser simple, confiable y útil para la utilización de oftalmólogos y médicos en su práctica clínica o investigativa diaria.²¹² Los problemas técnicos evidenciados en la validación del estudio fueron resueltos para lograr optimizar y hacer más simple los criterios de clasificación para cualquier observador sin ningún entrenamiento especial.

Uno de los primeros estudios validados que describe el color del iris es de Rootman et al realizado en Canadá en 1984²⁵, con una población de 62 pacientes de melanoma de úvea y que realiza una gradación en 5 colores mediante la obtención de fotografías del color de iris y posterior categorización por el investigador, proceso que a la vista de la simplicidad de nuestra clasificación se hace evidentemente engorrosa. La única asociación que lograron describir de manera interesante fueron los colores claros con el melanoma de iris, aunque reconocen que puede existir cierto sesgo por la cantidad de melanomas de iris que les enviaban desde otros centros.

Seddon et al³⁰ publicaron un estudio de validación de clasificación de colores de iris en 5 categorías con la obtención de fotografías, que ha sido utilizado por diversos investigadores para la asociación a diferentes patologías con el color de iris, que, comparado con el presente estudio se encuentra que la presente clasificación en 3 categorías es mas simple y se logra un mayor índice Kappa, confirmando de esta manera una mayor confiabilidad y reproductibilidad.

Holly et al posteriormente en 1990⁵¹ utilizaron sólo 3 categorías, pero con un gran grupo de intermedios, ya que el color gris se integra dentro de los intermedios. La aplicación de los colores a cada categoría se realizó mediante entrevista telefónica y asesoramiento directo al paciente.^{2,21} Una de las mayores debilidades de este estudio es la clasificación, ya que en los colores intermedios se integra un color evidentemente

claro como el gris, aunado a una clasificación sesgada por la percepción personal e individual de cada paciente.

Van Hees ²¹³ registra el color de iris de 109 pacientes diagnosticados de melanoma de úvea y los clasifica en 4 categorías (marrón, verde, gris y azul) mediante el examen directo del mismo examinador, pero para su posterior análisis los subdividieron en "claros" y "oscuros", sin describir cuales categorías fueron incluidos en cada una de las subdivisiones siendo esta una de sus mayores debilidades.

Los rangos de colores de iris de las diferentes clasificaciones encontradas en los estudios previos son diferentes y amplios y por lo tanto la comparación directa con nuestra investigación es difícil. Las categorías han variado mucho desde las primeras descripciones alrededor de 1946 por Grieve y Morant que propusieron 14 categorías de colores hasta nuestra clasificación que es la más sencilla actualmente publicada. ²⁰⁹ Algunos autores han propuesto clasificaciones de 5 categorías que incluyen excesivos detalles ^{17,30,214} así como un complejo sistema de evaluación que incluye comparación con fotografía previamente tomadas, cartillas de colores, dibujos de colores de iris, haciendo que el proceso sea complicado y consuma una gran cantidad de tiempo. ^{24,215} Al aumentar las categorías dentro de los subgrupos, o aumentar los subgrupos como en la clasificación de Mackey et al 2011 sólo se consigue complicar el proceso y disminuir el índice kappa intra e interobservador. ²¹⁶

Diversos grupos de estudio han continuado con el proceso de clasificar el color de iris; para facilitarlos han diseñado clasificaciones de 2 o 3 categorías con diferentes sistemas de gradación y clasificación que las hacen poco comparables y reproducibles. ^{17,22,214,217-220} (Tabla 22). Creemos que 2 categorías dejan los colores intermedios sin clasificar y más de 3 categorías complican el proceso de gradación para un observador no entrenado. Así mismo en estas clasificaciones no logran estandarizar la manera de clasificarlos, que van desde diapositivas, comparación con fotos, o adjudicación directa por el investigador. El objetivo de una clasificación sencilla es la poca necesidad de aparataje y entrenamiento específico así como la posibilidad que brinda nuestra clasificación.

La última actualización de la clasificación de los colores de iris se ha realizado a partir de nuestra clasificación previamente publicada, y gradifican en 9 categorías de color de iris, subdividiendo los colores sobre la base de azul-gris/ verde-avellana/ marrón haciendo sumamente difícil la clasificación, el registro y su posterior relación con enfermedades, bien sean sistémicas u oculares. Consideramos esta nueva variación complicada y poco verificable, obteniendo un índice Kappa menor al obtenido por nuestra clasificación.²¹⁶

La clasificación que proponemos es la simple, sencilla y reproducible, con instrucciones sencillas que permiten a cualquier observador realizar adecuadamente la clasificación, tal como lo demuestran los altos índices Kappa tanto en los estudios inter como intraobservador.

Tabla 22.- Clasificaciones de colores de iris con diferente gradación

Grupo de estudio(año)	Lugar del estudio	Grados de color de iris	Obtención de la gradación
Dillon 1977 ²¹⁷	USA	2	Observación Directa
Lovasik 1990 ²¹⁸	Montreal -Canada	2	Observación Directa
Hammond 2000 ²²	Boston-USA	2	Pregunta al paciente
Harbour 2004 ²¹⁹	St Luis-USA	2	Elección investigador
Nicolas 2003 ¹⁷	Melbourne Australia	3	Modificación Seddon ³⁰
Gallagher 1985 ²⁹⁶	Alberta- Canada	3	Observación Directa
Lock-Andersen 1999 ²¹⁴	Copenhagen-Dennmark	3	Observación Directa
Tomany 2003 ²²⁰	Wisconsin-USA	3	Fotografías
Seddon 1990 ³⁰	USA	5	Diapositivas
Kliman 1985 ²⁴	USA	5	

3. ESTABLECIMIENTO DEL PERFIL DE COLORES DE LA POBLACIÓN GENERAL

La distribución del color del iris en este estudio es la primera en nuestro conocimiento realizada en una muestra de población española y los resultados han mostrado ser inversos a los reportados en otras poblaciones identificadas con similares clasificaciones.^{28,30,43,196,212,220} (Tabla 23)

El color de iris de nuestra muestra de la población general se presentó predominantemente en un color intermedio Verde – Avellana en más de la mitad de los casos, seguido de marrón en casi un tercio y azul-gris en menos de una cuarta parte de los pacientes, que comparado con otras poblaciones es epidemiológicamente inverso en su distribución.

La diferencia de nuestros hallazgos con los estudios previamente publicados se basa en que han sido realizados en poblaciones norteamericanas, anglosajonas y de países de europa del norte, de diferentes características raciales con respecto a la población del presente estudio. Tomany²²⁰ en Wisconsin (USA) con 4296 personas voluntarias para el examen a través de una iluminación directa y comparando con fotografías estándar, siendo el color predominante el azul. Seddon et al³⁰ en Nueva Inglaterra (USA) tomó el grupo control de personas de la población general con características de edad y sexo similar a los pacientes que se encontraba estudiando para la descripción de pacientes con melanoma y los clasificó en tres categorías. Rootman/Gallagher^{25,196} han descrito la población de Canadá (Columbia británica) mediante observación directa del entrevistador del color del iris; describieron inicialmente 5 categorías y luego las simplificaron hasta llegar a dos, claros y oscuros, reportando colores predominantemente claros hasta en casi la mitad de los casos. Schmidt-Pokrzywniak¹⁹⁷ publica 5 categorías de color de iris mediante la descripción propia del paciente reportando más de dos tercios de la población con un color claro (azul-gris). Vajdic et al²⁷ describieron prácticamente la mitad de la población con color de iris azul-gris, seguido del color verde-avellana. El factor común de todos estos estudios es el predominio de iris claro e intermedio en la población general de todos

los estudios actualmente publicados, que es diferente a la población española descrita por nosotros en este estudio. (Tabla 23).

Tabla 23.- Comparación de distribución del color de iris en diferentes poblaciones.

	Azul-Gris	Verde-Avellana	Marrón
Presente Estudio 2015	16,29%	55,2%	28,5%
Tomany C 2003 ²²⁰ - USA	51,6%	21,7%	26,7%
Seddon J 1990 ³⁰ - USA	37%	26%	37%
Rootman/Gallagher- 1984 ²⁵ Canada	47%	28%	26%
Gallagher 1985 ¹⁹⁸ Canada	43%	26%	31%
Schmidt-Porkzywniak 2009 ¹⁹⁷ -Alemania	67%	20%	13%
Vajdic 2001 ²⁷ – Australia	45,1%	33%	22%

Las diferencias encontradas en nuestro estudio pueden tener relación con las diferencias en características raciales respecto al color de piel, ojos y cabello de poblaciones de otros países. Teniendo en cuenta que la raza, latitud geográfica, la exposición solar y el color de iris azul son considerados factores de riesgo para el desarrollo del melanoma de la úvea, y estos factores son diferentes en nuestra población a las grandes series previamente publicadas (anglosajonas y norteamericanas), ^{1,27,197,221} puede que también la incidencia, el desarrollo y la evolución del melanoma de úvea sean diferentes en esta población.

4. APLICACIÓN DE LA CLASIFICACION DEL COLOR DE IRIS A PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MELANOMA DE UVEA

4.1. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON MELANOMA DE ÚVEA

La muestra de más de 500 pacientes diagnosticados de melanoma de úvea a lo largo de 20 años con un seguimiento medio de más de 5 años es la mayor estudiada en nuestro país y confiere una validez elevada a los resultados que se van a analizar. La selección de variables registradas y analizadas complementarias a la variable principal, el color del iris, se realizó en base, por una parte, a las características epidemiológicas relacionadas con el color del iris (procedencia, raza) y por otra parte a los factores pronósticos ya demostrados que se pretendían estudiar y comparar con el color del iris.

La representación geográfica de presentación en la Unidad de Tumores Intraoculares está muy relacionada con las comunidades autónomas adscritas a la zona de referencia, pero aun así tenemos representación de más de la mitad de las comunidades autónomas de España. La única relación descrita en cuanto a las diferencias geográficas es a partir de las diferentes latitudes según publican estudios de Vajdic en Australia ^{27,222} y estando prácticamente en la misma latitud no encontraron diferencias de presentación de la enfermedad. ³⁹ La muestra del presente estudio pertenece a una misma latitud y es de gran representatividad lo que permite extrapolar datos a toda la población española.

En relación a la raza encontramos un 100% de pacientes de piel blanca; todos a excepción de 1 paciente de raza hispánica fueron de raza caucásica. Se corresponde con una mayor prevalencia de pacientes con raza blanca, hasta de 8 veces más que en pacientes de raza negra. Shields et al ²²³ estudiando una serie de más de 3000 pacientes encontraron que el 98% de la muestra correspondía a pacientes de raza blanca caucásica. ^{224,225,223} La población mediterránea, incluyendo la española, aún siendo considerada caucásica, presenta disparidades en relación a los pacientes

caucásicos blancos, anglosajones y norteamericanos presentando coloraciones de pelo y ojos y piel más oscuras que los anteriores. La población del presente estudio es muy homogénea y oriunda del país estudiado y aporta datos inéditos con respecto al color del iris no publicados previamente.

Al igual que en estudios previos no se encuentran diferencias entre hombres y mujeres, en la edad media y la edad de presentación es similar.^{226,224,227} La edad media de presentación de nuestros pacientes fue de 62,79 años (DT 14,41), dentro del rango de diversos estudios que oscila entre 55 y 64 años. Los países con mayor edad de presentación fueron Suecia, países escandinavos y Reino Unido^{38,224,147} con una edad media de 64 años. Los de menor edad Canadá, Estados Unidos y Australia^{12,116,196} con 57 años y en Alemania y Estados Unidos^{225,227} con 58 años y aún menos en Australia con una edad media de 55 años (en la región del país donde más riesgo de melanoma cutáneo se observó), no encontrando ningún factor que explique relación con la menor edad de presentación en esta zona de Australia. Francia, al igual que el presente estudio, presenta una edad media de 62 años.²²⁸

En relación a datos previos de series españolas se encuentra una edad media ligeramente mayor a la publicada de 60,09 años. Sin embargo en estos estudios en la población española se encontró que no existía una diferencia significativa entre la edad de diagnóstico y la relación con los diversos factores pronósticos conocidos¹³⁶ a diferencia de estudios de Seddon o Virgili^{229,230} en los cuales la mayor edad y el género masculino podrían influir en la disminución de la supervivencia. Sin embargo, en el estudio de Caminal et al¹³⁷ se encuentra igualmente valor pronóstico a la mayor edad, pero por el contrario el género femenino presentó relación con una peor supervivencia.

En nuestra serie se presentaron 45% de los casos en OD y 55% de los casos en el OI, descripción a la inversa de las muestras españolas descritas por Graell en 2007¹³⁶, sin diferencias claras en la lateralidad, coincidiendo con las diferencias no significativas de otros estudios como el de Gallagher o Isager.^{196,226}

La localización principal de los melanomas en este estudio fue en coroides en 95,4% ligeramente mayor que el estudio de Graell 2007 en población española que

encuentra un 84,5%¹³⁶. En general los tumores se ubicaron en su mayoría posteriores al ecuador y el 33% presentaban su borde anterior entre ora serrata y ecuador, ligeramente menor que en otros estudios que encuentran alrededor de un 35%,²²⁷ siendo la excepción estudios como en de Schmittel et al que reporta un 41%,²²⁷ pero muy similar la presentación de los posteriores a ecuador sin afectación del cuerpo ciliar que son alrededor de un 87-95%.^{37,226} Sólo un 9,6% presentó una invasión de cuerpo ciliar, bastante más bajo a la de otras series como Frenkel et al que encuentran hasta un 17% de invasión de cuerpo ciliar al momento del diagnóstico.²³¹

El tamaño de los tumores en nuestra serie fue predominantemente mediano, con una distribución similar entre grandes y pequeños, que difiere en los extremos con la serie española de Graell et al que presenta una mayoría de tumores medianos, pero con predominio subsiguiente de los tamaños pequeños sobre los grandes, a pesar de no tener una diferencia significativa.¹³⁶

La longitud media del mayor diámetro tumoral en el presente estudio fue <10 mm, menor que la publicada en otros estudios de entre 11 mm y 14,9 mm, incluida la muestra española que aporta cifras de 11,9 mm.¹³⁶ en relación a otras muestras europeas se reportan en sus series descriptivas: Finlandia con 11,0 mm, Francia 12,8 mm, y Reino unido 14,9 mm.^{66,147,223,225-228}

La forma del tumor que se presenta con mayor frecuencia en nuestra serie es la nodular con un 76,4% de los casos seguido de champiñón con un 20,4% y difusos/planos con un 3,2%, similar a la reportada en la serie de Shields de más de 3000 casos con 75% de nodular, 19% champiñón y 6% de difusos/planos.²²³ Esta distribución es similar a la de los trabajos previamente citados, ya que el tamaño está relacionado con la forma del tumor, siendo los pequeños y medianos con más frecuencia nodulares.

En momento del diagnóstico se presentaron alrededor de un 4% de casos con extensión extraocular, proporción similar a la previamente publicada por diversos autores como Schmittel en Alemania²³² con un 3,7% o al 3% encontrado por Shields en USA.^{226,233} Pero existe una gran diferencia con la serie publicada por Isager en 2004 con un 13% de casos²²⁶ y por Coupland en 2008¹⁴⁷ con un 14,6%. En estas

últimas series se han examinado cuidadosamente y especialmente las diferentes vías posibles de diseminación extraocular (Vía de drenaje acuoso, arterias ciliares, venas vorticosas, nervios ciliares, nervio óptico y arterias ciliares cortas), tratando de encontrar una explicación a proporciones tan elevadas de diseminación extraocular en el momento de la enucleación/diagnóstico. La vía más común de extensión extraocular son los canales acuosos en tumores que afectan el cuerpo ciliar, encontrando poca diseminación a través de los canales esclerales, a diferencia de lo esperado por los investigadores.¹⁴⁷ La ruta de diseminación depende de la localización del tumor, y su tamaño, no teniendo influencia independiente estas características en el pronóstico de supervivencia de los pacientes.¹⁴⁷ Así mismo creemos que estas diferencias se relacionan con la exhaustividad de la búsqueda ya que estos estudios se basan en hallazgos histopatológicos que clínicamente pueden pasar inadvertidos aunque son importantes ya que empeoran el pronóstico vital del paciente. Hay que tener en cuenta también, que si los estudios son histopatológicos, se está estudiando una muestra de tumores grandes, que es en los que generalmente se realiza enucleación.

Respecto a la enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico sólo un 1,1% de los pacientes presentaron metástasis, datos inferiores a los presentados en otros estudios que oscilan entre el 3,3% y el 2% de los pacientes respectivamente^{11, 224,233} y sin embargo alto comparado con el 0% reportado por Eskelin en 2002 en Finlandia.⁶⁶

Tratamiento realizado

Tratamiento más utilizado fue la braquiterapia con un 45,8% de los casos, siendo inferior a casi 63% -70% de los casos reportados en otras series^{223,225,229,230,232} a excepción de la serie de Damato et al 2004²³⁴ similar a el presente estudio realizando un 48% de braquiterapia posiblemente por la amplia disponibilidad de tratamientos conservadores y diagnóstico precoz de los pacientes. Las diferencias en la aplicación de tratamientos conservadores puede que se deba a dos factores principalmente. El primero a que el tratamiento disponible en los primeros años de la Unidad de Tumores

para el melanoma fue la enucleación, siendo entonces el único utilizado y posteriormente la introducción de la braquiterapia cambió radicalmente los tratamientos utilizados aumentando exponencialmente su aplicación, como tratamiento conservador. En segundo lugar a que en la presente serie hay un gran número de casos en observación a diferencia de otras series. En la serie de Shields reporta un 6% y Eskelin un 7%, comparado con un 30% del presente estudio.^{66,223} Este cambio histórico que ha hecho que actualmente se traten más tumores pequeños y de forma conservadora (observación y braquiterapia) suponiendo una notable mejoría en cuanto al diagnóstico precoz y conservación del globo ocular.^{94,138,235}

La enucleación fue realizada en nuestro centro en 129 pacientes (23,7%). La clasificación de los tipos celulares que se utilizó fue la de Callender, con el protocolo propuesto por el Estudio COMS: Respecto al tipo celular un 42% de los casos fue de tipo mixto y 26% de tipo epitelioide fusiforme respectivamente; la relación del tipo celular es similar a la serie publicada por el COMS en 1998 en las cuales el predominio celular es mixto, pero difiere completamente de otros estudios que utilizan otro tipo de protocolos en la clasificación histopatológica.^{82,159,226,236}

Tipo Celular

El tipo celular se considera también un factor pronóstico. Se ha relacionado el tipo celular fusiforme como de mejor pronóstico y el tipo epitelioide con una mayor capacidad para el desarrollo de metástasis; siendo considerados los tumores de tipo mixto con un pronóstico intermedio¹, algunos autores han descrito como tipo celular, en relación a los factores pronósticos, el necrótico. Este tipo de celularidad se ha aceptado como una característica tumoral que se encuentra dirigida por proceso de apoptosis y alto crecimiento tumoral²³⁷ y por tanto en este estudio no ha sido considerado dentro de la clasificación como tipo celular. (Tabla 24)

Tabla 24.- Comparación de estudios en relación a los tipos celulares de melanoma de úvea

	Fusiforme	Mixto	Epiteliode
Nuestra serie 2011	31%	42%	26%
Isager 2004 ²³⁶	45%	37%	15%
Mäikitie 1999 ¹⁵⁹	64%	31%	7%
COMS N° 6 ⁸²	9%	86%	15%

Seguimiento medio de los pacientes

El seguimiento medio de la muestra es de 5 años y medio, con un máximo de 15 años, lo que nos permite comparar los resultados del seguimiento mínimo admitido científicamente para el melanoma que son 5 años. Este seguimiento es imprescindible para dar validez sobre todo al análisis de supervivencia y a los resultados del estudio y de la variable objeto del presente estudio, el color del iris como factor pronóstico. Tanto el tamaño como el seguimiento de esta muestra de pacientes es de los mayores publicados hasta la fecha en nuestro país.¹³⁶

4.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESPECIFICA

Durante el período de seguimiento la mortalidad global fue de un 18,93% y de esta sólo un 9% a causa de metástasis de melanoma uveal. La mortalidad específica por melanoma fue del 11% a los 5 años y del 15,6% a los 10 años, bastante menor a la presentada estudios de otros países con similar seguimiento.^{226,227,228} Estos datos son similares a los previamente publicados por este mismo grupo de estudio con una descripción de 500 pacientes en el que se encuentra una disminución en la mortalidad específica y un aumento de la supervivencia¹³⁸, comparada con la mayoría de los estudios previamente publicados, solamente comparables a los de Frenkel et al²³¹ donde la mortalidad es del 11,4 y del 17% a los 5 y 10 años respectivamente. Estos datos contrastan con las mortalidades descritas en series de Estados Unidos del 20% a los 5 años³⁵ o de países europeos nórdicos, del 30% a los 5 años.²³⁰ Aunque el origen de estas diferencias no está claro, se ha sugerido que pueden ser debidas a factores raciales y genéticos.

5. DISTRIBUCIÓN DEL COLOR DE IRIS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA DE ÚVEA Y COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL.

La distribución de colores de iris en nuestra población con diagnóstico de melanoma de úvea fue principalmente el verde-avellana seguido de color marrón, presentando una gran mayoría de iris oscuros sobre un 19% de iris claros (azul-gris), distribución inversa a la mayoría de estudios de pacientes con melanoma, en los cuales la mayoría de colores en los iris eran claros (tabla 24). La distribución de los colores de iris en la población general y en la población con diagnóstico de melanoma en el presente estudio podemos considerarla como similar. En los pacientes con melanoma hay una mayor frecuencia del color verde-avellana pero en menor proporción que en la población general, aumenta la frecuencia de presentación del color marrón en relación a la población general y se mantienen similares ambas frecuencias para el color azul-gris.

La distribución de los colores de iris en diversas poblaciones de pacientes con melanoma en estudios comparables encontramos resultados claramente inversos en cuanto a la distribución del color de iris, siendo nuestra población la única que presenta una alta incidencia de colores intermedios y oscuros.(tabla 25)

Tabla 25.- Distribución del color de iris en la población con melanoma

	Azul-Gris	Verde-Avellana	Marrón
Presente Estudio 2015(CI)	19,6%	42,3%	38,1%
Rootman/Gallagher 1984-Canada ²⁵	65%	19%	16%
Gallagher 1985 Canada ¹⁹⁶	66%	18%	15%
Holly 1990-USA ⁵¹	45%	38%	17%
Seddon 1990-USA ³⁰	47%	28%	25%
Van Hees 1994 Canada ²¹³	78%	-	22% -
Pane A 2000-Australia ⁴³	42%	37%	21%
Guenel 2001-Francia ¹⁹⁸	56%	22%	22%
Desjardins 2006- Francia ²²⁸	53%	14%	32%

La odds ratio del presente estudio es mayor para el color marrón, seguido del color verde-avellana indicando una mayor probabilidad o riesgo relativo de desarrollar melanoma en los colores oscuros que en los claros con diferencias significativas para el color marrón (Tabla 15). Comparando los resultados con otras odds ratio publicadas encontramos hasta 3 veces más de riesgo de desarrollar melanoma de úvea en los colores azul-gris que en los colores oscuros^{25,27,30,43,51,196,198,238} a excepción de Van Hees que no encontraron ningún predominio probable relacionado con el color de iris.²¹³ Es decir, resultados opuestos a los encontrados en este estudio.

Gallagher et al ¹⁹⁶ utilizando una clasificación de color de iris igual a la usada en el presente estudio encontró hasta 3 veces más de riesgo de desarrollar melanoma de úvea en los colores azul-gris en comparación a los marrones (OR 3:00).

Holly et al ⁵¹ Encuentra un riesgo relativo de desarrollar melanoma hasta dos veces y media mayor en los colores intermedios, seguidos del color azul. Una de las mayores debilidades de este estudio es una clasificación débil y sesgada, porque se engloban colores claros dentro de los intermedios, aumentado así el riesgo en los colores intermedios que de otra manera sería totalmente en los claros.

Seddon et al (USA)³⁰ reporta una fuerte evidencia del que el color de iris claro se comporta como un factor de riesgo relativo e independiente para el desarrollo del melanoma de úvea.

Guenel et al (Francia) ¹⁹⁸ concluyeron que el color de iris claro (azul-gris) tenía un riesgo relativo hasta 3 veces mayor que los intermedios y oscuros de desarrollar melanoma de úvea.

Pane et al ⁴³ (Australia) describieron 125 casos, con las mismas categorías similares a las utilizadas en nuestro estudio, encontrando un riesgo relativo menor de desarrollar melanoma de úvea menor en los colores oscuros (0.89). La mayor desventaja a la hora de hacer comparaciones con nuestros datos es que 62 pacientes presentaron melanoma de conjuntiva o iris, lo cual hace que la población patológica estudiada no sea completamente similar.

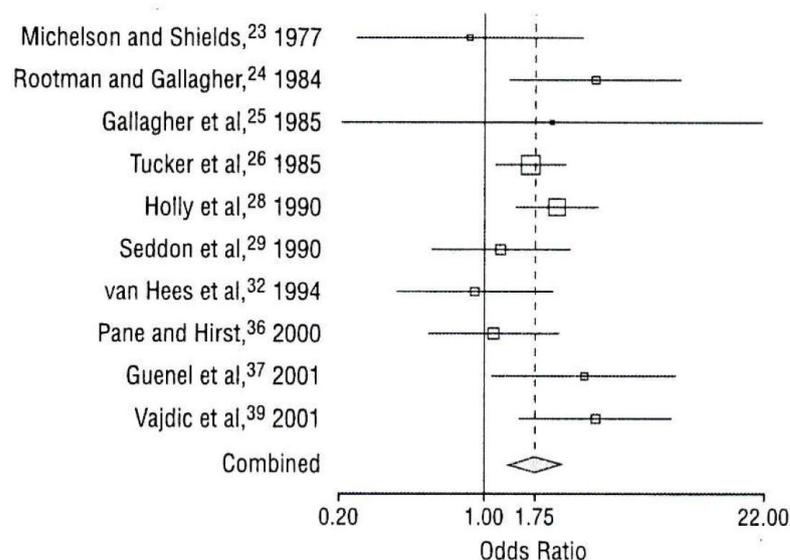
Tucker et al²³⁸ estudiaron 497 casos de personas blancas (Norte América) encontrando un riesgo mayor de desarrollar melanoma en las personas con iris azules, seguidos por los de colores intermedios (destacando que dentro de esta categoría de intermedios incluyeron los grises, verde-avellana y verdes), el riesgo de los colores marrones era significativamente menor.

Weis et al ²³⁹ en 2006 realizaron un metanálisis de 1732 casos en el que encontraron odds ratio de 1,75 , que obtuvo como conclusión que los colores azul-gris

son un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo del melanoma de úvea. (Tabla 26).

Vajdic et al ²⁷ estudió 290 pacientes con 5 categorías de color de iris y una fuerte asociación del riesgo de desarrollar melanoma tanto asociado o no con otras características pigmentarias (piel, color de cabello) para los colores azul, gris y avellana, quedando categorías como marrón , verde (oliva) como las de menor riesgo. Es importante destacar que las categorías son mas y no describen cuales son las características que utilizan en los colores intermedios, como el verde y avellana, siendo esta una de sus principales debilidades al momento de poder comparar.

Tabla 26.- Meta análisis de odds ratio en relación al color de iris como factor de riesgo de desarrollo de melanoma de úvea



Tomado de Weis E, Shah C, Iajous M, Shields J and Shields C.
Arch Ophthalmol 2006²³⁹

Seddon et al 1990 ¹² encontraron que pacientes con ambos ascendientes del sur de Europa o mediterráneos tenían un riesgo significativamente menor de desarrollar melanoma que los nacidos en otras partes del mundo, con el resultado de un riesgo mayor en pacientes con ascendientes o residentes de las latitudes más

nórdicas (península escandinávica o países Bálticos) con un riesgo relativo (Odds ratio) de 6,5 (95% 1,9-22,4), comparado con pacientes de herencia céltica o del sur de Europa, resultando ser un factor altamente significativo para el riesgo de desarrollar melanoma. Estos resultados han sido corroborados en un estudio de Yonekawa et al.⁴⁴ Virgili 2007 también reporta mayor incidencia de melanoma en los países nórdicos, con una tendencia a disminuir la incidencia hacia el sur, explicada probablemente por la falta de pigmentación de los nórdicos (en piel, cabello y ojos).³⁷

Hasta el momento todos los estudios publicados a excepción de Van Hess et al.²¹³ han encontrado una fuerte evidencia del color de iris como factor de riesgo independiente de desarrollar melanoma de úvea en los colores clasificados como claros, aunado a los estudios que los comparan con las latitudes, ya que la población de estos países es predominantemente de piel y ojos claros.

Los datos de este estudio son inéditos en la literatura, siendo la primera vez que se reporta un riesgo relativo de desarrollar melanoma en los colores marrones mayor que en los colores más claros.

6. ANALISIS DEL COLOR DE IRIS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES CON MELANOMA COMPARÁNDOLO CON FACTORES PRONOSTICOS

Los resultados del análisis de color de iris como factor pronóstico, ajustado por el resto de factores pronósticos conocidos, muestra el color azul-gris como predictor de mortalidad independiente, especialmente de mortalidad específica por melanoma. La probabilidad de supervivencia específica de los pacientes muestra que los colores oscuros (marrón y verde-avellana) presentan una supervivencia mayor, sin diferencias entre ellas, pero con una diferencia significativa en relación a la de los pacientes de color azul-gris. (Tabla 19 y gráficos 10/11) Se demuestra entonces la relación del color de iris como factor independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma siendo el color claro el de peor pronóstico en la supervivencia.

Como se comentó en el punto anterior existen muchos estudios que demuestran que el color de iris es un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma, pero sólo dos estudios en donde se estudia el color de iris como factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con melanoma de úvea.^{28,240}

El primer estudio fue realizado en 1999 por Regan et al ²⁸ en USA con un total de pacientes con registro de color de iris de 1162, evaluados en 5 categorías (azul, gris, verde, avellana, verde y marrón). En este estudio la población se distribuye en 48% azul o gris, verde o avellana 30% y marrón en un 23%, con una distribución inversa a la población de este estudio. Los autores concluyen que el color de iris gris o azul incrementa el riesgo de muerte específica (metástasis) por melanoma de úvea independientemente de otros factores, seguido del riesgo en verde y avellana y por último el marrón. El color de iris no se relaciona con otros factores pronóstico como actividad, tamaño, extensión extraocular o sistémica, sólo parecen sugerir una asociación de colores de iris claros con tumores altamente pigmentados, que se pretende explicar por la menor protección de los iris claros a los rayos UV, pero aún

esta teoría sigue sin explicar cómo el color de iris puede influir en el riesgo de desarrollar metástasis por melanoma, únicamente parece sustentar la teoría de factor de riesgo de desarrollo del melanoma. Actualmente no tenemos explicación para este hallazgo.

En 2014 se ha publicado otro estudio relacionando el color de iris Schmidt-Pokrzywniak et al ²⁴⁰ analizando 459 casos de pacientes diagnosticados de melanoma en Alemania. La clasificación del color de iris se realizó vía telefónica (de acuerdo a las repuestas de los propios pacientes) y se recogió en 6 categorías: azul, gris, verde, avellana, marrón y negro y posteriormente el investigador para facilitar el estudio los dividió en claros y oscuros. El color de iris fue estudiado de manera independiente como factor pronóstico y relacionado con otros factores como edad, invasión a cuerpo ciliar, tamaño, sexo y maternidad. La media de seguimiento de esta cohorte fue de 58 meses (casi 5 años), con 83% de tasa de mortalidad específica por melanoma, 11 % por otras causas y 5% desconocida. Se concluye de este estudio que los colores claros tienen 2-3 veces más riesgo de fallecimiento específico por melanoma que los oscuros y la tasa de mortalidad ajustada a 5 años fue mayor en colores claros (14,6%) que en colores oscuros (7,2%). Al igual que en el estudio de Regan et al ²⁸ vuelve a cobrar fuerza la teoría del desarrollo de melanoma en los colores claros por la exposición a los rayos UV pero se mantiene sin explicación como esto podría afectar a la diseminación metastásica de los tumores en los colores de iris claros. Entre las debilidades de este estudio encontramos la poca fiabilidad en la clasificación en primer lugar por la clasificación propia de cada paciente de su color de iris y posteriormente la integración de estos colores en dos categorías no definidas claramente, así mismo se reconoce que pudieran estar incluidos dentro del grupo de melanomas pacientes con patología benigna (nevus), lo cual sesgaría la supervivencia de los pacientes entre otros datos. Dentro de su fortaleza más interesante es que el seguimiento de los pacientes es prácticamente del 100%, sin pérdidas.

Aunque estos dos únicos estudios muestran el color claro del iris como factor pronóstico lo hacen en poblaciones mayoritariamente definidas con ojos claros a diferencia del presente estudio, donde el color azul gris cobra un mayor importancia al demostrar su valor pronóstico negativo dentro de una población mayoritariamente de

ojos verde avellana y marrones. Además es muy importante destacar el mayor número de casos analizados en este estudio y con un seguimiento significativo lo que da potencia a los datos estudiados para establecer de manera categórica las conclusiones de las hipótesis planteadas.

CONCLUSIONES

1. El sistema de clasificación del color del iris propuesto, ha demostrado ser válido, fiable y sencillo para utilización en la práctica clínica e investigadora habitual
2. El perfil de color de iris en la muestra de población española analizada presenta una mayor proporción de iris "marrón-negro" y "verde-avellana" que otras series publicadas.
3. Los melanomas de úvea de la población española presentan una distribución de colores de iris diferente de las anteriormente publicadas, con un predominio del color verde-avellana seguido del color marrón-negro y una proporción notablemente inferior de melanomas en ojos con iris azul-gris.
4. Los resultados de la comparación de la distribución del color del iris en población general y pacientes con diagnóstico con melanoma de úvea, sugieren que el color de iris marrón, sería el de mayor riesgo para desarrollar melanoma de úvea en nuestra población.
5. El color de iris azul-gris es un factor pronóstico independiente de mortalidad general y específica por melanoma de úvea en la cohorte de pacientes analizada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Singh A, Bergman L and Seregard S. Uveal melanoma: Epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:75-84.
- 2.- Singh AD, Bergman L, Seregard S, Uveal Malignant melanoma: epidemiologic aspects. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;198-204.
- 3.- Ludwing M, Garden A, Williams M and Gombos D. Management of uveal melanoma. In: Esmali B. *MD Anderson Solid Tumors Oncology Series: Ophthalmic Oncology*. Springer. 2011;201-215.
- 4.- Isager P, Osterlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J and Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:223-32.
- 5.- Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Négrier S, Grange JD. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;6:1-7.
- 6.- Foulds W, Damato B and Burton R. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. *Eye* 1987;1:676-9.
- 7.- Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA and Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. A meta-analysis of 5 years mortality rates following enucleation, 1996 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110:245-50.
- 8.- Diener-West M, Earle J, Fine S et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: III. Initial mortality findings COMS N° 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969-82.
- 9.- The 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.
- 10.-Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4651-9.
- 11.- Singh AD, Damato B, Howard P, Harbour JW. Uveal melanoma:genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:85-97.
- 12.- Seddon J, Gragoudas E, Glynn R, Egan K, Albert D and Blitzer P. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1274-80.
- 13.- Damato B, Coupland S. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye* 2009;23:2152-60.
- 14.-Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol*. 1996 ;114:107-8.

15.-Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J. 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.

16.- Singh A, Rennie I, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman McLean hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 962-7.

17.- Nicolas C, Robman L, Tikellis G, Dimitrov P, Dowrick A, Guymer R, McCarty C. Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31:465-9.

18.- Mitchell P, Smith W, Wang J. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. *Ophthalmology* 105;8:1359-63.

19.- Frank R, Puklin J, Stock C, Canter L. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98:109-15.

20.- Saornil MA. Iris colour and uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004 ;39:448-52.

21.- Younan C, Mitchell P, Cumming RG, Rochtchina E, Wang JJ. Iris color and incident cataract and cataract surgery: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2002;134:273-4.

22.- Hammond B, Nanez J, Fair C and Snodderly M. Iris color and age-related changes in lens optical lens. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000;20:381-6.

23.- Cumming RG, Mitchell P and Lim R. Iris color and cataract: The blue mountain eye study. *Am J Ophthalmol* 2000;130:237-8.

24.- Kliman G, Augsburger J and Shields J. Association between iris color and iris melanocytic lesions. *Am J Ophthalmol* 1985;100:547-8.

25.- Rootman J, Gallagher R. Color as a risk in iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:358-61.

26.- Dermici H, Shields C, Shields J, Eagle R, and Honovar S. Diffuse iris melanoma A report of 25 cases. *Ophthalmology* 2002;109:1553-60.

27.- Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2001;9:906-12.

28.-Regan S, Judge HE, Gragoudas ES, Egan KM. Iris color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:811-4.

29.- Frudakis T, Thomas M, Gaskin Z, Venkateswarlu K, Suresh K, Ginjupalli S et al. Sequences associated with human iris pigmentation. *Genetics* 2003;165:2071-83.

30.- Seddon J, Sahagian C, Glynn R, Sperduto R, Gragoudas E. Evaluation of an iris color classification system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1592-8.

31.- Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol* 1997;41 Suppl 2:S129-38.

32.- Melgosa M, Rivas M, Gómez L, Hita E. Towards a colorimetric characterization of the human iris. *Ophthal Physiol Opt* 2000;20:252-60.

33.-Egan K, Seddon J, Glynn R, Gragoudas E and Albert D. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988;32:239-51.

34.- Singh AD, Turel ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology* 2011;118:1881-85

35.- Leyvraz S and Keilholz U. Ocular melanoma: What's new. *Curr Opin Oncol* 2012;24:162-9.

36.- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E. EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 ;114:2309-15.

37. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Lundell G, Ringborg U. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2579-83.

38.- Saornil Alvarez MA, Garcia-Alvarez C, Sarasa Corral JL. Histopatología de los tumores intraoculares. En: Armada F, Fonseca A, Encinas JL et al. *Patología y Cirugía de la macula*. Edita: Sociedad Española de Oftalmología. Madrid 2010.pp 561-570.

39.- Singh A, Topham A. Incidence of uveal melanoma in United States:1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110:962-65.

40.- Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:517-25.

41.- Singh A and Borden E. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18: 143-50.

42.- Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2001;11:255-63.

43.- Singh A and Kivelä. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:129-42.

44.-Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Lundell G, Ringborg U and Ragnarsson-Olding B. Incidence of Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;43:2579-2583.

45.- Augsburger J and Gamel J. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990;66:1596-0.

46.- Bergman L, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B and seregard s. Uveal melanoma: a study on incidence of additional cancers in the Swedish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:72-7.

47.-Broadway D, Lang S, Harper J, Madanat F, Pritchard J, Tarawneh M, Taylor D. Congenital malignant melanoma of the eye. *Cancer*. 1991 ;67:2642-52

48.-Gíslason I, Magnússon B, Tulinius H. Malignant melanoma of the uvea in Iceland 1955-1979. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985 ; 63(4):389-94

49.- Hu D, Yu G, McCormick S, Schneider S and Finger P. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol* 2005;140:612-8.

50.- Pane A, Hirst L. Ultraviolet light exposure as a risk factor for ocular melanoma in Queensland, Australia. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:159-67.

51.- Yonekawa Y and Kim I. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:1169-84.

52.- Li W, judge H, Gragoudas E, Seddon J, Egan K. Patterns of tumor initiation in choroidal melanoma. *Cancer Res* 2000;60:3757-60.

53.- Singh A, Rennie I, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 2004;49:491-28.

54.- Moy C. Evidence for the role of sunlight exposure in the etiology melanoma. *Arch Ophthalmol* 2001;119:430-1.

55.- Mc Donell J M, Carpenter J D, Jacobs P, Wan W L, et al. Conjunctival Melanotic lesions in children. *Ophthalmology* 1989;96:986-993.

56.-McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol* 2004;39:343-50.

57.-Tóth-Molnár E, Hammer H, Oláh J. Cutaneous dysplastic naevi in uveal melanoma patients: markers for prognosis. *Melanoma Res* 2000;10:36-9.

58.- Holly E, Aston D, Char D, Kristiansern C and Ahn D. Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer research* 1990;50:5773-7.

59.- Smith JH, Padnick-Silver L, Newlin A, Rhodes K, Rubinstein WS. Genetic study of familial uveal melanoma: association of uveal and cutaneous melanoma with cutaneous and ocular nevi. *Ophthalmology*. 2007 ;114:774-9.

60.- Jay M and McCartney AC. Familial malignant melanoma of the uvea an P53: A Victorian detective story. *Surv Ophthalmol* 1993;37:457-62.

61.- Canning CR and Hungerford J. Familiar uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:241-3.

62.- Singh A, Damato B, Howard P and Harobur W. Uveal melanoma: Genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:85-97.

63.-Shammas HF, Watzke RC. Bilateral choroidal melanomas. Case report and incidence. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:617-23.

64.-Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. The relationship of congenital ocular melanocytosis and neurofibromatosis in uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1967; 77:331-6.

65.-López-Caballero C, Saornil-Alvarez MA, Blanco-Mateos G, Frutos-Baraja JM, López-Lara F, González-Sansegundo C. Choroidal melanoma in ocular melanosis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:99-102.

66.- Seregard S. Posterior uveal melanoma. The Swedish perspective. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:315-29.

67.- Carreño E, Saornil MA, García-Alvarez C, López-Lara F, Frutos-Barajas JM and Almaraz A. Prevalence of ocular and oculodermal melanocytosis in Spanish population with uveal melanoma. *Eye* 2012;26:159-62.

68.- Hearle N, Damato B, Humphreys J, Wixey J, Green H et al. Contribution of germline mutations in BRCA2, P16, P14 and P15 to uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:458-62.

69.-Friedman SM, Margo CE. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1. *Arch Ophthalmol* 1998;116:694-5.

70.-Rehany U, Rumelt S. Iridocorneal melanoma associated with type 1 neurofibromatosis: A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1999;106:614-8.

71. - Singh A, Wang M, donoso L, Shields C, De potter P and Shields J. Genetics aspects of uveal melanoma: a brief review. *Semin Oncol* 1996;23:768-72.

72. - Mc Lean.I.W. Tumors of the eye and ocular adnexa. Armed Forces Institute of Pathology 1994. Washington, D.C. Bethesda.

73. - Damato B. Time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom. *Eye* 2001;15:155-8.

74. - Eskelin S and Kivelä t. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 2002;86:333-8.

75.- Simpson ER. Ciliary body melanoma: a special challenge. *Can J Ophthalmol*. 2004; 39:365-71

76. - Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clinical and experimental. Ophthalmology* 2004;32:639-47.

77. - Zografos L. Uveal malignant melanoma: Clinical features In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;205-211.

78. - 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 15; 101:325-31.

79.- Margo CE. The Collaborative ocular melanoma Study: an overview. *Cancer control: Journal of the Moffit Cancer Center* 2004;11:304-309.

80.- Damato B, Coupland S and Hiscott P. Classification of uveal tumors In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;181-184.

81.- Kujala E, Kivelä T. Tumor, node, metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma evaluation of the 6th edition and future directions. *Ophthalmology* 2005;112:1135-44.

82.- Kivelä T, Kujala E. Prognostication in eye cancer: the latest tumor, node, metastasis classification and beyond. *Eye* 2013;27:243-52.

83. - Bakri S, Sculley and Singh A. Diagnostic techniques In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;175-180.

84.-Sahel JA, Albert DM. Intraocular melanomas. *Cancer Treat Res* 1993;65:161-99.

85.- Ferry A. Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea. A clinicopathologic analysis of 100 cases with ophthalmoscopically visible lesions. *Arch Ophthalmol* 1964;72:463-9.

86. - Shields J, Shields C, Donoso L. Diagnosis and management of intraocular tumors. St Louis: CV Mosby 1983:75-254.

87.- Char D. Uveal malignant melanoma: differential diagnosis In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. Clinical Ophthalmic Oncology. Saunders. Philadelphia. 2007;212-218

88.-COMS report no. 1. No authors listed Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. Arch Ophthalmol 1990;108:1268-73.

89.- COMS report Nº 6. Collaborative ocular melanoma study group. No authors listed Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study. Am J Ophthalmol 1998;125:745-66.

90.- Damato B. Management of patients with uveal melanoma In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. Clinical Ophthalmic Oncology. Saunders. Philadelphia. 2007;226-231.

91.- Bove R, Devron BA and Char H. Nondiagnosed uveal melanomas. Ophthalmology 2004;3:554-7.

92.-Scott IU, Murray TG, Hughes JR. Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1998;116:897-9.

93.- Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. Br J Ophthalmol 1995;79:237-45.

94.- Trichopoulos N and Damato B. Examination techniques In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. Clinical Ophthalmic Oncology. Saunders. Philadelphia. 2007;171-174.

95.-Augsburger JJ, Peyster RG, Markoe AM, Guillet EG, Shields JA, Haskin ME. Computed tomography of posterior uveal melanomas. Arch Ophthalmol 1987;105:1512-6.

96.-De Potter P, Flanders AE, Shields CL, Shields JA. Magnetic resonance imaging of orbital tumors. Int Ophthalmol Clin 1993;33:163-73.

97.-Bond JB, Haik BG, Taveras JL, Francis BA, Numaguchi Y, Mihara F, Gupta KL. Magnetic resonance imaging of orbital lymphangioma with and without gadolinium contrast enhancement. Ophthalmology 1992;99:1318-24.

98.- Shields CL, Ganguly A, Materin MA, Teixeira L, Mashayekhi A, Swanson LA, Marr BP, Shields JA. Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases. Trans Am Ophthalmol Soc 2007;105:43-52.

99.- Shields CL, Materin MA, Teixeira L, Mashayekhi A, Ganguly A, Shields JA. Small choroidal melanoma with chromosome 3 monosomy on fine-needle aspiration biopsy. *Ophthalmology* 2007;114:1919-24.

100.- Shields C. The hunt for secrets of uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:877-80.

101.- García Alvarez, Ciro. Estudio de la observación como alternativa terapéutica en el melanoma de coroides. Tesis doctoral 2013. Universidad de Valladolid.

102.- Mahajan a, Crum A, Johnson M and Materin M. Ocular neoplastic disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32:28-37.

103.- Duke-Elder S, Perkins ES. Diseases of the uveal tract. In : Duke-Elder S. Ed. *System of Ophthalmology*. Vol 9. St. Louis: CV. Mosby, 1996:841-916.

104.- Morgan G. The history and natural history of malignant melanoma of the uvea. *Trans Ophthalmol Soc* 1973;93:70-78.

105.-Davidorf F, Lang J. The natural history of malignant melanoma of the choroid. Small vs.large tumors. *Trans Am Acad Ophthalmol* 197;79:310-20.

106.- García-Alvarez C, Muiños Y, Saornil MA, Almaraz A, López-Lara F, Frutos JM, Muñoz MF. Ocular retention in patients with uveal melanoma managed by a multimodality approach. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:145-50.

107.- Hungerford JL. Management of ocular melanoma. *Br Med Bull* 1995;51:694-716.

108.- Hykin, P. G., McCartney, A. C., Plowman, P. N. & Hungerford, J.L. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol* 1990;74:36-9.

109.- Seregard S, Damato B and Pe'er J. Uveal malignant melanoma: Management options: brachytherapy. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;241-47

110.- The American brachytherapy Society. Ophthalmic Oncology Task force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13:1-14

111.- Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002;109:225-34.

112. - Journée de Kover H, Midena E and Singh A. Infrared thermotherapy: from laboratory to clinic. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:99-110.

113.- Journée-de korver H, Schalijs-Delfos N and Inmhof S. Uveal malignant melanoma: management options: thermotherapy. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;232-40.

114.- Gragoudas E and Lane A. Uveal melanoma: Proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:11-118.

115.- García-Arumi J, Sarasols L, Martínez V and Corcostegui B. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. *Retina* 2011;21:445-52.

116.- Damato B, Groenewald C, MCGalliard J and Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:213-8.

117.- Damato B. Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012; 49:66-80.

118.- Damato B: Uveal melanoma: Resection techniques. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:119-28.

119.- Damato B and Groenewald C. Uveal malignant melanoma: management options- resection techniques. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;259-66

120.- Langmann, G., Pendl, G., Klaus-Müllner, Papaefthymiou, G. & Guss, H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg* 2000;93 S3:184-8.

121.- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Green DL, Hawkins BS, Hayman J, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Thoma J.. Screening for metastasis from choroidal melanoma: Experience of the Collaborative Ocular Melanoma Study. Report No 23. *Am J Clin Oncol* 2004;22:2438-44.

122.- Callejo SA, Antecká E, Blanco PL, Edelstein C, Burnier MN Jr. Identification of circulating malignant cells and its correlation with prognostic factors and treatment in uveal melanoma. A prospective longitudinal study. *Eye* 2007;21:752-9.

123. – The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119:670-6.

124.- Rietschel P, Panageas K, Hanlon C, Abramsom D, Chapman P. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;31:8076-80.

125.- Gombos D, Van Quill K, Uusitalo M and O'Brien J. Geographic disparities in diagnostic screening for metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2004;111:2254-8.

126.- Freton A, Chin K, Rau R, Tena L, Kivelä Tand Finger P. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second monocular primaries in 333 patients. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:236-43.

127.- 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; 36:189-94.

128.- Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, Mackay M; chopra M et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol* 2013;97:159-63.

129.- Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton lecture. *Eye* 2012;26:1157-72.

130.- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003;3:453-8.

131.- Mariani P, Servois V, Piperno-NeumannS. Therapeutic options in metastatic uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012;49:166-81.

132.- Singh A, Bray J and Borden E. Uveal malignant melanoma: metastasis In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;283-88.

133.- Augsburger J, Corrêa Z and Trochopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival. *Am J Ophthalmol* 2011,152:5-9.

134.- Kim I, Lane A, Gragoudas E. Survival patients with presymptomatic diagnosis of metastatic uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2010;128:871-5.

135.- Paul E, Parnell B , Franker M Prognosis of malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962 2:388-402.

136.- Davies W Malignant melanoma of the choroid and ciliary body. A clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol* 1963 55:541-46.

137.- Ravio I. Uveal melanoma in Finland. *Acta Ophthalmol* 1977;133:1-64.

138.- Watson P. Foreword to symposium on malignant melanomas of uvea. *Trans Ophthalmol Soc* 1977;97:357.

139 .- Zimmerman L, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979;87:741-60.

140.- Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943--1952. *Acta Ophthalmol* 1982;60:161-82.

141. – The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report No 4. *Arch Ophthalmol* 1997;115:886-93.

142. - The 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 No28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-93.

143.- The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 2004;138:936-51.

144.- Graell X, Caminal J, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pujol O, Roca g and Arruga J. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007;82:343-8.

145.- Caminal J, Ribes J, Clèries R, Ibáñez N, Arias L, Piulats J et al. Relative survival of patients with uveal melanoma managed in a singled center. *Melanoma Res* 2012;22:271-7.

146.- Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88:433-8.

147.- Dorval T, Dendale R, Desjardins. Ocular melanoma. *Rev Prat* 2004;54:2093-101.

148.- Folberg R and Pe'er J. Uveal malignant melanoma: prognostic factors. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;272-276

149.- Zimmerman LE. Metastatic disease from uveal melanomas. A review of current concepts with comments concerning future research and prevention. *Trans Ophthalmol Soc* 1980 ;100:34-54.

150.- McLean IW, Ainsbinder DJ, Gamel JW, McCurdy JB. Choroidal-ciliary body melanoma. A multivariate survival analysis of tumor location. *Ophthalmology* 1995;102:1060-4.

151.- 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.

152.- Kodjikian L, Grange J, Baldo S, Baillif S, Garweg J and Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:985-93.

153.- Affeldt JC, Minckler DS, Azen SP, Yeh L. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1975-9.

154.- Seddon J, Albert D, Lavin P, Robinson N. A prognostic factor study of disease free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1894-99.

155.- Coupland S, Campbell I and Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma. *Ophthalmol* 2008;115:1778-85.

156.- Shammash HF, Blodi FC. Orbital extension of Choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2002-5.

157.- 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.

158.- McLean I, Zimmerman L, Evans R. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 1978;86:557-64.

159.- McLean I, Keefe K, Burnier M. Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size. *Ophthalmol* 1997;104:777-80.

160.- Gamel JW, Gleason J, Williams H, Greenberg R. Reproducibility of nucleolar measurements in human intraocular melanoma cells on standard histologic microslides. *Anal Quant Cytol Histol*. 1985;7:174-7.

161.- McCurdy J, Gamel J, McLean I. A simple, efficient, and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H & E slides. *Pathol Res Pract*. 1991;187:1025-7.

162.- Al-Jamal R, Mäkitie T and Kivelä T. Nucleolar diameter in microvascular factors as independent predictors of mortality from malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2381-89.

163.- Kivelä T. Uveal malignant melanoma: Histopathologic features. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;219-225.

164.- Whelchel JC, Farah SE, McLean IW, Burnier MN. Immunohistochemistry of infiltrating lymphocytes in uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2603-6.

165.- De la Cruz PO Jr, Specht CS, McLean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990;65:112-5.

166.- Durie FH, Campbell AM, Lee WR, Damato BE. Analysis of lymphocytic infiltration in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2106-10.

167.- Folberg R, Pe'er J, Gruman LM, Woolson RF, Jeng G, Montague PR, Moninger TO, Yi H, Moore KC. 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.

168.- Folberg R, Chen X, Boldt HC, Pe'er J, Brown CK, Woolson RF, Maniotis AJ. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology* 2001;108:996-1001.

169.- Kivelä T, Mäkitie T, Al-Jamal R and Toivonen P. Microvascular loops and networks in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004;39:409-21.

170.- Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A and Kivelä T. microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:359-67.

171.- Damato B. Legacy of collaborative ocular melanoma study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:966-8.

172.- 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.

173.- Lin A, Maniotis A, Valyi K, Majumdar D, Setty S, Kadkol S et al. Distinguishing fibrovascular septa from vasculogenic mimicry patterns. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:884-892.

174.- Materin MA, Faries M, Kluger HM. Molecular alternations in uveal melanoma. *Curr Probl Cancer* 2011;35:211-24.

175.- Prescher G, Bornfel N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel K, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347:1222-5.

176.- Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br J Cancer* 2010;103:285-90.

177.- Landreville S, Agapova O and Harbour W. Emerging insights into molecular pathogenesis of uveal melanoma. *Fut Oncol* 2008;4:629-36.

178.- Damato B, Eleuteri A, Taktak A, Coupland S. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30:285-95.

179.- Kilic E; Naus N, Gils W, Klaver C, Van Til M, Verbiest M et al. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2253-57.

180.- Harbour J. Eye cancer: unique insights into oncogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1736-45.

181.- Harbour J Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma. *Am J ophthalmol* 2009;148:823-9

182.- Crosby M, Yang H, Gao W, Zhang L and Grossniklaus H. Serum vascular endothelial growth factor levels correlate with number and location of micrometastases in a murine model of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2011;95:112-7.

183.- Filali M, Missotten GS, Maat W et al. Regulation of VEGF-A in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2329-37.

184.- Franco R, Botti G, Mascolo M et al. CXCR4-CXCL12 and VEGF correlate to uveal melanoma progression. *Front Biosci* 2010;2:13-21.

185.- Beutel J, Wegner J, Wegner R et al. Possible implication of MCAM expression in metastasis and non-metastatic of primary uveal melanoma patients. *Curr Eye Res* 2009;34:1004-9.

186.- Ericsson C, Seregard S, Bartolazzi A, Levitskaya E, Ferrone S, Kiessling R, Larsson O. Association of HLA class I and class II antigen expression and mortality in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2153-6.

187.- Hurks HM, Metzelaar-Blok JA, Mulder A, Claas FH, Jager MJ. High frequency of allele-specific down-regulation of HLA class I expression in uveal melanoma cell lines. *Int J Cancer* 2000;85:697-702.

188.- 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.

189.- Moy C, De jong P. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review study. *Surv Ophthalmol* 1996;41:1097-1104.

190.- Figueiredo A, Caissie A, Callejo S, McLean I, Gold P and Burnier M. Cyclooxygenase-2 expression in uveal melanoma: novel classification of mixed-cell-type tumours. *Can J Ophthalmol* 2003;38:352-6.

191.- Sarna T. Properties and function of the ocular melanin-A photobiophysical view. *J Photochem Photobiol B* 1992;12:215-258.

192.- Prota G, Hu D, Vincenzi M, McCormick, Napolitano A. Characterization of melanins in human irides and cultured uveal melanocytes from eyes of different colors. *Exp Eye Res* 1998; 67:293-99.

- 193.- Wilkerson CL, Syed NA, Fisher MR, Robinson NL, Wallow IH, Albert DM. Melanocytes and iris color. Light microscopic findings. Arch Ophthalmol. 1996;114:437-42.
- 194.- Feeney-Burns. The pigments of the retina pigment epithelium. Curr Top Eye Res 1980;2:119-78.
- 195.- Hu d, McCormick s, Orlow S, Rosemlat S and Lin A. Regulation of melanogenesis by human uveal melanocytes in vitro. Exp Eye Res 1997;64:397-404.
- 196.- Davenport GC, Davenport CB. Heredity of eye-color in man. Science 1907;26:589-92.
- 197.- Imesch P, Ingolf W and Albert D. The color of the human eye: A review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. Surv Ophthalmol 1997; 41:117-23.
198. - Eagle R. Iris pigmentation and pigmented lesions: An ultrastructural study. Trans Am Ophthalmol Soc 1988;86:581-687.
199. - Imesch P, Bindley C, Khademian Z, Ladd B, Gangnon R, Albert D, Wallow IH. Melanocytes and iris color: Electron microscopic findings. Arch Ophthalmol 1996; 114:443-47.
200. - Mitchell R, Rochtchina E, Lee A, Stat M, Wang J, Mitchell P. Iris color and intraocular pressure: The Blue Mountain eye Study. Am J Ophthalmol 2003; 135:284-6.
201. - Hiller R, Sperduto R and Krueger D. Race, iris pigmentation and intraocular pressure. Am J Epidemiol 1982;115:674-83.
- 202.- Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. Surv Ophthalmol 1997;41:105-10.
203. - Arranz-Marquez E, Teus M, Saornil M, Mendez C and Gil R. Analysis of irises with a latanoprost-induced change in iris color. Am J Ophthalmol 2004;138:625-30.
204. - Hyman L, Lilienfeld A, Ferris F and Fine S. Senile macular degeneration: A case-control study. Am J Epidemiol 1983; 118:213-27.
205. –Collaborative ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report N° 19. Ophthalmol 2002;198:2197-206.

206. - Gallagher R, Elwood J, Rootman J, Spinelli J, Hill G et al. Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma study. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:775-8.

207.- Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K-H, Bornfeld N, Sauerwein W and Stang A. Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma. A case-control study. *Ophthalmology* 2009;116:340-8.

208. - Guénel P, laforest L, Cyr D et al. Occupational risk factors, ultraviolet radiations, and ocular melanoma: a case control study in France. *Cancer Causes Control* 2001;12:451-9.

209. - Menon I, Basu P, Avaria M, Felix C, Kalyanaraman. Is there difference in the photobiological properties of melanins isolated from human blue and brown eyes?. *Br J Ophthalmol* 1987;71:549-552.

210.- Wakamatsu K, Hu DN, McCormick SA, Ito S. Characterization of melanin in human iridal and choroidal melanocytes from eyes with various colored irides. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008;21:97-105.

211. - Shah c, Weis E, Lajous M, shields J and Shields C. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma. *Ophthalmology* 2005;112:1599-1606.

212.- Schmidt-Pokrzywniak A, Stang A, Bornfeld N, Jöckel KH. Risk of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2007;114:1418; author reply 1418.

213. - Fernandes BF, Marchsll JC and Burnier M. Blue light exposure and uveal melanoma. *Ophthalmology* 2006;113:1599-607.

214.- Di Cesare S, Maloney S, Fernandes BF, Martins C, Marshall JC, Anteck E, Odashiro AN, Dawson WW, Burnier MN Jr. The effect of blue light exposure in an ocular melanoma animal model. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:48.

215. - Winn B, Whitaker D, ElliottB, Phillips NJ. Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1132-7.

216. - Pétrequin J. Sur les diverses couleurs de l'iris et leurs proportions dans nos climats. *Ann d'oculistique* 1843;10:120-5.

217.- Cornaz E. Recherches statistiques sur la fréquence comparative des couleurs de l'iris. *Ann d'oculistique* 1854;31:251-80.

218.- Wilde W. An essay on the malformations and congenital diseases of the organs of sight. Fannin & Co Ed. Dublin 1862.

219. - Grieve J, Morant GM. Record of eye colours for British populations and a description of a new eye-colour scale. *Ann Eugen* 1946;13:161-71.

220. - Frudakis T, Terravainen T, Thomas M. Multilocus OCA2 genotypes specify human iris colors. *Hum Genet* 2007;122:311-26

221.- Declaración del helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

222. - Kivelä T and Grambsch P. Evaluation of sampling strategies for modeling survival of uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3288-93.

223.- Muiños Díaz Y, Saornil MA, 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.

224. - Lock-Andersen J, Drzewiecki K, Wulf H. Eye and hair, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Acta Derm Venereol* 1999;74-80.

225. - Age related eye disease study research group. Risk factors associated with Age-related nuclear and cortical cataract: A case-control study in the age-related disease study. AREDS N° 5. *Ophthalmology* 2001;108:1400-8.

226. - Mackey D, Wilkinson C, Kearns L and Hewitt A. Classification of iris colour: review and refinement of a classification schema. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011;39:462-71.

227.- Dillon JR, Tyhurst CW, Yolton RL. The mydriatic effect of tropicamide on light and dark irides. *J Am Optom Assoc* 1977;48:653-8.

228.- Lovasik JV, Kergoat H. Time course of cycloplegia induced by a new phenylephrine-tropicamide combination drug. *Optom Vis Sci* 1990;67:352-8.

229. - Harbour J, Brantley M, Hollingsworth H and Gordon M. Association between choroidal pigmentation and posterior uveal melanoma in a white population. *Br J Ophthalmol* 2004;88:39-43.

230. - Tomany S, Klein R, Klein B. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitive and the 10-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 2003;110:1526-33.

231. - Desjardins L, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Lerouic L, Sastre X, Dendale R, Couturier J et al. Prognostic factor for malignant uveal melanoma. Retrospective study on 2241 patients and recent contribution of monosomy – 3 research. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:741-9.

232.- Schmittl A, Bechrakis N, Martus P, Mutlu D, Scheibenbogen C et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2004;40:2389-95.

233.- Shields C, Furuta M, Berman E, Zahler J, Hoberman D, Dinh D et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-87.

234. - SeddonJM, albert D, lavin P et al. aprognostic factor study disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1894-99.

235.- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo G, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz J, Paci E. Survival patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1413-8.

236.- Shields C, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally D, Kelly C et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by – millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-98.

237.- Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2002 10;101:175-82.

238.- Vidal J, Albuissou E, Rozan R, Desjardin L, D'hermies F, Grange J et al. Mélanome 92. Etude épidémiologique des mélanomes uvéaux en france. *J Fr Ophthalmol* 1995;18:520-28.

239. - No authors listed. Introduction: uveal melanoma *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 7-19.Thesis.

240. - Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gérard J, Jean-Louis B, Grange J. Survival, anatomic and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy 15. *Am J Ophthalmol* 2004;137:893-900.

241. - Shields C, Shields J, Kiratli H et al. Risk factors for growth and metastases of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.

242. - Singh A and Kivelä T. Uveal malignant melanoma: COMS results In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders. Philadelphia. 2007;267-72.

243.- Tucker M, Shields J, Hartge P, Augsburger J, Hoover R and Fraumeni J. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malingnant melanoma. *N Engl J Med* 1985;313:789-92.

244.- Van Hees C, Boer A, Jager M, Bleeker J, Kakebeeke H, Crijns M et al. Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma?. *J Invest Dermatol* 1994;103:202-5

245. - Weis E, Shah C, lajous M, Shields J and Shields C. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:54-60.

246.- Hu D, McCormick S. Progress in the studies of etiology, epidemiology and pathogenesis of ocular melanomas. *Eye Sci* 2011;26:18-22.

247.- Damato B and Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. *Ophthalmology* 2004;111:977-983.

248 Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2003;110:2223-34.

249.- Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, Brady LW. Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:558-67.

250.- Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *Isr Med Assoc J* 2009;11:280-5.

251.-Vicente Tierno N, Saornil MA. García Alvarez C, Almaraz A, Lopez Lara F, De Frutos J. Time course of diagnosis and treatment of uveal melanomas in an intraocular tumors unit. *Acta Ophthalmol* 2010;88:46.

252.- No authors listed. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1537-44.

253.- Schmidt-Pokrzywniak A, Kalbitz S, Kuss O, Jöckel KH, Bornfeld N, Stang A. Assessment of the effect of iris colour and having children on 5-year risk of death after diagnosis of uveal melanoma: a follow-up study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:42.

254.- Sun HP, Lin Y, Pan CW. Iris color and associated pathological ocular complications: a review of epidemiologic studies. *Int J Ophthalmol* 2014;18:872-8.

ANEXOS

INSTRUCCIONES PARA LOS OBSERVADORES COLABORADORES

“Nueva clasificación del color de iris y su relación con el melanoma uveal. Factores pronósticos”

Su colaboración es voluntaria e individual

Se pretende realizar una nueva clasificación de los colores del iris.

Se proyectará en pantalla a través del InFocus durante un máximo treinta segundos una imagen digital del un iris, captada con una cámara digital y durante ese tiempo Ud. deberá indicar en su hoja de registro el grupo de color al cual considera que esa imagen corresponde. No se repetirá la imagen en la primera vuelta de visualización.

Puede darse dos vueltas a algunas de las fotografías para corroborar la clasificación intraobservador.

El tiempo que tomará es de aproximadamente 4 horas.

CLASIFICACION A UTILIZAR

Grupo 1 Azul – Gris:

Color de iris claro sin motas marrones o amarillas.

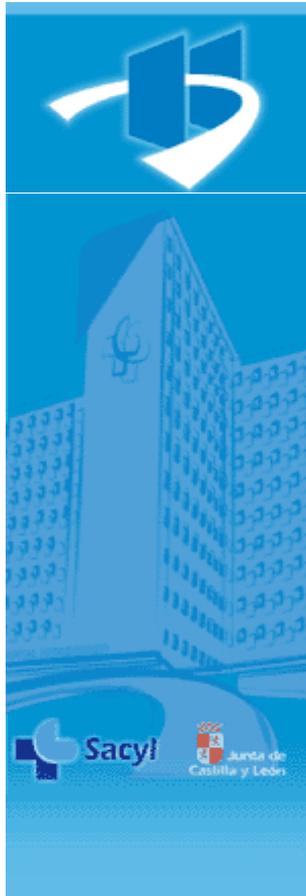
Grupo 2 Verde – Avellana:

Color de iris intermedio, verde, marrón claro o gris oscuro con motas marrones o amarillas

Grupo 3 Marrón:

Color de iris oscuro uniforme sin motas

Número de registro _____

**FICHA PERSONAL**

Nueva clasificación del color de iris y su relación con el melanoma uveal. Factores pronósticos

NOMBRE Y

APELLIDOS _____

Fecha de Nacimiento _____

Edad _____ Sexo _____

Etnia _____

Dirección _____

Teléfono _____

Enfermedades _____

Enfermedades oculares _____

Para ser utilizado por el investigador

H^aC^a _____

Día y # fotografía inicial _____

Color _____

Número de registro _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO para Investigación Médica.

INFORMACIÓN PRELIMINAR:

Se le invita a participar de manera voluntaria e individual en una investigación médica, llamada ***“Nueva clasificación del color de iris y su relación con el melanoma uveal. Factores pronósticos”***, con el objetivo de realizar una clasificación estándar, simple, fiable, reproducible y cuantificable del color del iris en población general, no afectada por ninguna patología ocular. Su participación consistirá en permitir las tomas de fotografías de sus ojos en el sitio que le indique el investigador mediante una cámara digital, garantizando su anonimato, y la cumplimentación de un folio con datos demográficos personales que se mantendrán en estricta confidencialidad (sus datos se guardarán con contraseña en una base de datos), este proceso no durará en principio más de 20 minutos.

Esperamos que esta investigación proporcione beneficios para pacientes afectados con melanoma uveal al relacionar el color de iris con los factores pronósticos de la enfermedad antes mencionada.

No existe ningún riesgo para su salud al participar en este estudio.

En caso de no desear participar en el mismo puede negarse y si una vez participado quisiera retirarse de la investigación tendrá plena libertad de hacerlo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ por el presente consiento mi participación individual y voluntaria en el estudio “**Nueva clasificación del color de iris y su relación con el melanoma uveal. Factores pronósticos**” Se me ha explicado la naturaleza y el objetivo de lo que se me propone y del estudio en el que se me ha invitado a participar. Estoy satisfecho con esas explicaciones y las he comprendido perfectamente.

También consiento la utilización de todo el material e información que de mi participación en este estudio derive con fines educativos y de investigación, así como la posibilidad que se me solicite mi participación nuevamente en este u otros estudios relacionados. Cualquier información relacionada con mi salud que de este estudio derive autorizo me sea informada.

Valladolid _____ de _____ de 2005.

Firma

Firma

Firma

DNI

DNI

DNI

REVOCACION

Por medio de la presente declaro que después de ser informado/a del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación / revocación (táchese lo que no proceda) para la utilización de mis datos, elementos anatómico o fluidos, como parte de un estudio de investigación.

Valladolid _____ de _____ de 2005.

Firma

Firma

Firma

DNI

DNI

DNI

PROTOCOLO DE MELANOMA UVEAL - HCUV												
N° de registro												
N° de Hª Clínica												
DATOS PERSONALES												
Apellidos												
Nombre												
Raza												
Fecha Nacimiento												
						Sexo	V (0)	M (1)				
Dirección												
Prov.			CP								Tfno.	
ANTECEDENTES GENERALES												
Exposición solar						> 50% (1)	< 50% (0)					
Cáncer cutáneo						Si (1)	No (0)					
Otros cánceres						Si (1)	No (0)					
Inmunosupresión						Si (1)	No (0)					
Depresión (activa en tto)						Si (1)	No (0)					
Ttos. Previo de melanoma						Si (1)	No (0)					
A. familiares de melanoma						Si (1)	No (0)					
Tabaco			No (0)	<10 (1)	10-20 (2)	>20 (3)	Exfum (4)					
ANTECEDENTES OFTALMOLOGICOS QUE AFECTAN A AV												
Patología			Afecto			Adelfo			Af.	Ad.		
Ambliopía			Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)				
DMAE			Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)				
Glaucoma			Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)				
Catarata			Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)				
Ret. Diabética			Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)				
Otros												
DATOS CLINICOS												
Inicio Síntomas			Día		Mes		Año					
Fecha diagnóstico			Día		Mes		Año					
Motivo del diagnóstico						HTO (0)	Rev. Rutin.(1)	Sint. Visual(2)				
EXPLORACION												
Lateralidad						OD (1)	OI (2)					
Agudeza visual (afecto) (0,1- 2; 0.01: contar dedos; 0.001: mov manos; PL: luz; 0: nada)									,			
Agudeza visual (adelfo) (0,1- 2; 0.01: contar dedos; 0.001: mov manos; PL: luz; 0: nada)									,			
PIO (afecto)									,			
PIO (adelfo)									,			
BPA												
Color del iris						Marrón (1)	Verd-avell (2)	Azul-gris (3)				
Invasión iris								Si (1)	No(0)			
Rubeosis								Si (1)	No(0)			

Afectación cristalino	Si (1)	No(0)	
Hemovítreo	Si (1)	No(0)	
Otras			
Gonioscopia			
Invasión angular	Si (1)	No(0)	

CLASIFICACION DEL MELANOMA										
Localización y tamaño										
				FO (subjativa)			ECO			
Base máxima						,				
Base a 90°						,				
Altura máxima						,				
Distancia a N.O.										
Distancia a Z.A.F.						,				
Borde anterior		CA (1)	CC (2)	Ecuad-ora (3)	Post-ecua (4)					
Borde posterior	CA (1)	CC (2)	Ecuad-ora (3)	>1mm NO (4)	<1mm NO (5)					
Localización				Anterior (A) – Posterior (P)						
Localización				Temporal(T) – Nasal (N)						
Nº cuadrantes afectados										
Afectacion macular					Si (1)	No(0)				
Forma tumor			Plano (0)	Nodular (1)	Champi. (2)					
Signos de actividad										
Drusas					Si (1)	No(0)				
D. R.					Si (1)	No(0)				
Pigmento naranja					Si (1)	No(0)				
Pin Point AGF					Si (1)	No(0)				
Depósitos de lípidos					Si (1)	No(0)				
Neovasos					Si (1)	No(0)				
Edema macular					Si (1)	No(0)				
Causas de disminución de AV por melanoma										
Catarata					Si (1)	No(0)				
Glaucoma					Si (1)	No(0)				
Hemovítreo					Si (1)	No(0)				
Desprendimiento de retina					Si (1)	No(0)				
Hemorragia subretiniana					Si (1)	No(0)				
Edema de mácula					Si (1)	No(0)				
Tumor macular					Si (1)	No(0)				
Pruebas de extensión extraocular										
TAC										
Extensión extraocular					Si (1)	No(0)				
RMN										
Extensión extraocular					Si (1)	No(0)				
Pruebas de extensión sistémica										
Pruebas de extensión sistémica					Si (1)	No(0)				
ECO hepática patológica					Si (1)	No(0)				
Analítica perfil hepático patológica					Si (1)	No(0)				
Metástasis					Si (1)	No(0)				

Tamaño	Pequeño (0)							Mediano (1)		Grande (2)		
Actividad										Si (1)	No(0)	
Extensión extraocular										Si (1)	No(0)	
Extensión sistémica										Si (1)	No(0)	
Melanótico										Si (1)	No(0)	
TRATAMIENTOS												
Resección Qca.										Si (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año					
Braquiterapia										Si (1)	No(0)	
Fecha implante	Día			Mes			Año					
Fecha retirada	Día			Mes			Año					
Dosis (gy)	Ápex										,	
	Nervio óptico										,	
	Fóvea										,	
Tamaño placa (mm)												
Forma placa	(1: escotada; 2: no escotada)											
RTE protones										Si (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año					
Termoterapia TT										Si (1)	No(0)	
Nº sesiones												
Fecha	Día			Mes			Año					
Nº spots												
Tamaño spot	Mínimo										,	
	Máximo										,	
Potencia (mw)												
Fecha	Día			Mes			Año					
Nº spots												
Tamaño spot	Mínimo										,	
	Máximo										,	
Potencia (mw)												
Fecha	Día			Mes			Año					
Nº spots												
Tamaño spot	Mínimo										,	
	Máximo										,	
Potencia (mw)												

Enucleación					No(0)		Sin RT (1)		Con RT (2)		
Fecha	Día			Mes			Año				
Observación									Si (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año				

METASTASIS											
Fecha	Día			Mes			Año				

DEFUNCION											
Fecha	Día			Mes			Año				
Causa						Melanoma (1)		Otra (2)		N. C. (3)	

ANATOMIA PATOLOGICA					
N ° de biopsia					
Tamaño					
Descripción macroscópica					
Diámetro basal				,	
Altura				,	
Preparación					
Base				,	
Altura				,	
Localización					
Del tumor					
Iris		Si (1)	No(0)		
Malla trabecular		Si (1)	No(0)		
Cuerpo ciliar		Si (1)	No(0)		
Entre ora y ecuador		Si (1)	No(0)		
Ecuador		Si (1)	No(0)		
Entre ecuador y papila		Si (1)	No(0)		
Del margen anterior					
		CC (1)	Resto(2)		
Tipo celular (%)					
Névicas					
Fusiforme A					
Fusiforme B					
Epitelioides					
Clasificación		Fusifor. (1)	Mixto (2)	Epitel. (3)	N.C. (4)
Mitosis					
N° en 10 HPF x 40					
Indice Proliferativo (Mib-1)				,	
Otras características					
Tipo infiltrativo/difuso		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Membrana de Bruch rota		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión de retina		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Desprendimiento de retina		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Células tumorales en vítreo		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión de venas vorticosas		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión en canal emisario		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Localización yuxtapapilar		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión del nervio óptico					
(0) No					
(1) Anterior a lámina cribosa					
(2) Lámina cribosa					
(3) Detrás de lámina cribosa					
(9) No determinable					
Extensión extraescleral					
(0) No					
(1) Esclera sin llegar a superficie					
(2) Superficie escleral					
(3) Extensión extraescleral sin transección					
(4) Extensión extraescleral con residuo orbitario presumible					
Inflamación		No o mínima (0)	Moderada (1)	Marcada (2)	
Pigmentación		No o mínima (0)	Moderada (1)	Marcada (2)	
Necrosis		No (0)	< 10% (1)	10-50% (2)	> 50% (3)

HOJA DE SEGUIMIENTO – PROTOCOLO DE MELANOMA UVEAL HCUV

Revisión n°				
Tiempo de seguimiento (en meses)				
Fecha	Día	Mes	Año	

Apellidos	
Nombre	
N° de Registro	
N° de Historia Clínica	

Tto. S.	Enfermedad (0) No (1) S	RTE (0) No (1) S Clínica (0) No (1) S	TTT (0) No (1) S	Exocel. (0) No (1) S
AV afecto				
AV adelfo				
PIO afecto				
PIO adelfo				

	ECO	AGF ó RET
B. M.		
B. 90°		
A.M.		

Pruebas de extensión sistémica		BI (1)	No(0)
Pruebas de extensión sistémica		BI (1)	No(0)
Eco Hepática patológica		BI (1)	No(0)
Análítica perfil hepático patológica		BI (1)	No(0)

Complicaciones del tratamiento			
Ptoxis		BI (1)	No(0)
Necrosis escleral		BI (1)	No(0)
Dolor		BI (1)	No(0)
Catarata		BI (1)	No(0)
Diplopía		BI (1)	No(0)
Desprendimiento de retina		BI (1)	No(0)
Retinopatía por radiación		BI (1)	No(0)
Neuropatía por radiación		BI (1)	No(0)
Hemorragia vítrea		BI (1)	No(0)
GNV		BI (1)	No(0)
Membrana epirretiniana		BI (1)	No(0)
Exposición implante		BI (1)	No(0)
Otros		BI (1)	No(0)

Espesor macula OCT (µm)				
-------------------------	--	--	--	--

Recidiva				
Fecha				

Metástasis				
Fecha				

Defunción				
Fecha				
Motivo				

* Para AV < 0.05: CD=0.01 MM=0.005 PL=0.001

