

**Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.
Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.
Residencia de Oncología Médica.**



FRECUENCIA, TRATAMIENTO Y EVOLUCION CLINICA DEL MELANOMA
OCULAR, EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. HERIBERTO PIETER,
ENERO 2000 – DICIEMBRE 2016.

Tesis de Pos grado para optar por el título de:
Oncóloga Médica.

Sustentante:

Dra. Ana Luisa Santana Mercedes.

Asesor de contenido:

Dra. Rosa Haydee Vassallo

Asesor metodológico:

Dra. Claridania Rodríguez

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante dela misma.

Distrito Nacional: 2021

INDICE

Resumen

Abstract

1.Introducción.....	5
2. Antecedentes.....	7
3.Justificación.....	10
4. Planteamiento del problema.....	11
5.Objetivos.....	12
5.1 General.....	12
5.2 Objetivos específicos.....	12

CAPÍTULO II

Marco teórico.....	13
II.1. Melanoma ocular.....	13
II.2. Clasificación general.....	13
II.2.1. Histológicamente.....	13
II.2.2. Topográficamente.....	15
II.3. Melanoma de párpados.....	15
II.3.1. Signos.....	16
II.3.2. Tratamiento.....	16
II.3.3. Biopsias.....	16
II. 4. Melanoma de órbita.....	17
II.4.1. Signos.....	17
II.4.2. Diagnóstico.....	18
II.5. Melanoma de conjuntiva.....	18
II.5.1. Histopatología.....	18
II.5.2. Factores de riesgo.....	19
II.5.3. Factores pronósticos.....	19
II.5.4. Signos.....	19
II.6. Melanoma de úvea.....	20
II.7. Morfología.....	21
II.8. Epidemiología.....	21
II.9. Factores de riesgo generales.....	24
II.10. Signos y síntomas generales.....	24

II.11. Técnicas de diagnóstico.....	25
II.11.1. Oftalmoscopia.....	25
II.11.2. Biomicroscopía anterior con lámpara de hendidura.....	26
II.11.3. Ecografía ocular.....	26
II.11.4. Ecografía de muy alta frecuencia (EMAF).....	27
II.11.5. Eco-Doppler Color (EDC).....	28
II.11.6. Angiografía.....	29
II.11.6.1. Angiografía con fluoresceína (AGF).....	29
II.11.6.2. Angiografía con verde Indocianina (AVI).....	30
II.11.7. Auto fluorescencia (AF).....	30
II.11.8. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	31
II.11.9. Tomografía computarizada (TC) y resonancia nuclear.....	32
II.11.10. Biopsia-aspiración con aguja fina (BAAF).....	33
II.12. Tratamiento.....	33
II.12.1. Observación cautelosa.....	34
II.12.1.1. Cirugía.....	34
II.12.1.2. Resección.....	34
II.12.1.3. Enucleación.....	36
II.12.1.4. Exenteración orbitaria.....	36
II.13. Radioterapia.....	37
II.13.1. Radioterapia externa.....	36
II.13.2. Radioterapia con placa localizada o braquiterapia.....	38
II.13.3. Fotocoagulación.....	39
II.13.4. Termoterapia transpupilar.....	39
CAPÍTULO III.	
III.1. Hipótesis.....	41
III.2. Operacionalización de las variables.....	42
III.3. Material y métodos.....	44
III.3.1. Tipo de estudio.....	44
III.3.2. Demarcación geográfica.....	44
III.3.3. Universo.....	44
III.3.4. Muestra.....	45
III.3.5. Criterios.....	45
III.3.5.1. De inclusión.....	45

III.3.5.2. De exclusión.....	45
III.3.6. Instrumento de recolección de datos.....	45
III.3.7. Procedimiento de datos.....	45
III.3.8. Análisis.....	46
III.3.10. Aspectos éticos.....	46
CAPÍTULO IV	
IV.1. Resultados.....	47
IV.2. Discusión.....	56
CAPÍTULO V	
V.1. Conclusión.....	58
V.2. Recomendación.....	59
V.3. Referencias.....	60
V.4. Anexos.....	65
V.4.1. Cronograma.....	65
V.4.2. Instrumento de recolección de datos.....	66
V.4.3. Costos y recursos.....	67
V.4.4. Constancia curso metodología.....	68
V.4.5. anti-plagio.....	69
V.4.6. Evaluación.....	70

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo sobre la frecuencia, tratamiento y evolución clínica del melanoma ocular en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, enero 2000-Diciembre 2016. La muestra estuvo compuesta por 281 pacientes de ambos sexos quienes tienen el diagnóstico de melanoma y nevos. Se diseñó un instrumento de recolección de datos, consistente en un cuestionario elaborado a partir de las variables pertinentes del estudio. De estos 281 el grupo etario con mayor número de casos fue de 29-39 y > 73 años con un 33.3 por ciento. El sexo femenino es el más afectado con 66.7 por ciento (4 casos). Con relación a lateralidad del melanoma ocular, se ha presentado la mayor cantidad de casos 3 casos (50.0%) en el ojo izquierdo. El lugar de aparición en que más se diagnosticó fue en el cuerpo ciliar con 3 casos (50.0%). El tratamiento de elección fue la enucleación que se presenta en 6 casos para un 100 por ciento. Sólo un caso presentó metástasis, en ese caso a hígado, no sucedió en el 85.71 por ciento de los pacientes durante la evolución de la enfermedad. El estatus vital preponderante es vivo sin enfermedad, con 5 casos para un 85.71 por ciento. La supervivencia global resultó en 71.42 por ciento a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad.

Palabras claves: Frecuencia, melanoma ocular, nevo.

ABSTACT

A retrospective and descriptive study was carried out on the frequency, treatment and clinical evolution of ocular melanoma at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute, from January 2000 to December 2016. The sample consisted of 281 patients of both sexes diagnosed with melanoma and nevi. A data collection instrument was conducted, consisting of a questionnaire prepared from the relevant variables of the study. Of these 281, the age group with the highest number of cases was 29-39 and > 73 years with 33.3 percent. The female sex is the most affected with 66.7 percent (4 cases). In relation to the laterality of ocular melanoma, the largest number of cases has been presented, 3 cases (50.0%) in the left eye. The place of appearance in which it was most diagnosed was in the ciliary body with 3 cases (50.0%). The treatment of choice was enucleation, which occurs in 6 cases for 100 percent. Only one case presented metastasis, in this case to the liver, which did not occur in 85.71 percent of the patients during the course of the disease. The preponderant vital status is alive without disease, with 5 cases for 85.71 percent. The global survival resulted in 71.42 percent at 5 years from the diagnosis of the disease.

Keywords: Frequency, ocular melanoma, nevus.

I. INTRODUCCIÓN

El melanoma ocular es una patología que aparece con mayor frecuencia en párpados, con pigmentación localizada, presentando alta potencialidad maligna, afectando algunas veces los componentes del globo ocular, con el correspondiente daño, ocupa el primer lugar de los tumores que afectan al ojo, siendo más frecuente en individuos de raza blanca entre los 55 a 60 años de edad, aunque la presencia de este tumor puede incluir a personas menores de 20 años, afectando los melanocitos dendríticos que se encuentran en la piel que migran desde el periodo embrionario, afectando el ojo, epitelio mucoso y leptomeninges.^{1,2}

La frecuencia estimada de melanoma ocular se encuentra alrededor de 4,3 por millón de habitantes, disminuyendo en el caso del melanoma uveal y conjuntival hasta un promedio de 0,4 casos/ millón de habitantes. Los factores asociados a la presencia de melanoma ocular son: exposición a luz solar y a productos químicos, por lo que los individuos que trabajan en ambientes abiertos y sobre todo aquellos que se encuentran expuestos a contaminación ambiental cercana a gases químicos, tendrán mayor probabilidad de ocurrencia. Del mismo modo las patologías como melanocitosis ocular, nevo displásico, o nevos de piel, pueden estar afectados con más frecuencia.³

El melanoma conjuntival por su parte corresponde en un 42 por ciento a una melanosis adquirida y su incidencia es mayor en el sexo masculino, mientras que el melanoma uveal, corresponde al 85 por ciento de todos los casos, siendo el tumor maligno primario ocular más frecuente, en la raza blanca, con un riesgo ocho veces mayor que en la raza negra y tres veces superior a la población asiática. En este grupo encontramos a los melanomas de iris que corresponden al 12 por ciento de los tumores malignos de úvea, y tienen baja capacidad metastásica. Por su parte el melanoma del cuerpo ciliar se desarrollará a partir de los melanocitos de esta región definiéndose muy poco en su evolución, por lo que en ocasiones es difícil determinar el origen primitivo de la lesión.³

Ante un tipo de patología no frecuente nos llama la atención su pronóstico evolución clínica y manejo teniendo Después de una enucleación, el factor pronóstico de desenlace que más se usa es el tipo celular: los melanomas de células fusiformes A conllevan el mejor pronóstico y los melanomas de células epitelioides conllevan el pronóstico más desfavorable.^{3,4}

Sin embargo, la mayoría de los tumores tienen una mezcla de tipos celulares y no hay consenso bien definido sobre la proporción de células epitelioides que determina la designación de un tumor como mixto o epitelioides.⁴

El compromiso extraocular, la recidiva y la metástasis se relacionan con un pronóstico muy precario y no se prevé la supervivencia a largo plazo. La tasa de mortalidad a 5 años relacionada con las metástasis de un melanoma de cuerpo ciliar o de coroides es de casi 30 %, comparada con la tasa de 2 a 3 % para los melanomas de iris.⁴

I.1. Antecedentes

En un estudio realizado por Blanco-Rivera. Calidad de vida en pacientes tratados de melanoma de coroides. En el cual se seleccionaron para el estudio 65 pacientes, 29 de los cuales fueron varones y 36 mujeres. La edad media fue de 64,47 años. Fueron tratados con braquiterapia 45 pacientes, se enuclearon 14 y seis pacientes se trataron primero con radioterapia y posteriormente fueron enucleados. El seguimiento de los pacientes osciló entre los 6 y los 120 meses.⁴ Se puede afirmar que los pacientes tratados mediante braquiterapia tuvieron una mejor percepción de su salud general que los pacientes enucleados, alcanzando mejores puntuaciones en las tareas del cuestionario VF. Por otra parte, la agudeza visual binocular y el tiempo transcurrido después del tratamiento se presentaron como factores influyentes en la calidad de vida percibida por los pacientes.⁴

Straatsma , Diener-West ,Caldwell y Engstrom del Grupo de estudio colaborativo de melanoma ocular”, reportan en su estudio, “Mortalidad después del aplazamiento del tratamiento o ningún tratamiento para el melanoma coroidal”, 77 pacientes que optaron por aplazar o no recibir tratamiento para el melanoma, 61 eran candidatos adecuados y 45 (74%) se inscribieron en el estudio de (NHS). En total, 42 pacientes tenían melanoma medio y la mediana de seguimiento fue de 5,3 años (rango, 4 a 10,7 años). En total, 22 pacientes (52%) se sometieron a un tratamiento posterior para el melanoma y 20 (48%) no recibieron tratamiento para el melanoma. Para los 42 pacientes, la estimación de Kaplan-Meier de la mortalidad a 5 años fue aproximadamente del 30 por ciento [intervalo de confianza (IC) del 95%, 18% -47%]. Para el ensayo COMS de melanoma medio, la mortalidad a los 5 años fue del 18% (IC del 95%, 16% -20%), sin diferencia estadísticamente significativa de la de los pacientes del NHS. Después de ajustar las diferencias en la edad y el diámetro basal más largo, el riesgo de muerte a 5 años para los pacientes con NHS frente a los pacientes del ensayo COMS fue de 1,54 (IC del 95%, 0,93–2,56).

Pérez López et al. Clínica cotidiana. Melanoma ocular. 2019;El melanoma ocular es la neoplasia ocular primaria más común en adultos. Es la segunda localización para el melanoma primario después de la piel. Es una patología muy poco frecuente. La incidencia es mayor en hombres y aumenta con la edad. Su causa es desconocida, aunque existen diversos factores de riesgo, como color claro de ojos, raza caucásica, fototipo bajo, ciertos trastornos cutáneos hereditarios (síndrome de nevodisplásicos, melanocitosis ocular) y la exposición frecuente a rayos ultravioleta. Su prevención radica en la protección ocular del sol. La supervivencia a los cinco años es mayor del 95 por ciento. La aparición de metástasis es muy tardía: sólo 1-4 por ciento de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 50 por ciento desarrollará enfermedad metastásica a los 15 años, sobre todo en el hígado y el pulmón.⁵

En un estudio publicado por Arteaga-Sánchez A, Toledano-Fernández N, Díaz-Valle D, Fernández-Aceñero MJ, Hijos-Gastón M. Escleroqueratitis y carcinoma escamoso conjuntival invasivo. ArchSociedad Española de Oftalmología, 2016. Las tareas más afectadas fueron las de conducir, tanto por el día como por la noche, leer un libro o revista, ver escaleras o desniveles, cubrir cheques o documentos ($p < 0,001$), reconocer gente a corta distancia ($p = 0,017$) y realizar tareas de su profesión ($p = 0,027$). Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de enucleados y el grupo de pacientes radiados en las tareas de: leer un libro o revista, ver escaleras o desniveles, cubrir cheques o documentos y reconocer gente a corta distancia ($p = 0,015$). Se encontraron también diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$) entre la valoración del estado de salud general que tienen los pacientes radiados frente a los que fueron enucleados, siendo mejor la percepción del mismo por los radiados que por los enucleados. También se reflejó que los pacientes acababan asumiendo su enfermedad, aunque el 87,5 por ciento de los enucleados reconocieron que la enfermedad afectaba de forma negativa a su vida frente al 64 por ciento de los pacientes radiados. Sin embargo, aunque un 61,5 por ciento de los pacientes afirmaron ser conscientes de lo que implicaba su enfermedad, sólo un 33,8 por ciento reconocieron que

ésta hacía peligrar su vida. La mayoría de los pacientes reconocieron estar satisfechos con el trato recibido por los profesionales del centro durante el periodo que duró el tratamiento. En cuanto a los pacientes que fueron enucleados, estos, en su mayoría, afirmaron, haber asumido la pérdida del órgano y sentirse bien con la prótesis.⁵

I.2. Justificación

Los melanomas son neoplasias malignas que derivan de los melanocitos dendríticos que se encuentran en la piel, ojo, epitelio mucoso y leptomeninges. El melanoma ocular es el tumor intraocular primario más común en los adultos y la segunda localización más frecuente para el melanoma primario después de la piel. Estos tumores aparecen con mayor frecuencia en la úvea que en la conjuntiva.^{4,5}

La mayoría son coroideos y su diagnóstico puede ser difícil sobre todo si son de pequeño tamaño. El dato clínico más importante a favor del diagnóstico de melanoma coroideo es el crecimiento documentado de una lesión en sucesivos controles. Existen diversas opciones para su tratamiento y las preferencias han ido cambiando en las últimas décadas.

Los tumores de la conjuntiva son unos de los más frecuentes del ojo y anejos. Abarcan un amplio espectro desde lesiones benignas como el papiloma a otras malignas que pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente, como el carcinoma epidermoide y el melanoma. Pueden surgir de cualquiera de las células que componen la conjuntiva aunque los más frecuentes son los de origen epitelial y melanocítico.⁶

Dada la baja frecuencia y la ausencia de publicaciones nacionales de esta enfermedad nos sentimos motivados de realizar esta revisión que abarca un periodo de diez y seis años de seguimiento, permitiéndonos mejorar para que el estadio al momento del diagnóstico no sea en etapa avanzada, y así evitar tratamientos que provocarían pérdida del órgano y la visión.

Por tal razón nos sentimos motivados a realizar esta investigación para mostrar nuestra experiencia y aprendizaje en el manejo de esta patología y ponerlo al servicio de la comunidad.⁶

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los melanomas de coroides son tumores malignos, de pigmentación variable, constituidos por células melánicas anómalas, de morfología diversa. Constituyen el tumor intraocular primario más frecuente en la edad adulta y suponen el ochenta y cinco por ciento de los casos de melanoma uveal.⁷

La biología natural de los melanomas coroides es muy diferente a la que presentan otras neoplasias en el organismo y difiere notablemente de otras variedades de melanomas. Su espectro de potencial neoplásico va desde la lenta pero progresiva invasión local, sin necesariamente seguirse de metástasis, hasta la rápida aparición de metástasis hematógenas, incluso con muerte previa a la diseminación local o a la aparición de síntomas oculares.^{7,8}

La tasa de incidencia de los melanomas de la úvea es de uno a ocho casos por millón de habitantes por año en el mundo, por su infrecuencia son de las lesiones menos estudiadas provocando que se tenga poca bibliografía al respecto, lo que conlleva a falta de estandarización de los protocolos de tratamiento.

Esto conlleva a menos diagnóstico oportuno por falta de conocimiento de la entidad, haciéndose la caracterización histológica tardía, llegando los pacientes a los centros de referencia especializados en etapas avanzadas, provocando tratamientos mutilantes, con la pérdida de la visión.⁸

Con variaciones en las diferentes regiones. Tomando como ejemplo a Cuba donde se diagnostican aproximadamente de 15 a 20 pacientes al año y según datos del Registro Nacional del Cáncer (RNC) constituye el seis por ciento de todos los melanomas. Durante el 2008, primer año en funcionamiento del Centro Oftalmológico de Holguín, se confirmaron dos casos de melanoma maligno de coroides, lo que nos alerta sobre la ocurrencia de este proceso patológico en la población a nuestro cuidado.⁸

Aquí se reviste de importancia establecer las características epidemiológicas propias de nuestros pacientes, comparando resultados a tratamientos con las

diferentes regiones y donde compartimos similitudes demográficas, incluso las no similares, para optimizar el conocimiento, manejo y diagnóstico temprano, a fin de mostrar nuestra experiencia y aprendizaje en el manejo de esta patología.⁸

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta ¿Cuál es la frecuencia, tratamiento y evolución clínica del melanoma ocular, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la Frecuencia, Tratamiento y Evolución Clínica del Melanoma Ocular en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2015.

III. 2. Específicos

1. Evaluar la frecuencia del melanoma ocular.
2. Determinar la edad del paciente con melanoma ocular al momento del diagnóstico.
3. Identificar el sexo más frecuente y su distribución.
4. Evaluar la lateralidad del melanoma ocular.
5. Determinar la localización con respecto a las estructuras oculares y predominio.
6. Identificar el tratamiento aplicado y la evolución clínica de los pacientes.
7. Valorar la frecuencia y localización de enfermedad metastásica.
8. Estimar el estatus vital de los pacientes con relación a presencia o no de enfermedad al finalizar el tratamiento.
9. Determinar la supervivencia global del melanoma ocular en nuestra población de estudio.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

II.1. Melanoma ocular

El melanoma ocular es una patología que aparece con mayor frecuencia en párpados, con pigmentación localizada, presentando alta potencialidad maligna, afectando algunas veces los componentes del globo ocular, con el correspondiente daño.

Este tipo de entidad nosológica ocupa el primer lugar de los tumores que afectan al ojo, siendo más frecuente en individuos de raza blanca entre los 55 a 60 años, afectando los melanocitos dendríticos que se encuentran en la piel que migran desde el periodo embrionario, afectando el ojo, epitelio mucoso y leptomeninges.^{8,9}

II.2. Epidemiología.

Los tumores epiteliales son entre un tercio y la mitad del total, siendo la prevalencia más alta en los países con mayor exposición actínica. Con respecto a los tumores melanocíticos, la mayoría son benignos, reconociéndose variaciones según la pigmentación racial y la edad de los pacientes.

En la unidad de Oncología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre 1993 y 2007 se han diagnosticado 314 tumores conjuntivales, de los cuales 149 (48%) fueron melanocíticos (87% benignos), 124 (39,6%) de origen epitelial (64,5% precancerosos), 30 (9,6%) originados en tejidos blandos y 10 (3,2%) de estirpe linfoid (3,4). En la mayoría de los casos, la diferenciación clínica entre lesiones benignas precancerosas y malignas es difícil, precisando la realización de una biopsia para el diagnóstico definitivo. En muchas ocasiones la biopsia, es terapéutica al mismo tiempo ya que conlleva la extirpación completa en el caso de lesiones circunscritas (biopsia escisional).²¹

El melanoma se origina como consecuencia de la transformación de melanócitos, que son células situadas en la epidermis que tienen la función de generar pigmentos (melanina). Los melanócitos, también se pueden localizar en otras estructuras como son los folículos capilares, las estrías vasculares del oído interno, la piel y la úvea.

Estos proceden de células pluripotenciales de las crestas neurales. A veces se pueden identificar en los canales emisarios de la esclera e incluso tejidos epiesclerales.

La producción de melanina dentro del tracto uveal comienza tarde, por eso la úvea al nacer puede parecer amelanótica. Los melanocitos de la conjuntiva y úvea son típicamente solitarios y dendríticos. Además, presentan gránulos de melanina finos y ovoides que tienden a variar en tamaño y número entre las diferentes razas.²²

En el cuerpo ciliar, iris y retina hay células epiteliales pigmentadas. Tienen forma cuboidal y contienen gránulos de melanina más grandes que los melanócitos conjuntivales y uveales.

La mayoría de los melanomas se originan en la piel, también se pueden originar en las mucosas oral y anogenital, esófago, meninges y especialmente ojo.

Los melanomas uveales que proceden de la cresta neural y presentan largas prolongaciones, a modo de dendritas, que se extienden desde el centro del cuerpo ciliar, similar a los melanócitos de la dermis. Estas células no sufren hiperplasia reactiva, pero son el punto de origen de los melanomas malignos oculares.²³

Estos tumores significan el 0.5% de las malignidades humanas. Los melanomas uveales, cutáneos y conjuntivos proceden del mismo tipo de células, aunque poseen diferencias entre ellos.

El melanoma metastásico ocular es poco común, en orden de incidencia afecta a la órbita, la retina, el vítreo, el iris, la conjuntiva y la cámara anterior. La

retinopatía relacionada con melanoma acostumbra a estar asociada con la metástasis.

Los melanomas uveales representan el 85% de los casos, seguidos de la conjuntiva en un cinco por ciento y en otras partes del globo ocular en conjunto representan un 10%.²⁴

Su tasa de incidencia es aproximadamente de 6 casos/millón de habitantes por año en Europa del Norte y Estados Unidos. Predomina en personas de mediana edad entre 50 y 70 años de raza caucásica. Siendo rara su aparición antes de los 20 años.

El riesgo de padecer melanoma ocular es ocho veces mayor en personas de raza blanca que en las de raza negra.²⁶

II.3. Cambios moleculares.

II.3.1. Melanogénesis.

Los melanocitos se originan de la cresta neural de células pluripotenciales y gradualmente se convierten en células de un linaje específico.^{24,25} Después de la inducción de la cresta neural, que en parte depende de la señalización normal de la bone morphogenic protein (BMP),²⁶ los citoblastos de la cresta neural sufren una transición de células epiteliales a mesenquimales (epithelial to mesenchymal transition, EMT), con pérdida de la adhesión a las células vecinas, luego de lo cual pueden migrar a otros tejidos. En este proceso, se reprime la expresión de la E-cadherina y, después, las células se desprenden y migran.²⁷ El proceso de los citoblastos pluripotenciales de la cresta neural para convertirse en melanoblastos y, finalmente, en melanocitos maduros, implica la señalización por Wnt (wingless) y el producto de un gen relacionado, denominado int-1 en ratones, el cual cambia el destino de los melanocitos de estirpe glial hacia la melanogénesis mediante la expresión de la β -catenina.²⁴ Se han identificado varios genes, incluyendo el MITF (Microphthalmia Transcription Factor), un factor de transcripción asociado a microftalmía, y el

KIT, que son importantes en el desarrollo de los melanocitos.²⁸ El MITF es un gen específico del linaje de los melanocitos; su falta de función resulta en una pérdida casi completa de los melanocitos en los ratones. El mecanismo de la supervivencia celular implica la regulación positiva de la transcripción del gen anti-apoptótico BCL2 por el MITF²⁹ y por la activación de genes productores de pigmento, incluyendo la dopacromo-tautomerasa (dct) y la tirosinasa.³⁰ El KIT o c-KIT es un receptor de tipo tirosinacinasasa III, del cual dependen el desarrollo, la función, la migración y la supervivencia del melanocito.³¹ Una mutación en el KIT es responsable del piebaldismo.^{32,33}

II.3.2. Alteraciones genéticas asociadas a la patogénesis del melanoma.

Durante las últimas décadas, en numerosos estudios se han relevado las vías de señalización clave alteradas genéticamente en la patogénesis del melanoma.³⁴ La actividad de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK) representa un factor crítico en el inicio y la progresión de la enfermedad.³⁵ La vía de señalización de la MAPK es una cascada que transmite señales desde la superficie celular al núcleo, a través de una serie de proteínas citoplásmicas intermedias. La activación de la vía afecta la proliferación, la diferenciación, la senescencia y la apoptosis.³⁶ La cascada de señalización se inicia por un receptor tirosina-cinasa transmembrana (Receptor Tyrosine Kinases, RTK), que transmite la señal de la membrana celular al núcleo. Después de la unión del ligando, se produce dimerización del receptor y activación por autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio intracelular del receptor.³⁷ Los residuos forforilados de tirosina actúan como sitios de unión para las proteínas adaptadoras con dominios SH2, como GRB2; estas proteínas atraen al factor intercambiador de nucleótidos SOS y, cuando estos tres componentes están asociados, el SOS cambia a un estado activado que, a su vez, se une a una proteína RAS-GDP (H-RAS, N-RAS, K-RAS) y promueve el cambio a su forma activa RAS-GTP.^{38,39} En su forma activa, RAS actúa sobre diversas vías de señalización celular, siendo la más importante la MAPK (cascada RAF-MEK-ERK), de la cual la principal efectora es RAF, una serina-treonina cinasa que tiene tres isoformas (A-RAF, B-RAF, C-RAF). La isoforma B-RAF es la que

actúa predominantemente en los melanocitos. La B-RAF fosforila y activa la cinasa MEK (Mitogen-Activated Protein Kinase) y, finalmente, la MEK activa la cinasa ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase). La cinasa ERK es el último efector de la vía y actúa sobre moléculas citosólicas y nucleares, como factores de transcripción, proteínas de membrana y proteincinasas.³⁸ ERK fosforilada se trasloca al núcleo y activa la ciclina D1 (CCND1) que, a su vez, une la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6). El complejo de la ciclina D1-CDK4/6 fosforila el complejo de la proteína del retinoblastoma (RB1). El RB1 en estado inactivo se encuentra unido al factor de transcripción E2F y lo inactiva. La fosforilación de RB1 conduce a la disociación del complejo de E2F. El E2F libre actúa como factor de transcripción para una serie de genes que, entre otras cosas, son responsables de la proliferación y el metabolismo de la célula (figura 1).³⁸ ERK enlaza diversas cascadas de señalización y activa el factor de transcripción asociado con la microftalmía (MITF), el cual es importante para los melanocitos y para la activación de la vía de señalización de la PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase).³⁷ La vía de señalización de la PI3K regula la supervivencia, la proliferación y el crecimiento celulares. La PI3K se activa también por el receptor tirosina-cinasas y la proteína NRAS. La PI3K fosforila el fosfatidil-inositol convirtiéndolo en fosfatidil-inositol trifosfato que, después, activa la proteína cinasa B o Akt. La AKT fosforilada actúa como antiapoptótica mediante la fosforilación de la molécula BAD, aumenta la supervivencia de la célula mediante la activación del factor de transcripción FOXO1 y de la transcripción de genes de supervivencia, activa el ciclo celular mediante la inhibición de la sintasa de glucógeno cinasa 3 (GSK-3), y acelera el crecimiento celular e inhibe la apoptosis mediante las cinasas mTOR y S6K, y el factor de transcripción NF-κB. La cinasa Akt fosforilada inhibe el complejo de la esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2) y, por lo tanto, elimina su efecto inhibitorio sobre mTOR. La mTOR activada fosforila la S6K y la proteína 4E-BP1. La traducción es activada por la S6K e inhibida por la 4E-BP1. La S6K fosforilada y la 4EBP1 desfosforilada llevan a un aumento en la traducción, la proliferación y el crecimiento de la célula.³⁷ El desarrollo del melanoma puede ser el resultado de mutaciones somáticas en cualquiera de estas dos vías; la mayoría de las mutaciones se han identificado en la vía de la MAPK, donde se han

identificado amplificaciones, mutaciones o ambas en los genes KIT, NRAS o, con mayor frecuencia, el BRAF.^{34,37}

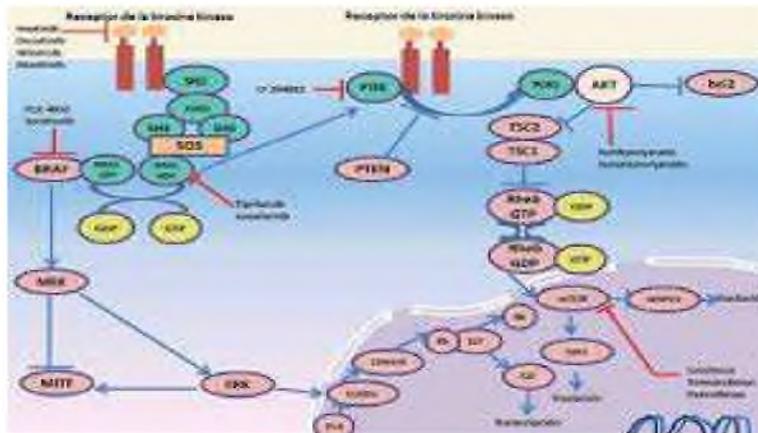


Figura 1. Vías de señalización de MAPK y PI3/AKT³⁸.

II.3.3. KIT.

El gen KIT (CD117) codifica un receptor tirosina-quinasa para el factor de células madre que estimula las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y de la 3-fosfatidil-inositol cinasa, desempeñando un papel clave en el desarrollo de los melanocitos.⁴⁰ Lo cual se evidencia por la falta de migración y desaparición de los melanoblastos con deficiencia de KIT.⁴¹ Desde hace más de 20 años se ha encontrado que las mutaciones en el dominio de la cinasa de cKIT, podían transformar melanocitos hacia un fenotipo maligno, lo cual sugiere que c-KIT podría tener un papel como objetivo terapéutico en esta enfermedad.⁴² Se han encontrado mutaciones en el KIT en melanomas 'acrales' y de mucosas, y en menor proporción, en melanomas en la piel dañada crónicamente por el sol. Los melanomas que aparecen en estas áreas anatómicas poco expuestas a luz ultravioleta, 'acrales' y mucosas, donde no se piensa que la etiología esté relacionada con la exposición al sol, a menudo presentan mutaciones o amplificación del KIT.^{40,43} En 2006, Curtin, et al., examinaron 102 melanomas primarios usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y análisis de secuenciación de nucleótidos, y encontraron mutaciones, incremento o cambios en el número de copias de KIT en 39 % de los melanomas de mucosas, en 36 % de los melanomas 'acrales' y en 28 % de

los melanomas en piel dañada crónicamente por el sol, pero, no los encontraron en melanomas de piel sin daño crónico por el sol.⁴⁴ Posteriormente, en 2008, Beadling, et al., estudiaron 189 muestras de diferentes tipos de melanomas y también encontraron mutaciones en cKIT. Las mutaciones puntuales fueron lo más común y se observó aumento del número de copias de KIT en más de un cuarto de los melanomas 'acrales' y de mucosas.⁴⁵ Las mutaciones en KIT afectan más frecuentemente el dominio transmembrana del receptor, codificado por el exón 11, lo cual lleva a su dimerización y activación constitutiva en ausencia del factor de células madre. Aunque también se han hallado mutaciones en otros dominios, como en el exón 13 que, además, se han encontrado en tumores del estroma gastrointestinal (GIST).^{39,46} El imatinib es una pequeña molécula inhibidora del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α y β (PDGFR α y β), cKIT y Bcr-Abl. En los modelos de melanoma uveal, donde cKIT está sobreexpresado pero no mutado, el imatinib demostró alguna actividad preclínica. En un estudio llevado a cabo en Asia en pacientes con mutaciones o amplificación de cKIT, se observó una tasa de mejoría del 23 %, especialmente en aquellos con mutaciones en los exones 11 o 13. Ya se han realizado estudios en los cuales se observó disminución en el tamaño del tumor en subgrupos de pacientes con melanomas que albergan mutaciones de cKIT, con el uso de otros inhibidores de cKIT, como el dasatinib, así como con PDGFR y cinasas Src. El cKIT constituye hoy en día un objetivo terapéutico en un subconjunto de melanomas metastásicos, principalmente en pacientes con mutaciones en los exones 11 y 13. La expresión de la proteína cKIT no parece estar relacionada con la sensibilidad a los inhibidores de cKIT, mientras que la presencia de mutaciones activadoras de cKIT si se correlaciona.^{42,47}

Tipo de Melanoma	Porcentaje de mutación de Kit
Acral	23% (3 de 13)
De Mucosa	15.6% (7 de 45)
Conjuntival	7.7% (1 de 13)
Cutáneo	1.7 (1 de 58)
Coroidal	0% (0 de 60)

Tabla 1. Frecuencia de mutaciones en el KIT en los subtipos de melanoma⁴⁵.

Tipo de Melanoma	% aumento de las copias de Kit	Con mutaciones en Kit	Sin mutaciones en Kit
Acral	27.3% (3/11)	1	2
De Mucosa	26.3% (10/38)	3	7
Conjuntival	6.7% (3/45)	1	2
Cutáneo	7.1% (1/14)	0	1
Coroidal	0% (0/28)	0	0

Tabla 2. Aumento de copias de KIT en los subtipos de melanoma⁴⁵.

II.3.4. NRAS.

La familia de proteínas RAS incluye N-RAS, K-RAS y H-RAS, que unen trifosfato y difosfato de guanósina (GTP/GDP) y tienen actividad GTPasa.⁴² La familia RAS tiene varios objetivos intermedios, incluidos RAF y PI3K, que finalmente llevan a la proliferación celular.⁴¹ Desde hace más de 30 años, se han descrito mutaciones en RAS asociadas a cánceres humanos.⁴⁸ Las mutaciones en HRAS y KRAS con frecuencia se encuentran en diversos tipos de cáncer, pero raramente en melanoma. De los genes RAS, NRAS es el que más comúnmente aparece mutado en melanoma.⁴⁰ Se han reportado mutaciones de NRAS en los exones 2 y 3, y la mutación más común ocurre en el codón 61 del exón 3 (Q61K), la cual resulta en el reemplazo del residuo de glutamina por lisina o, en algunos casos, por arginina (Q61R); esta sustitución activa irreversiblemente la proteína NRAS, llevando a inhabilidad para hidrolizar GTP.^{42,47} Hay que destacar que las mutaciones en NRAS en el melanoma, provocan un cambio de señalización en la vía de la MAPK, iniciando con CRAF en lugar de BRAF, alterando las señales del cAMP, que permite a CRAF señalar para la vía de la MEK. Las mutaciones en BRAF y NRAS casi siempre son mutuamente excluyentes, es decir que cuando una está presente la otra no lo está. Además, las mutaciones en NRAS por sí solas pueden activar la señalización mediante las vías de la MAPK, así como de las vías de la PI3K.^{42,47} Desde 1984, Padua, et al., encontraron mutaciones de NRAS en 15 a 20 % de los casos de melanoma cutáneo.⁴⁷ En 2002, Omholt, et al., publicaron una investigación donde determinaron la mutación de NRAS en el codón 61, en 74 tumores primarios y 88 metástasis originadas de estos, y encontraron el alelo mutado en 28 % y 37,5 % de los casos, respectivamente.⁴⁷

El análisis de secuencia de nucleótidos del ADN, confirmó la presencia de mutaciones y reveló que todas ellas estaban localizadas en el codón 61 del gen NRAS.⁴⁷ Históricamente, los tratamientos dirigidos a NRAS mutantes han sido un reto, en parte debido a la dinámica del ciclo de RAS que lleva a la sobreexpresión de vías heterogéneas, haciendo que el desarrollo de medicamentos sea más difícil.⁴⁷ También, requeriría desplazamiento del GTP de Ras, que tiene una fuerte afinidad por el GTP, en un ambiente rico en este, o la reconstitución de su actividad GTPasa.⁴² Sheen, et al., realizaron un estudio de 119 melanomas, incluyendo melanomas de diferentes subtipos, entre ellos melanoma lentiginoso acral, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma sobre lentigo maligno, a los cuales se les determinó la presencia de mutaciones en los exones 1 y 2 del gen NRAS; encontraron mutaciones en 12 de los 119 melanomas evaluados y, de estos, la mutación fue más frecuente en el melanoma sobre lentigo maligno, en el que se encontró la mutación de NRAS en uno de los tres casos con este subtipo clínico, lo que corresponde a 33 % de los casos evaluados.⁴⁶ Actualmente, no existe ningún tratamiento específico eficaz. La focalización en RAS ha demostrado ser muy difícil en el melanoma y otros tipos de tumores, y los inhibidores de BRAF y MEK son ineficaces. Se cree que esto se debe a la dependencia de una señalización mediante CRAF (sin pasar por BRAF) y una señalización a través de la vía PI3K-AKT activada por RAS (sin pasar por MEK).⁴⁷ De hecho, el vemurafenib y el dabrafenib realmente incrementan la activación de los genes de MEK y ERK en el grupo con mutaciones de NRAS.⁴⁷ Están en curso ensayos en los que se evalúa la terapia de combinación con inhibidores de MEK e inhibidores de PI3-AKT.⁴⁷

II.3.5. BRAF.

El gen BRAF codifica una cinasa citoplásmica, serina/ treonina, la cual es un efector clave de la vía de las proteínas MAPK. Las mutaciones en BRAF se producen en su mayoría en el exón 15, que codifica el dominio catalítico de la proteína.⁴⁶ Las sustituciones de valina en la posición 600 (V600), representan el 95 % de las mutaciones puntuales reportadas en el melanoma; la más común es la sustitución de valina por ácido glutámico, V600E (75 %), seguida

por la sustitución por lisina, V600K (20 %).^{45,46} Estas mutaciones resultan en una cinasa BRAF constitutivamente activada, que incrementa su actividad de 130 a más de 700 veces y sobrestimula la vía de la MAPK.^{43,47} Esta mutación promueve el crecimiento tumoral mediante la proliferación celular y el aumento de la angiogénesis, por un aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular y citocinas inhibitoras de macrófagos. También, regula al alza la interleucina 8 (IL-8), la cual promueve la adhesión de melanocitos al endotelio y, así, facilita la aparición de metástasis.⁴¹ En diferentes estudios se ha estimado que la tasa global de mutaciones de BRAF en los pacientes con melanoma, varía de 50 a 70 %.^{36,40,41} Aunque este porcentaje se encuentra en los melanomas cutáneos comunes de áreas con exposición intermitente al sol, la tasa de mutaciones de BRAF es menor en los acrales y de mucosas con menor daño por el sol y están esencialmente ausentes en los uveales.⁴⁵ En su estudio de 119 melanomas, Shenn, et al., también evaluaron el porcentaje de mutaciones en los exones 11 y 15 del gen BRAF; encontraron mutaciones en 17 de los 119, las cuales fueron más frecuentes en los melanomas de extensión superficial y en los melanomas sobre lentigo maligno.⁴⁷ En contraste con lo anterior, también se observan mutaciones de BRAF en nevos melanocíticos típicos y atípicos.⁴⁷ En los nevos, las mutaciones de BRAF inicialmente desencadenan el crecimiento de las lesiones, el cual se detendrá con el tiempo y permanecerá benigno,^{41,47} lo que teóricamente ocurre en 82 % de los nevos melanocíticos que tienen mutaciones de BRAF.⁴¹ Esto sugiere que las mutaciones de BRAF son un evento temprano en el desarrollo del melanoma y se requieren defectos moleculares adicionales para la transformación maligna,³⁹ como una segunda mutación que cause la pérdida de un gen supresor de tumores o la ganancia de una segunda mutación.^{41,45,47} Se ha encontrado que los nevos muestran altos niveles del producto del gen supresor de tumores p16INK4a, el cual puede proteger de la progresión hacia el melanoma mediante detención del ciclo celular y senescencia impulsada por p16. Sin embargo, los melanocitos senescentes exhiben un patrón de tinción en mosaico para el p16, lo que sugiere que p16 puede no ser el único factor que juegue un papel en este proceso. Desde hace más de diez años se han identificado mutaciones en el BRAF en alrededor de la mitad de los melanomas cutáneos, por lo que se han hecho intensos esfuerzos para desarrollar agentes

farmacológicos que inhiban dicho gen para tratar el melanoma metastásico. El primero de estos inhibidores fue el sorafenib, pero este medicamento mostró poca eficacia en el grupo con mutaciones de BRAF.^{42,47} Ahora se piensa que probablemente la actividad vista en pacientes con melanoma es independiente de su efecto sobre el BRAF y podría reflejar su efecto inhibitorio sobre otras cinasas como las del KIT o el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR).^{46,47} En pacientes con mutaciones del BRAF, los resultados más promisorios de ensayos clínicos se han obtenido con fármacos específicamente diseñados hacia la forma mutada de este gen; dos de estos inhibidores son el vemurafenib y el dabrafenib, los cuales han demostrado ser útiles en estudios fase I y II.⁴²

II.4. Clasificación general.

A grandes rasgos, los melanomas oculares en términos generales podemos clasificarlos según su histología y localización.

II.4.1. Histológicamente

Según Callender, elaboró por primera vez en 1931 una clasificación anatomopatológica del melanoma ocular, que originariamente comprendía 6 grupos. Fue modificada por su complejidad y actualmente se definen sólo 4 grupos: fusiformes, epitelioides, mixtas y necróticas.⁹

- Melanomas fusiformes A: son células con gran adherencia, con núcleos fusiformes delgados y banda oscura central. Se puede apreciar un pliegue nuclear mediante microscopio electrónico. Los nucleolos son poco definidos o ausentes, el citoplasma es escaso y los bordes celulares son complicados de observar. Solamente el ocho por ciento de los pacientes fallece por metástasis a los 15 años. Por lo que, el pronóstico de este subtipo es bueno.⁹
- Melanomas fusiformes B: son células muy adherentes, con núcleos fusiformes más grandes bien diferenciados y nucleolos destacados.

Tienen más citoplasma, a diferencia de las fusiformes A. Los bordes celulares no se aprecian bien con el microscopio óptico. Esta tipología celular representa alrededor del 40% de los melanomas de coroides y del cuerpo ciliar. El melanoma uveal presenta una morfología fascicular que es un subgrupo de estas células y que supone el 6% de los melanomas de coroides. Las células fusiformes A y B son las dos variedades que se presentan con más frecuencia en los melanomas del iris. Respecto a su pronóstico, el 15% de los pacientes fallecen a los 15 años por metástasis tras enucleación.⁹

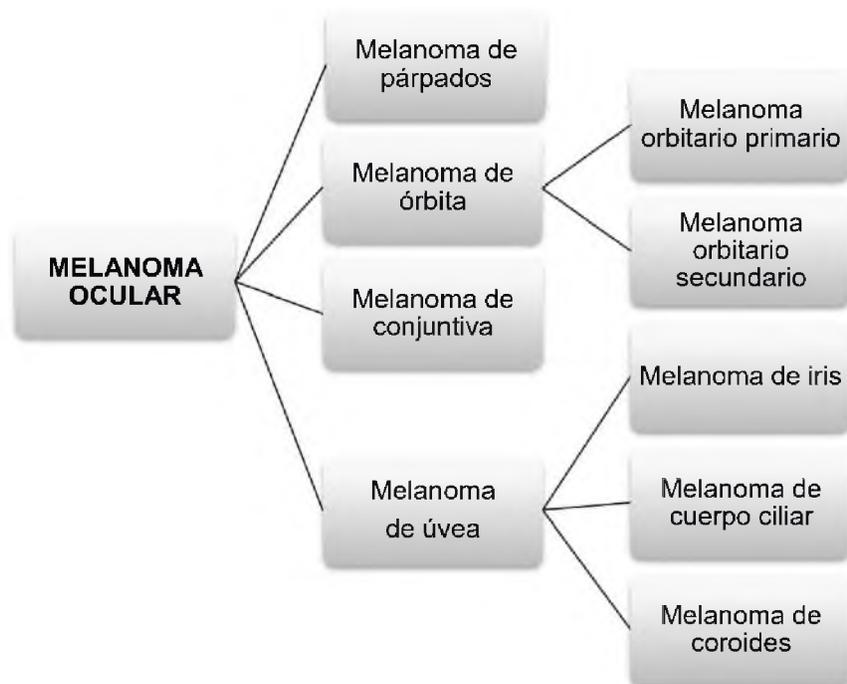
- Melanomas epitelioides: son células poligonales y más grandes que las fusiformes. Tienen núcleos redondos y nucléolos muy prominentes. La escasa cohesión, es característica de este tipo de células que las distingue de las fusiformes. La actividad mitótica es superior en las epitelioides que en las fusiformes. Muestran bastante citoplasma y bordes celulares bien delimitados. Se considera la forma más rara de melanomas de coroides y de cuerpo ciliar (su incidencia es del 3%). Su pronóstico es malo, ya que muestra un setenta y dos por ciento de mortalidad a los 15 años.⁹
- Melanomas mixtos: es una mezcla de células fusiformes y epitelioides. Sin embargo, generalmente están constituidos por células fusiformes tipo B. Este grupo es el más frecuente del melanoma de la coroides y cuerpo ciliar, aproximadamente en un cuarenta y cinco por ciento. El pronóstico es malo, porque el sesenta por ciento que lo presentan fallece a los 15 años.⁹
- Melanomas necróticos: son tumores con necrosis, es decir, con muerte patológica de un conjunto de células, resulta tan intensa que es imposible distinguir la gran variedad de células que lo forman. Representan un siete por ciento de los tumores del cuerpo ciliar y coroides. En cuanto al pronóstico, es similar al de la forma mixta.⁹

Por otro lado, Mac Lean, Forster, Zimmerman y Gamel en 1983 establecen una clasificación hoy vigente para los melanomas uveales, podemos diferenciar dos tipos de células y que se relacionan con el riesgo metastásico (Encimas, 2019):

- Melanomas fusiformes A y B: presentan escasa capacidad metastásica.
- Melanomas mixtos: el riesgo metastásico es proporcional al predominio de células epitelioides, debido a que más de un cincuenta por ciento de este tipo celular en un tumor eleva significativamente el riesgo.¹⁰

II.4.2. Topográficamente.

La clasificación del melanoma ocular en función de la clasificación es la siguiente:



II.5. Melanoma de párpados

El melanoma raramente aparece en los párpados, pero es potencialmente letal. Representa aproximadamente el 1 por ciento de todas las neoplasias palpebrales. El cincuenta por ciento de los melanomas palpebrales son no pigmentados, y esto conlleva a dificultades en su diagnóstico. Son muy agresivos ya que invaden por vecindad vía sanguínea y linfática. Por ello, toda lesión palpebral pigmentada que muestre signos de crecimiento debe ser

extirpadas precozmente. Su evolución pasa primero por una fase de crecimiento horizontal no invasivo y posteriormente por un crecimiento vertical o invasivo.¹⁰

II.5.1. Signos

A continuación, se expondrán los signos más característicos del melanoma palpebral:

- El melanoma que se caracteriza por una placa con contorno irregular y pigmentación variable, se denomina de diseminación superficial.
- Nódulo generalmente azul-negro con piel normal alrededor, denominado melanoma nodular.
- Ulceración y hemorragia.
- Crecimiento rápido.
- Bordes irregulares, forma asimétrica y tamaño superior a los 6 mm de diámetro.¹¹

II.5.2. Tratamiento

Existen diversas técnicas terapéuticas para tratar el melanoma palpebral, entre ellas destacan los diferentes tipos de cirugía, la radioterapia y la crioterapia.¹¹

II.5.3. Biopsias

- Incisión: consiste en la extirpación local de la lesión. Hay dos tipos:
 - La biopsia por rasurado: se lleva a cabo mediante un bisturí y comporta la extirpación superficial de la lesión. También es utilizada en lesiones benignas, aunque no es adecuada si se sospecha de una lesión maligna.

- La biopsia en sacabocados: se realiza con un dermatomo cutáneo. Con este tipo de biopsia se consigue un examen histológico de la parte más profunda de la lesión.
- Resección: consiste en la extirpación total de la lesión. Asimismo, destacan que este tipo de biopsia resulta el tratamiento de elección. Se utilizan dos métodos para el control de la sección congelada: la cirugía micrográfica de Mohs o la sección congelada estándar.¹¹

II. 6. Melanoma de órbita

Los melanomas situados en la órbita son bastante inhabituales, a menudo se producen en asociación con la melanosis ocular. A causa de las recidivas locales que se pueden crear tras la cirugía o por un tratamiento conservador, este tipo de melanoma son principalmente secundarios a los melanomas uveales.

Son los que presentan peor pronóstico, ya que fallecen los pacientes por metástasis. La invasión extraescleral se da a través de las venas vorticosas, los vasos sanguíneos y nervios ciliares.¹²

Dependiendo del origen se pueden clasificar en:

- Primarios: si derivan de los melanócitos presentes en la órbita. En esta tipología es frecuente encontrar alteraciones pigmentarias asociadas como melanocitosis orbitaria congénita, melanocitosis oculodérmica (nevus de Ota) o nevus azul.
- Secundarios: si son originados como extensión local de un melanoma ocular situado en úvea, conjuntiva, párpados, o bien, como metástasis de un melanoma cutáneo.¹³

II.6.1. Signos

Se pueden presentar en la órbita como:

- Una infiltración de los tejidos orbitarios. Sus principales signos y síntomas son ptosis, diplopía, una órbita firme caracterizada por una resistencia a la retropulsión manual del globo ocular y una piel periorbitaria dura y gruesa.
- Una inflamación orbitaria crónica.
- Una afectación de los pares craneales (II, III, IV, V, VI) en el ápex orbitario y una proptosis leve.¹⁴

II.6.2. Diagnóstico

Para su diagnóstico se lleva a cabo la biopsia en esta zona mediante una aguja fina bajo control con tomografía computarizada (TC) para la confirmación del tumor. En caso de fracaso, puede ser necesaria una biopsia abierta.¹⁴

II.7. Melanoma de conjuntiva

El melanoma conjuntival representa alrededor del 2% de todas las neoplasias malignas oculares. Su forma de presentación es como un área pigmentada un poco elevada, irregular y unilateral, de pigmentación marrón o negro con vasos prominentes en el interior. Por ello, ante sospecha de cualquier lesión en la conjuntiva tarsal que invada córnea o muestre cambios clínicos es aconsejable su biopsia.

Desde hace unos años parece haber aumentado su incidencia especialmente en los hombres, manteniéndose estable en las mujeres. Los signos a nivel celular son similares al melanoma cutáneo y muestran láminas de melanoma en el estroma subepitelial.^{14, 15}

Tabla 1. Clasificación de tumores de la conjuntiva según origen

Origen	Benignos	Prnc. cancerosos	Malignos
Epiteliales	* Papilomas * Hiperplasia Pseudoepiteliomatosa	* Queratosis actínica * CIN: Neoplasia intraepitelial	* Ca. escamoso * Ca. mucocépide-moide * Ca. Basocelular
Melanocíticos	* Nevus sin atipia * Pigmentación racial * Melanocitosis Ocular * Melanosis Secundaria * Melanosis Adquirida 1ª sin atipia	* Nevus con atipia * Melanosis Adquirida 1ª con atipia	* Melanoma
Glándulas anejas y secundarias	* Oncocitoma * Adenoma Pleomórfico * Adenoma Apocrino * Adenoma sebáceo		* Adenocarcinoma Sebáceo
Tej. Blandos	* Granuloma piogénico * Hemangioma * Linfangioma * Fibroma * Mixoma * Osteoma		* Sarcoma de Kaposi * Histiocitoma Fibroso * Rhabdomiomasarcoma
Linfoide	* Hiperplasia linfoide		* Linfoma * Leucemia * Plasmocitoma

Fuente: Toledano Fernández N, García Sáenz S, Díaz Valle D, Arteaga Sánchez A, Segura Bedmar M, Lorenzo Giménez S, et al. Empleo de interferon Alfa-2B para el tratamiento de carcinomas conjuntivales intraepiteliales en casos seleccionados. ArchSocEspOftalmol 2015; 78: 265-271.

II.7.1. Histopatología

Los melanomas conjuntivales se originan en los melanócitos intraepiteliales. Al transformarse en maligno, los melanócitos pierden sus dendritas y muestran características atípicas como la morfología epitelial, núcleo grande y un nucléolo prominente. Además, reproducen en aumento e invaden las capas más superficiales del epitelio conjuntival.

En este tipo de melanoma se pueden apreciar cuatro tipos celulares: las células epitelioideas grandes, células epitelioideas poliédricas pequeñas, células en huso y por último células globosas. También se puede encontrar como la combinación de diferentes tipos. Las células del tumor son altamente invasivas y pueden alcanzar otras áreas como esclera, episclera e incluso intraocularmente (más probable después de una cirugía inadecuada, mayormente si hay una disrupción de la membrana de Bowman, que acede barrera natural).¹⁵

II.7.2. Factores de riesgo

Se consideraba que los factores que pueden desencadenar este tipo de tumor son los siguientes:

- A partir de una melanosis primaria adquirida (MPA) en un cuarenta y dos por ciento de los casos.
- Por un nevus preexistente (39%).
- A raíz de un novus (16%).¹⁵

II.7.3. Factores pronósticos

A continuación, se mencionan varios indicadores de pronóstico.

- El grosor en cuanto al tejido que ocupa.
- Número de cuadrantes implicados en la conjuntiva.
- La localización en la conjuntiva bulbar o extrabulbar.
- Si hay afectación caruncular.
- Si hay invasión linfática.
- La tipología celular.¹⁶

II.7.4. Signos

Los signos que se pueden observar durante su diagnóstico son los siguientes:

- Frecuentemente se sitúan en el limbo, aunque puede aparecer en otra parte de la conjuntiva.
- Un nódulo negro o gris que contiene vasos nutricios dilatados que pueden estar fijados a la epiesclera.
- Si son amelanóticos son de color rosa con apariencia lisa y en carne de pescado.

Una vez confirmado su diagnóstico es recomendable realizar seguimientos oftalmológicos cada seis o doce meses por la alta tasa de recidivas. Y además, se aconseja la exploración física por la posible diseminación tumoral con palpación de ganglios regionales.¹⁷

II.8. Melanoma de úvea.

El tracto uveal situado en la capa media del ojo está comprendido por el iris, el cuerpeciliar (CC) y la coroides. La coroides resulta ser el sitio más común de afectación entre un 85-90 por ciento de los casos, seguido del cuerpo ciliar que supone entre un 5-8 por ciento y el iris un 3-5 por ciento de los casos.

El melanoma de úvea es el tumor maligno primario más frecuente, con una incidencia de 1 por cada 10, 000 habitantes, afecta personas entre la quinta y séptima década de la vida.¹⁸

Generalmente surge como un melanoma coroideo, y casi siempre unilateral. Por regla general tienen un crecimiento lento y localizado hacia la cavidad vítrea y pudiendo adquirir forma nodular o de champiñón o masa multilobular. En estadios más avanzados se asocia a desprendimiento de retina y crecimiento hacia estructuras extraoculares por los canales emisarios de las venas vorticosas, de los nervios y arterias ciliares.

Hay que destacar que los tumores del iris suelen detectarse antes que los del cuerpeciliar y coroides.

Las metástasis acostumbran a diseminarse por vía hematológica dada la ausencia de vasos linfáticos en la úvea, y la mayoría se dirigen hacia el hígado. Si se encuentra afectación del ganglio linfático submandibular, preauricular o cervical, es que ha habido extensión subconjuntival del tumor primario.¹⁹

II.9. Morfología.

Se diferencian tres tipos de melanoma según su forma:

- Melanoma amelanótico en botón de camisa: presenta los vasos sanguíneos congestionados. Si el tumor ha atravesado el epitelio pigmentario de la retina y no es pigmentado, suele ser visible mediante oftalmoscopia. Hay que destacar, que la base pigmentada

botón de camisa no se debe a la melanina del tumor, sino a las múltiples capas del epitelio pigmentario de la retina.

- Forma de hongo: la forma en cúpula lisa de los melanomas coroideos por el recubrimiento de la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina. Este al atravesar las capas se hernia y los bordes de la rotura estrangulan los vasos sanguíneos en la parte desprendida del tumor, estos se dilatan y producen fugas de líquido. Entonces, la parte herniada del tumor se convierte en globulosa, adquiriendo forma de hongo.
- Difusos: corresponde a una proporción minoritaria de melanomas que infiltran la úvea sin formar un tumor voluminoso. Tienen tendencia a ser muy agresivos, y a menudo se han extendido extraocularmente en el momento del diagnóstico.²⁰

II.10. Cambios moleculares.

II.11. Factores de riesgo generales

La presencia de presentar alguno de los siguientes factores no implica que se vaya a padecer el tumor. Pero su probabilidad de riesgo es mayor. Entre los factores de riesgo se encuentran los siguientes:

- Tener edad avanzada.
- Presentar una tez y ojos claros.
- Presentar lesiones predisponentes como melanocitosis y/o nevus.
- Padecer determinadas alteraciones genéticas.
- Factores ambientales: nivel socioeconómico bajo, exposición a la luz solar, exposición laboral como soldadura, etiología viral o traumas que favorezcan el crecimiento neoplásico.
- Antecedentes personales o familiares de melanoma.²¹

II.12. Signos y síntomas generales

Por regla general el melanoma no produce signos ni síntomas tempranos, más bien son de aparición tardía y especialmente cuánto más periférico sea el

tumor. Por eso, resulta vital su derivación si el paciente nota alguno de los siguientes síntomas.

- Disminución de la agudeza visual (AV), referida en forma de visión borrosa, es el síntoma más común. Cuando se produce afectación de la AV, suele ser secundaria a la afectación de la papila y/o mácula a consecuencia del crecimiento tumoral, o bien, por un desprendimiento de retina de tipo exudativo.
- Miodesopsias acompañadas o no de fotopsias, es el segundo síntoma más frecuente.
- Mancha oscura en el iris.
- Cambios en el tamaño o forma de la pupila.
- Cambios en la posición del globo ocular en la órbita.
- En estadios avanzados con grados de necrosis: endooftalmitis, hemo vítreo, glaucoma secundario e incluso panuveítis.
- Crecimiento de lesiones coroidales pigmentadas indeterminadas como el de los nevus. Sin embargo, hay que destacar que resulta prácticamente imposible distinguir un melanoma pequeño de un gran nevo atípico de 1-3 mm de grosor.
- Pigmentación anaranjada y líquido subretinal.²²

II.13. Técnicas de diagnóstico

II.13.1. Oftalmoscopia

Consiste en una exploración del fondo de ojo para revisar la retina y el nervio óptico a través de una lupa pequeña y una luz.

Según el Instituto Nacional del Cáncer, la oftalmoscopia indirecta en midriasis resulta ser el método diagnóstico por excelencia siempre y cuando los medios sean lo suficientemente transparentes. Cuando los medios intraoculares no son transparentes o bien hay melanomas amelanóticos, hemorragias o inflamaciones, resultan ser fundamentales las técnicas básicas de diagnóstico complementarias como la ecografíaocular (Modo A y B), la Resonancia Magnética y la Tomografía Computarizada.²³

Es una técnica que facilita una visión estereoscópica y panorámica del fondo de ojo, por eso resulta ser la más recomendada.

La forma de presentación predominante se basa en lesiones pigmentadas de color marrón, con forma nodular o de champiñón como sucede con el melanoma coroideo, pudiendo observarse desprendimiento de retina exudativo o hemorragias vítreas.²⁴

El porcentaje de error de diagnóstico afortunadamente ha disminuido con el tiempo.^{25, 26} Gracias a la mayor experiencia de los examinadores y a las nuevas técnicas complementarias de exploración.

II.13.2. Biomicroscopía anterior con lámpara de hendidura

Se realiza un examen intraocular según el Instituto Nacional del Cáncer para revisar la retina, el nervio óptico y otras partes oculares mediante un haz de luz fuerte y un microscopio.²⁶

Mediante esta técnica se puede apreciar en el caso del melanoma de iris, una protusión en la superficie, deformación pupilar con ectropión del epitelio pigmentario, vascularización, afectación angular y en estadios más avanzados puede dar lugar a una catarata en sector e hipertensión. También puede observarse signos indirectos como los vasos conjuntivales y episclerales dilatados, uveítis anterior y/o posterior, nódulo de extensión extraocular y presencia de catarata focal o total.²⁷

II.13.3. Ecografía ocular

El procedimiento consiste en el rebote de ondas de sonido de alta energía (ultrasónicas) en los tejidos internos del ojo con el fin de producir ecos. Se utilizan gotas para adormecer el ojo y se coloca una sonda en la superficie ocular que envía y recibe ondas sonoras. Los ecos generan una imagen (ecograma) del interior del ojo y se mide la distancia desde la córnea hasta la retina.

Se considera una técnica sencilla, indolora, no invasiva, dinámica, técnicamente asequible y con una relación coste-efectividad bastante aceptable.²⁸

La ecografía resulta ser un método elemental para el diagnóstico del melanoma de coroides. Aporta resultados fiables cuando los medios no son transparentes, así como las medidas del tumor (siempre y cuando sea mayor de 2 mm de altura). A parte, permite detectar la extensión ocular y extraocular del tumor. Los nódulos de extensión extraescleral, son masas bien circunscritas de reflectividad media y generalmente adyacentes a la masa intraocular.

La ecografía también es capaz de detectar lesiones de 0.75 mm, aunque el diagnóstico es más fiable cuando los melanomas presentan una altura de entre 2 y 2.5 mm.²⁹

La reflectividad interna de la lesión contribuye al diagnóstico diferencial, con el propósito de distinguirlos de otras patologías.

La ecografía en modo A es una representación unidimensional vertical de los ecos reflejados sobre la sonda. Presenta unos patrones con baja reflectividad interna del tumor, con un pico alto de reflectividad al inicio que disminuye y posteriormente aumenta gradualmente hasta la esclera (ángulo kappa).

La ecografía en modo B es una representación bidimensional. Donde cada eco se representa con un punto en el espacio con una intensidad específica. La unión de múltiples ecos da lugar a la representación en dos dimensiones de la estructura estudiada.

II.13.4. Ecografía de muy alta frecuencia (EMAF)

Según la Sociedad Española de Retina y Vítreo esta técnica ha favorecido el diagnóstico de masas del segmento anterior. Ya que, permite diferenciar un tumor sólido de un quiste y medirlo con precisión, mayor que con el OCT de segmento anterior (ASOCT).

En cambio, para los tumores sólidos compatibles con melanomas, la diferenciación tisular en moda A en EMAF no es tan preciso como para los melanomas de coroides.³⁰

Los melanomas situados en el iris son más voluminosos que los nevus con estructura interna irregular. Pueden presentar forma cupuliforme o bien polilobulados en la superficie anterior. La sombra acústica es más significativa que en los nevus, hay extensión a la capa de epitelio pigmentario de iris y a menudo se detectan zonas quísticas en su seno. En algunos casos se puede detectar un melanoma anular con glaucoma secundario.

Los melanomas del cuerpo ciliar son detectables mediante esta técnica cuando su espesor es inferior o igual a 5 mm. Los tumores menores de 3 mm de diámetro del cuerpo ciliar no acostumbran a presentar crecimientos importantes en un período de tres años.

Hay que destacar que, en todos los casos de melanomas del cuerpo ciliar se ha de realizar una exploración con EMAF para valorar la distancia del tumor al ángulo iridocorneal, y contrastar la ausencia de infiltración escleral.³¹

Este tipo de melanomas del cuerpo ciliar al igual que los de coroides, provocan una atenuación del haz de ultrasonidos, particularmente si se usa el modo A estandarizado.

Este tipo de ecografía detecta igualmente un pulso vascular en el seno de la lesión, a diferencia de los tumores benignos. Pero el modo A estandarizado, presenta menor sensibilidad y especificidad que el Eco-Doppler Color (EDC).³¹

II.13.5. Eco-Doppler Color (EDC)

Se utiliza para estudiar tanto cualitativamente como cuantitativamente el pulso vascular interno de los melanomas uveales. Por ejemplo, en ecografía modo A estandarizada este se puede detectar en un ochenta por ciento de los casos y en modo B en un sesenta por ciento aproximadamente. Sin embargo, el Eco-Doppler Color ha demostrado ser más fiable, por detectar el pulso en un 96.5% de los casos.³²

Según un estudio en 1995 de la Fundación Rothschild y el Instituto Curie de París, fueron distinguidos cinco estadios de vascularización:

- Estadio I: tumores de menos de 6 mm de altura, cupuliformes y de localización posterior al ecuador. En modo color se apreciaba el flujo próximo a la superficie tumoral. En modo pulsado, la velocidad sistólica máxima estaba situada entre 10 y 6 cm/s y el índice de resistencia entre 0.55 y 0.70.
- Estadio II: tumores voluminosos (altura situada entre 5 y 9 mm), situados tanto anteriormente como posteriormente al ecuador. En modo color, fueron detectadas arterias y venas bajo la superficie del tumor. Se puede observar en modo color la presencia de arterias (color rojo) y venas (color azul), cerca del ápex del tumor, situado cerca del nervio óptico. Situado de forma central sobre el polo posterior y muy voluminoso, con una altura de 5.8 mm y un diámetro de 9.6 mm.
En modo pulsado, representa la velocidad sistólica máxima (22 cm/s) y el índice de resistencia (0.58).
- Estadio III: tumores muy voluminosos, con altura superior a 9 mm, forma nodular o en champiñón y asociados a hipertensión ocular. Tanto la velocidad sistólica máxima y el índice de resistencia dependían de la severidad de la hipertensión.
- Estadio IIIb: tumores coroideos muy voluminosos, sin asociación de hipertensión ocular. Con masa tumoral vascularizada y una velocidad sistólica máxima superior a 30 cm/s y un índice de resistencia entre 0.60 y 0.70.
- Estadio 0: correspondiente a la ausencia de flujo. Pueden tener relación con hemorragias intratumorales, lesiones de pequeñas alturas e hipertensiones oculares significativas.³³

II.13.6. Angiografía

II.13.6.1. Angiografía con fluoresceína (AGF)

Es una prueba complementaria de tipo dinámico, en la que se inyecta fluoresceína en la vena antecubital del paciente. La base teórica de la prueba es la luminiscencia, esta se produce cuando una emisión de radiación electromagnética es absorbida y reemitida en una frecuencia diferente. Esta técnica sirve para delimitar los límites tumorales y patrón de vascularización.

Es esencial que haya transparencia de medios y que el tumor no sea muy periférico. La fluoresceína, se distribuye a través de la circulación coroidea, posteriormente por las arterias retinianas y por último por las venas. Tras la inyección de esta, se toman fotografías del fondo de ojo. El llenado coroideo se produce después de 10 o 15 segundos tras ser inyectada, la cual se hace muy brillante y se desvanece a los 30 segundos. La arteria central de la retina es visible a los 15 segundos. Cuando el contraste comienza a llenar la red venosa, se observa el flujo laminar.

Aproximadamente, a los 10 minutos de la inyección la red coroidea y vascular se quedan completamente vacías. Presentan circulación tumoral intrínseca, los melanomas de gran tamaño. Además, muestran una difusión de contraste (“leakage”) y de puntos hiperfluorescentes (“hotspots”).

Los melanomas con presencia de hemorragias no muestran efecto pantalla (atenuación de la hiperfluorescencia de la coroides por presencia de sangre u otros tejidos). A veces, se pueden apreciar simultáneamente los vasos tumorales junto con los de la retina formando la “doble circulación”, que consiste en una segunda circulación a parte de la que ubica de normal en la retina. En cambio, lesiones vasculares como retinopatía diabética, oclusiones vasculares retinianas sugieren dicho efecto pantalla.

La angiografía sólo permite explorar para ver si una lesión es compatible o no con melanoma, ya que muchas lesiones presentan los mismos patrones angiográficos.³³

II.13.6.2. Angiografía con verde Indocianina (AVI)

En abundantes casos resulta ser mejor que la AGF, debido a que no está influenciada por la pigmentación del tumor y los márgenes y vasos coroideos están mejor delimitados.

Se pueden apreciar puntos de hiperfluorescencia focal en la superficie del tumor tanto en la AGF como en la AVI. Estos puntos, son debidos a cambios en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) sobre la superficie del tumor por tinción tardía en la AVI.

En cambio, las zonas de desestructuración del EPR son hipofluorescentes. La AVI en algunos casos resulta una técnica muy valiosa de diagnóstico para identificarla macro-microvascularización dentro o alrededor del tumor.³³

II.13.7. Autofluorescencia (AF)

Es un método de diagnóstico por imagen no invasivo que se caracteriza por la emisión de luz tras su excitación por una luz de diferente longitud de onda. La AF de longitud de onda larga cercana al infrarrojo refleja la distribución de melanina del epitelio pigmentario de la retina y la AF del fundus, representa el estado del EPR suprayacente, aportando información de su metabolismo. Un patrón de AF uniforme, muestra que el EPR presenta una actividad metabólica normal, cuando hay lesiones en el EPR se produce un aumento de su metabolismo, es decir, un patrón de hiperautofluorescencia.

En el caso de los melanomas coroideos como presentan frecuentemente parches de pigmento naranja y líquido subretiniano, muestran zonas intensamente hiperautofluorescentes.

En los tumores grandes, pigmentados y con disrupción del EPR suprayacente, la AF aumenta. En caso contrario, puede haber zonas con hipofluorescencia por hiperplasia del EPR y metaplasia fibrosa.³⁴

II.13.8. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Actualmente, estas tecnologías resultan una ayuda en el diagnóstico de los tumores intraoculares, incluso en la planificación y valoración del tratamiento. Ya que son de fácil realización, no invasiva y de alta resolución que permite

valorar la estructura interna de las lesiones tumorales y cuantificar los daños estructurales causados.

Estudios recientes han demostrado una mejor resolución en la visualización de cambios coroideos y retinianos mediante esta técnica. Se pueden observar espacios vacíos que podrían corresponder a lagunas vasculares.

Por ejemplo, los signos clínicos que se pueden evidenciar a través de OCT en casos de melanomas de coroides son presencia de sombra posterior, irregularidades en la estructura interna, compresión o pérdida de coriocapilar, pérdida estructural de fotorreceptores, alteraciones de capas de la retina y presencia de fluido subretiniano. A diferencia de los nevus, los melanomas de coroides con esta técnica muestran una estructura interna más irregular. Varios estudios constatan que cuando se compara la ecografía convencional con la OCT, en la medición de los diámetros basales en tumores pequeños, hay una sobre estimación de aproximadamente 1 mm a favor de la ecografía. Lo que quiere decir, que la OCT resulta ser más precisa en la medición de lesiones pigmentadas pequeñas ya que las delimita mejor.³³

II.13.9. Tomografía computarizada (TC) y resonancia nuclear magnética (RMN)

LA RMN Y TAC, Son técnicas que suelen ser útiles en la detección del crecimiento extra escleral avanzado casos en que la visualización del fondo de ojo resulte difícil o imposible (hemorragias vítreas, desprendimientos de retina extensos o cataratas maduras).

Aunque la ecografía suele ser más precisa, tanto para el diagnóstico como para la medición del tumor. El melanoma uveal en la TC aparece como una lesión hipodensa con aumento homogéneo y moderado tras la inyección de contraste intravenoso. En la RMN, el melanoma uveal melanocítico se presenta como una imagen hipertensa en secuencia potenciadas en T1 e hipointensa en T2 con respecto al vítreo.

La melanina actúa como una sustancia que aumenta la intensidad de señal en secuencias T1 y la disminuye en secuencias T2. En los melanomas uveales

amelanóticos puede dificultar el diagnóstico diferencial con las metástasis coroideas.

Algunos estudios demuestran que la señal en T1 está relacionada cuantitativamente con la cantidad de melanina.

El realce después del suministro de contraste se produce por una alteración o ausencia de barrera hemato-retiniana. La RMN resulta ser más sensible que la TC a la hora de identificar los melanomas uveales, debido a que la TC es inespecífica en cuanto a la caracterización tisular. Aparte, la RMN es óptima para ver desprendimientos de retina y la extensión extra escleral del melanoma uveal.³³

II.13.10. Biopsia-aspiración con aguja fina (BAAF)

Es una técnica invasiva y la más empleada para biopsia pronóstica, acostumbra a practicarse en casos en que el diagnóstico no está claro, o en pacientes que solicitan una confirmación histológica de la patología. Esta implica el uso de una aguja, su longitud dependerá de la localización de la biopsia. De modo que la aguja, se conecta a un sistema tubulado y éste a una jeringa convencional.

El propósito de utilizar un sistema tubulado entre la aguja y la jeringa es para evitar un movimiento inducido.

Se puede realizar una incisión escleral (a fin de evitar una presión excesiva cuando se penetra en el ojo) o transvítrea entrando a través de la pars plana. El meridiano de inserción varía según la localización del tumor. Una vez que la aguja se inserta en el tumor, se realiza una aspiración suave tirando del compresor y retirando la aguja a lo largo del eje de inserción sin soltar el compresor por tal de evitar la diseminación tumoral.³⁴

Las posibles complicaciones del uso de esta técnica son hemorragias vítreas, en la cámara anterior. Además de lesiones retinianas por ejemplo desgarros, riesgo de siembra tumoral o cambio en el comportamiento tumoral.³⁵

II.14. Tratamiento.

Técnicas terapéuticas.

Existen diferentes técnicas para el tratamiento del tumor, cuya elección dependerá de los siguientes aspectos:

- Diámetro y altura del tumor.
- Extensión y localización del melanoma.
- Efectos secundarios del tumor sobre los tejidos oculares.
- Patología oftalmológica concurrente (glaucoma, retinopatía diabética, neuropatías ópticas, etc.)
- Estado general del paciente y edad.
- Preferencias del paciente.³⁶

Según el Instituto Nacional del Cáncer en el 2020 y la Sociedad Española de Retina y Vítreo se utilizan cinco tipos de tratamiento estándar en adultos actualmente en melanoma ocular:

II.14.1.Observación cautelosa

Consiste en el seguimiento de la patología sin proporcionar tratamiento, a excepción que haya signos o síntomas. La observación periódica incluye tales pruebas como el examen de fondo de ojo bajo midriasis, imágenes de fondo de ojo y ecografía con el objetivo de registrar las dimensiones del tumor y su crecimiento.

Se lleva a cabo en pacientes que no tienen signos o síntomas y cuya neoplasia no está creciendo. También es una opción consentida para tumores pequeños de menos de 3mm de altura.³⁷

II.14.1.1. Cirugía

Considerada la forma más común para el melanoma ocular. La cual engloba diversos tipos de cirugía:

II.14.1.2. Resección:

Consiste en la extracción del tumor y una pequeña cantidad de tejido sano circundante.

- **Resección local o transescleral:** consiste en realizar un colgajo superficial en la zona suprayacente del tumor, después una esclerouvectomía que permita la escisión en bloque de la masa y la realización de una vitrectomía parcial.
 - Indicaciones: para pacientes con buen estado general, con posibilidades visuales, que presenten tumores de gran tamaño (8-10 mm) con base relativamente pequeña (menor de 15-16 mm), de localización anterior y también para casos en los que el tumor se presenta acompañado de un desprendimiento exudativo extenso.
 - Contraindicaciones: en tumores mayores de 16 mm de diámetro, en tumores donde la distancia respecto del disco óptico sea menor de un diámetro de disco y tampoco si hay extensión extraescleral.
 - Complicaciones precoces: hemorragia vítrea, hipema, hemorragia subretiniana, blefaroptosis transitoria, cataratas, desprendimiento de retina, edema corneal y presión elevada.
 - Complicaciones tardías: catarata, fibrosis subretiniana, sinequias posteriores, desprendimiento de retina, edema macular cistoide, glaucoma, adelgazamiento escleral y raramente neovascularización del iris. Las másfrecuentes son la hemorragia retiniana, el desprendimiento de retina, la fibrosis pre o subretiniana y la catarata.
- **La iridectomía e iridociclectomía:** Se emplean para la resección de tumores de iris y cuerpo ciliar. Se acostumbra a realizar braquiterapia de forma complementaria postquirúrgica. Muestran un excelente control local y una baja tasa de recurrencia baja (menor del 5%), la tasa de supervivencia resulta análoga a la enucleación.

- **Endoresección:** es la sustracción del melanoma con vitrectomo mediante vitrectomía por pars plana y además suele necesitar otros procedimientos quirúrgicos posteriores. La cual ha demostrado eficacia en la conservación de visión útil en tumores de gran tamaño, donde el tratamiento de elección hubiese sido la enucleación o braquiterapia. Y además no parece incrementar el riesgo de metástasis.
 - Indicaciones: tumores posteriores con altura superior a 8 mm y una base menor a 15 mm, también puede ser eficaz en casos donde no son aconsejables otros tratamientos o para preservar la visión en pacientes con un único ojo funcional.
 - Complicaciones: las principales debidas a la agresividad de la técnica. El desprendimiento de retina caracterizado como la más grave, el sangrado del lecho escleral, la hipertensión ocular, la catarata y la membrana epirretiniana.

II.14.1.3. Eucleación

Ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección para el melanoma uveal. Consisten la extirpación del ojo por completo y parte del nervio óptico, respetando la conjuntiva y los músculos extrínsecos (bajo anestesia local o general). Se coloca un implante orbitario con la finalidad de dar volumen para adaptar posteriormente una prótesis externa que sea similar al aspecto externo del otro ojo.

- Indicaciones: presencia de extensión extraescleral, tumores peripapilares ofoveales, si hay invasión del nervio óptico, ojos ciegos o dolorosos (por glaucoma secundario grave), melanomas de elevado tamaño que no se puede aplicar tratamientos conservadores y sin expectativa de recuperación visual.
- Complicaciones: dolor tras la cirugía, exposición de la prótesis por adelgazamiento de los tejidos que la cubren, irritación ocular e incidentes secreciones.

Hay que destacar que, la visión postratamiento se deberá a la medida tumoral y que pacientes que presenten melanomas de gran tamaño tienen más probabilidades tanto de recidiva local como de metástasis a lo largo del tiempo.

II.14.1.4. Exenteración orbitaria

Es la extracción del contenido orbitario que engloba el globo ocular, el párpado, los músculos, los nervios y la grasa orbitaria), esto conlleva a reseca conjuntiva, músculos oculares extrínsecos y todo el contenido ocular.

Posteriormente a la cirugía, a veces se coloca un ojo artificial semejante al otro ojo. Por esta razón, es considerada una cirugía muy radical y mutilante.

- Indicaciones: para un melanoma de coroides con extensión orbitaria acompañando no a un ojo amaurótico y/o doloroso. También cuando en un melanoma coroides presenta recidiva tras enucleación.
- Complicaciones precoces: infección y hemorragia ocular.
- Complicaciones tardías: apertura de la sutura o rechazo al injerto.³⁵

II.15. Radioterapia

II.15.1. Radioterapia externa.

- Radioterapia de haz externo con partículas cargadas: Es un tipo de radioterapia externa, mediante una máquina especial de radioterapia que dirige protones o iones de helio hacia las células cancerosas para eliminarlas, esto afecta levemente al tejido de alrededor. Debido a que, focalizan la mayoría de su energía sobre un tejido pequeño minimizando la radiación hacia estructuras oculares sanas (fenómeno llamado pico Bragg).
 - Indicaciones: para tumores grandes de hasta 15 mm de grosor, peripapilares (pero se puede tratar cualquier localización) y sin desprendimiento de retina completo.
 - Complicaciones: pérdida de pestañas, ojo seco, queratitis, catarata, uveítis crónica, hifema, neovascularización de iris, glaucoma neovascular, edema macular, desprendimiento de retina, neuropatía óptica, hemorragia vítrea y atrofia escleral. Las complicaciones en el segmento anterior especialmente el

glaucoma neovascular, son más incidentes que con la braquiterapia.

- Radiación estereotáctica: se trata de una técnica novedosa que se puede aplicar mediante Gamma Knife, esta terapia se puede administrar en un solo tratamiento. Envía rayos gamma de forma localizada sobre el tumor o tejido a tratar con alta precisión y dosis de radiación, ocasionando poco daño al tejido sano. Se ha convertido en una terapia alternativa a la cirugía, ya que presenta grandes ventajas por su precisión extrema y no invasiva. Las tasas de supervivencia son similares a las de haz de protones y enucleación.
 - Indicaciones: melanomas grandes no susceptibles con otras técnicas conservadoras, pero no aún no se puede recomendar su uso debido a la escasez de estudios.
 - Complicaciones: Catarata, glaucoma neovascular, retinopatía, neuropatía óptica y desprendimiento de retina. En tumores yuxtapapilares tiene una mayor tasa de efectos secundarios que la braquiterapia con yodo.

II.15.2. Radioterapia con placa localizada o braquiterapia

Es un tipo de radioterapia interna que consiste en la administración de una placa radioactiva que puede contener isótopos radioactivos como Iodo-125 o Rutenio-106 (los más utilizados actualmente) sobre la base escleral del tumor. Con el objetivo de conseguir la máxima dosis en el tumor y mínima sobre el resto de estructuras del ojo.

Por regla general, las placas son redondeadas, cóncavas, de uno 10 y 25 mm de diámetro. La placa se extrae al final del tratamiento, que dura varios días entre 2 y 7. Esta técnica puede ser complementaria a otras técnicas quirúrgicas

como endorresección o resección local, con el fin de prevenir las recidivas postquirúrgicas.³⁶

- Indicaciones: tumores medianos según el estudio COMS (Estudio colaborativo de melanoma ocular) T2 según la clasificación “Tumor No de Metastasis” (TNM), tumores pequeños según COMS y T1 según TNM que demuestran signos de actividad y/o proliferación.

- Indicaciones cuestionables:
 - Tumores yuxtapapilares, la braquiterapia se asocia a un mayor riesgo de recurrencia y pérdida visual.
 - Tumores grandes: cuando no acepta el paciente otras alternativas y es informado de las consecuencias de pérdida funcional.
 - Tumores en melanositis oculo/nevus de Ota, la dificultad de la transiluminación va a interferir en la colocación de la placa.
 - La extensión sistémica, no es aconsejable si la expectativa de supervivencia es muy baja.
 - Criterios de exclusión: tumores con extensiones extraoculares mayores de 5 mm o estadio T4e y ojos ciegos dolorosos sin percepción visual.
 - Complicaciones: catarata, neuropatía óptica por radiación, retinopatía por radiación, glaucoma neovascular y síndrome de tumor tóxico. En definitiva, las complicaciones de la braquiterapia están influenciadas con la radiación, tamaño y localización tumoral y de la respuesta biológica de cada paciente a la irradiación.³⁷

II.15.3. Fotocoagulación

Procedimiento a través de un láser que destruye los vasos sanguíneos encargados de suministrar nutrientes a las células malignas. El mecanismo de foto destrucción del melanoma con láser es indirecto, por carencia de

vascularización tumoral. Son necesarias entre 4 y 10 sesiones terapéuticas para conseguir resultados.

Respecto a la fotocoagulación como adyuvante a la braquiterapia, tiene la finalidad de erradicar el tejido tumoral residual y disminuir las posibilidades de recurrencia.

- Indicaciones: para melanomas pequeños con evidencia de crecimiento o actividad (no puede ser empleada en tumores del cuerpo ciliar), también en melanomas medianos seleccionados y como tratamiento complementario para un tumor residual o recidivante.
- Complicaciones: alta tasa de fallos tras fotocoagulación y recidivas tumorales.³⁸

II.15.4. Termoterapia transpupilar

Es la aplicación de láser de diodo con una amplitud de onda de unos 810 nm a través de la pupila dilatada hacia superficie del tumor, causando hipertermia y necrosis tumoral.

Se requieren unas 3 o 4 sesiones y unos 6 o 9 meses para objetivar la regresión del tumor.

- Indicaciones: melanoma de coroides pequeño y como terapia adyuvante a la braquiterapia para tratar tumores de mayor tamaño (“técnica del sándwich”).
- Complicaciones: obstrucción de rama venosa de la retina, tracciones retinianas, isquemia periférica, riesgo de extensión extraocular especialmente en tumores grandes.³⁹

1. III.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Melanoma ocular Sub tipo por topografía	Es una enfermedad por la que se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos que conforman el ojo .	Melanoma de iris. Melanoma de cuerpo ciliar. Melanoma de coroides. Melanoma con diseminación extraocular y melanoma ocular uveal metastásico. Melanoma ocular uveal recidivante.	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos	Femenino Masculino	Nominal
Tratamiento	En medicina, es el conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Enucleación Quimioterapia Radioterapia	Nominal
Lateralidad del melanoma ocular	Lugar en el que se encuentra ubicado el melanoma ocular respecto o relacionado al ojo afectado	Ojo derecho Ojo izquierdo	Nominal

Metástasis	Es el proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que inicio	Hígado Pulmón Cerebro No se presento	Nominal
Estatus vital	Condiciones en la que se encuentra el paciente tras la alta medica	Vivo con enfermedad Vivo sin enfermedad Fallecidos	Nominal
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración de el tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento	12 meses-1 año 24 meses-2 años 48 meses-4 años 60 meses-5 años > 60 meses- 5 años	Ordinal

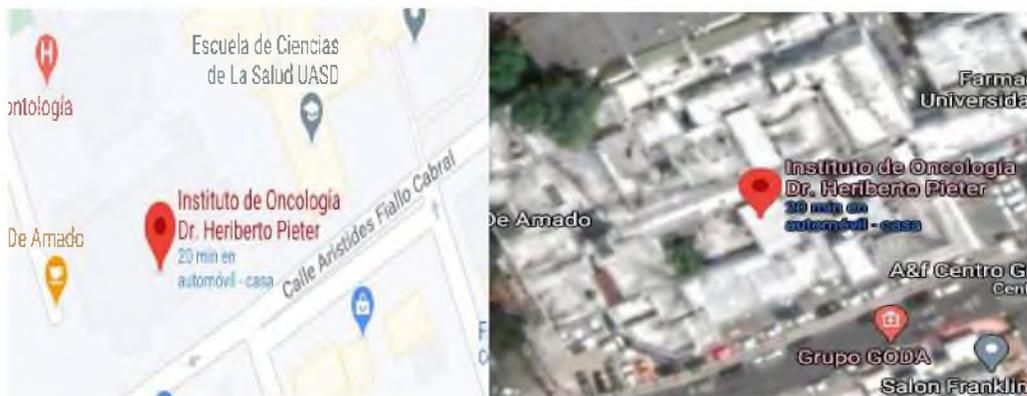
III.3. MATERIAL Y MÉTODOS

III.3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal y observacional; con el propósito de determinar la frecuencia, tratamiento y evolución clínica del Melanoma Ocular en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016 (Ver anexo V.1. Cronograma).

III.3.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón 1, Santo Domingo 10102, Zona Universitaria, Santo Domingo, Distrito Nacional; cuyos límites son: Al norte - José Contreras Al sur- Correa y Cidrón Al este – Calle Santo Tomás de Aquino Al oeste – Avenida Alma Mater



III. 3. Universo

El universo está constituido por todos los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno durante el periodo del estudio.

III.4. Muestra

La muestra está constituida por los 281 pacientes por los pacientes diagnosticados con melanoma ocular y nevos.

III.5. Criterios

III.5.1. Inclusión

- Pacientes de ambos sexo.
- Pacientes mayores 18 años
- Pacientes diagnosticados con melanoma ocular
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado

III.5.2. Exclusión

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes con melanomas primarios de otras estructuras anatómicas
- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado
- Pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico en estudios oculares

III. 6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de los datos se diseñó un formulario que incluyó variables sociodemográficas pertinentes del paciente con melanoma ocular y los datos desarrollados relacionados con la enfermedad. (Ver anexo V.2. Instrumento de recolección de datos).

III. 7. Procedimiento

Mediante comunicación a la Escuela Nacional de Oncología de la Liga Dominicana contra el Cáncer se solicita la aprobación del tema de investigación y autorización para el acceso y revisión de los expedientes clínicos de los

pacientes con diagnóstico de melanoma ocular en el periodo Enero 2000-Diciembre 2016, se realizó la recolección de datos, con la información requerida en el instrumento diseñado, para proceder a tabulación y análisis.

III. 8. Análisis y presentación de la información

Los datos recolectados serán analizados y tabulados mediante el sistema estadístico Excel 2007, para los cuales se usaron las variables en estudio.

III.9. Aspectos éticos.

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁵¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁵² El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Escuela nacional de oncología de la Liga Dominicana Contra El cáncer hospital Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas en esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de todos los contenidos en los expedientes clínicos será protegido en todo momento, manejándose los

datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otras autores, será justificada por su llamada correspondiente.

CAPITULO IV

IV.1. RESULTADOS

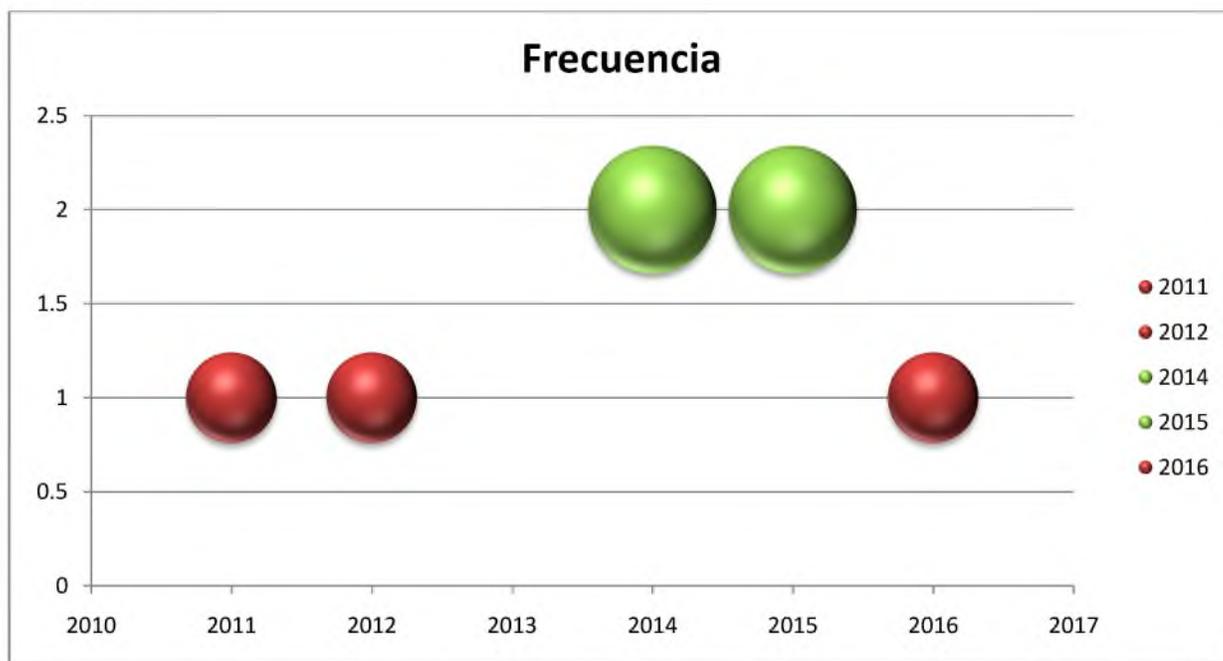
Tabla 1. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según frecuencia de aparición por año.

Año	Frecuencia	Porcentaje
2011	1	14,28%
2012	1	14,28%
2014	2	28,57%
2015	1	14,28%
2016	1	14,28%
Total	6	100%

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto a la aparición de la enfermedad por año, el 2014 y 2015 presentaron la mayor frecuencia con 2 casos para un 28.57 por ciento, seguido del 2011, 2012 y 2015 con 1 caso para el 14.28 por ciento.

Grafica 1



Fuente: Tabla 1.

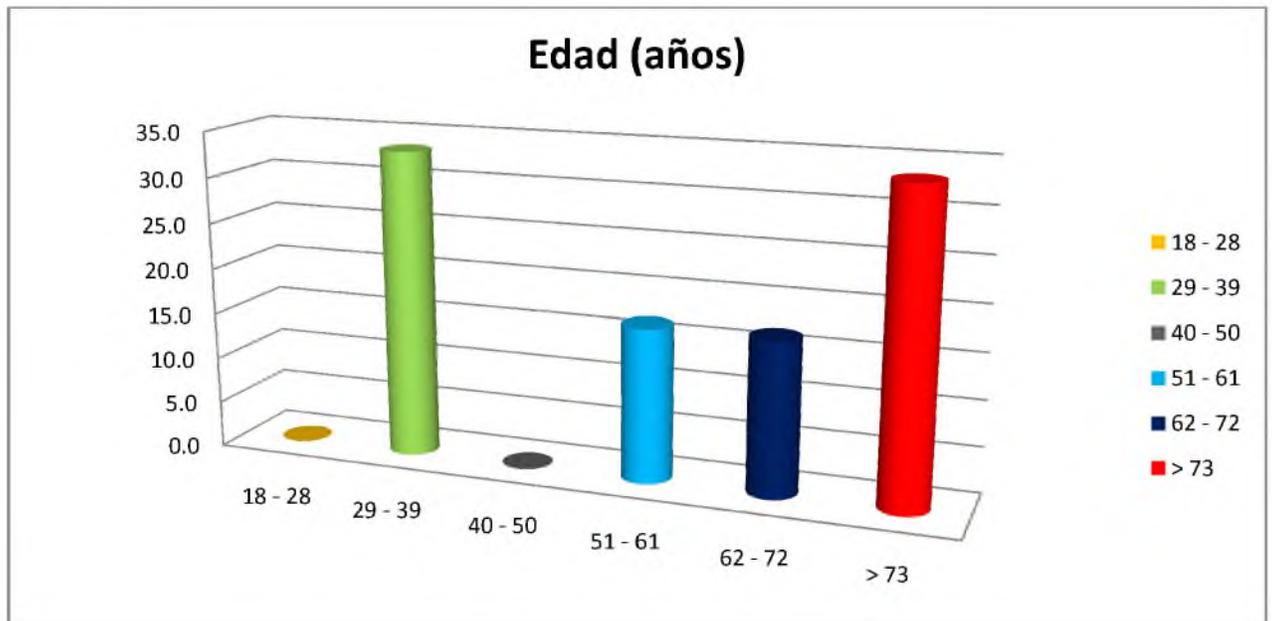
Tabla 2. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según la edad de aparición de la enfermedad.

Edad (años)	Casos	%
18 - 28	0	0.0
29 - 39	2	33.3
40 - 50	0	0.0
51 - 61	1	16.7
62 - 72	1	16.7
> 73	2	33.3
Total	6	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto a la edad el grupo más afectado fue 29 – 39 y > 73 años respectivamente ambos con 2 casos para un 33.3 por ciento, seguido de los grupos 51 – 61 y 62 – 72 años con 1 casos en ambos para un 16.7 por ciento.

Grafico 2.



Fuente: Tabla 2.

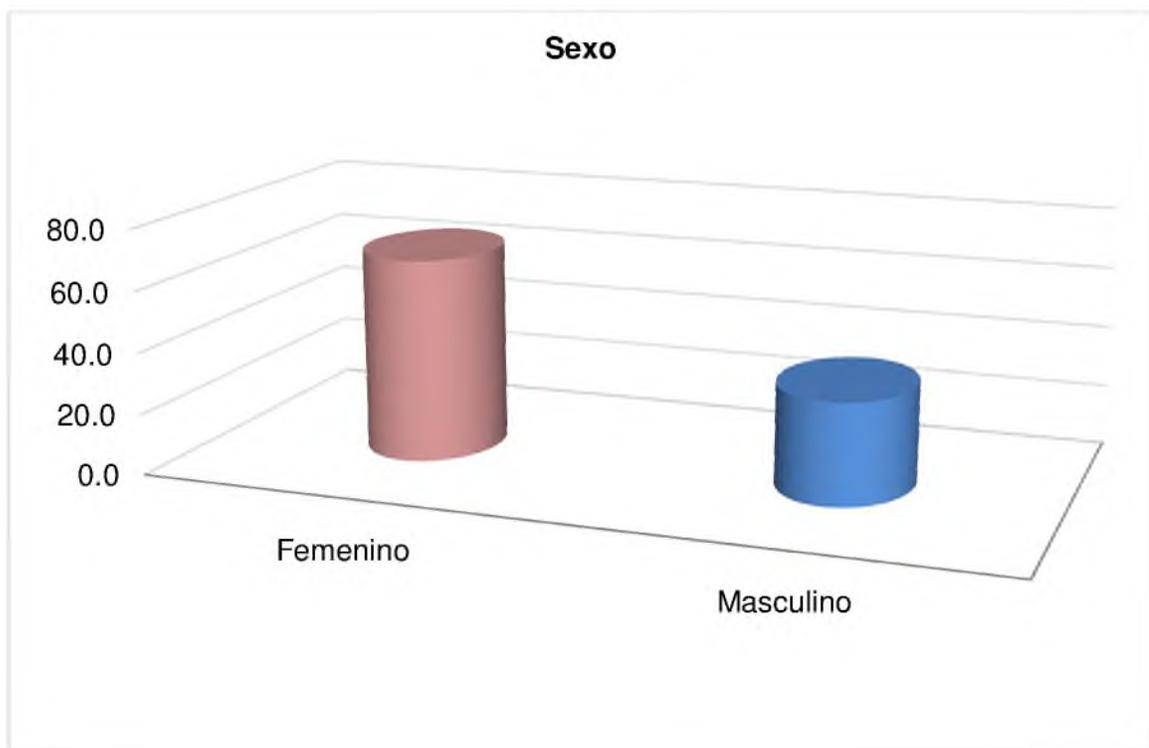
Tabla 3. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, Según sexo.

Sexo	Casos	%
Femenino	4	66.7
Masculino	2	33.3
Total	6	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo al sexo el más afectado fue el femenino con 4 casos para un 66.7 por ciento, seguido del masculino con 2 casos para un 33.3 por ciento.

Grafico 3.



Fuente: Tabla 3

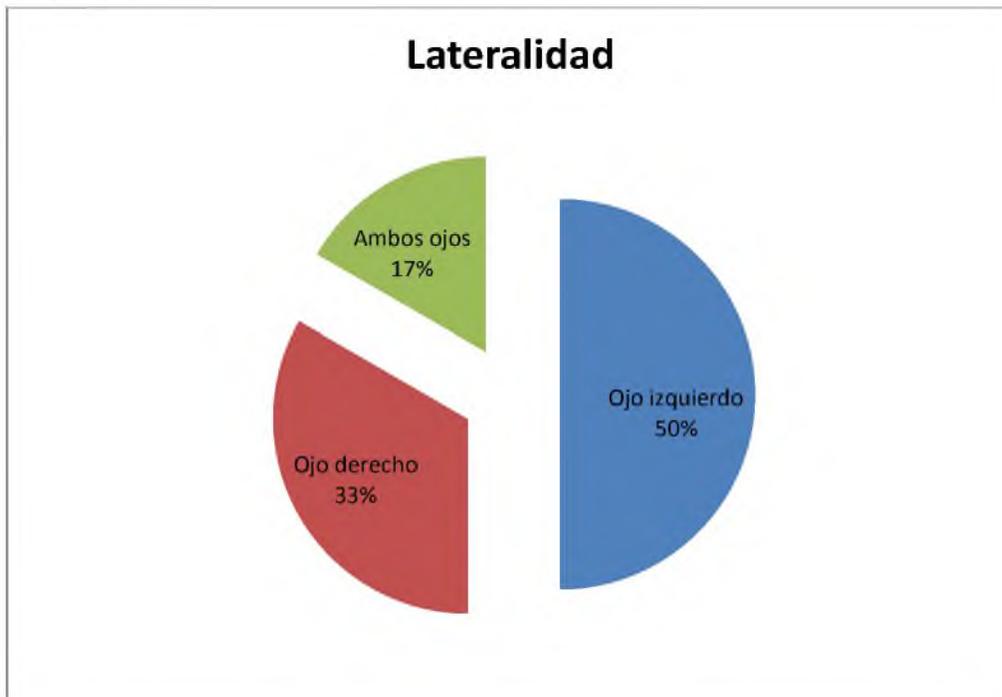
Tabla 4. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según lateralidad de la lesión tumoral.

Lateralidad	Casos	%
Ojo izquierdo	3	50.0
Ojo derecho	2	33.3
Ambos ojos	1	16.7
Total	6	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto a la lateralidad del melanoma ocular se encontró 3 casos en el ojo izquierdo para un 50.0 por ciento, seguido de 2 casos en el ojo derecho para un 33.3 por ciento, 1 caso en ambos ojos para un 16.7 por ciento.

Grafico 4.



Fuente: Tabla 4.

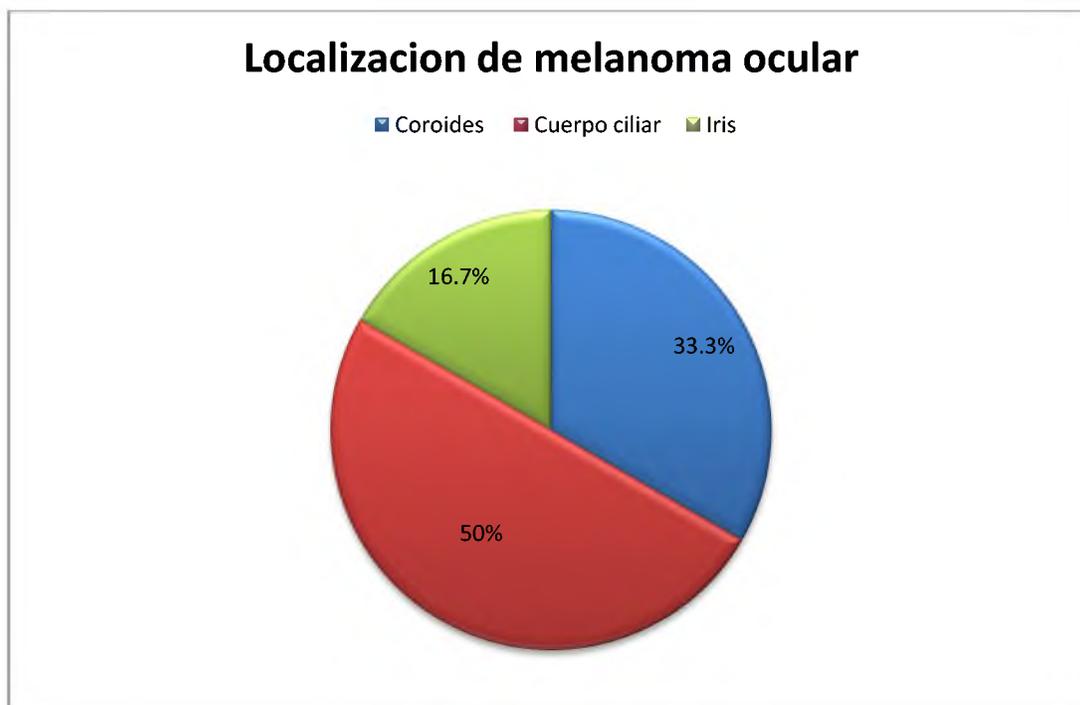
Tabla 5. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según localización de melanoma ocular

Localization de melanoma ocular	Casos	%
Coroides	2	33.3
Cuerpo ciliar	3	50.0
Iris	1	16.7
Total	6	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la localización de melanoma ocular 3 casos se encontró en el cuerpo ciliar para un 50.0 por ciento, 2 casos se localizaron en coroides para un 33.3 por ciento, 1 caso en el iris para un 16.7 por ciento.

Grafico 5.



Fuente: Tabla 5.

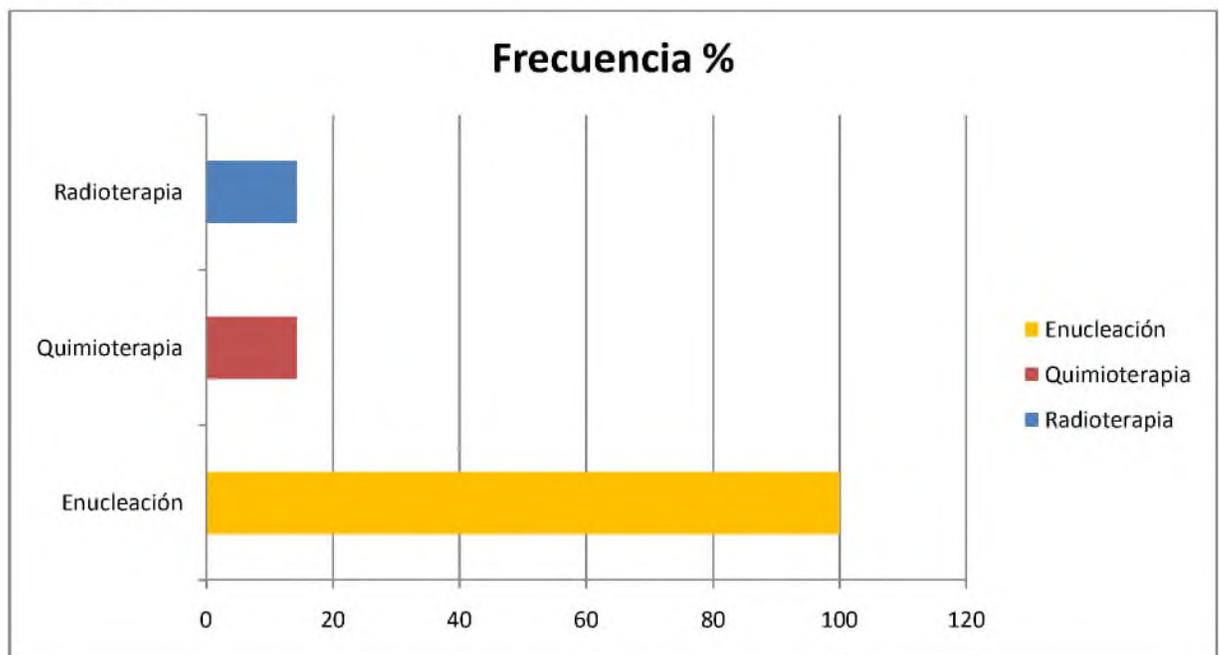
Tabla 6. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según el tratamiento recibido

Tratamiento	Casos	%
Enucleación	6	100
Quimioterapia	1	14.28
Radioterapia	1	14.28

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo al tratamiento la enucleación presento 6 casos para un 100 por ciento, seguido de 1 casos con radioterapia para un 14.3 por ciento y 1 caso de Quimioterapia.

Grafica 6.



Fuente: Tabla 6

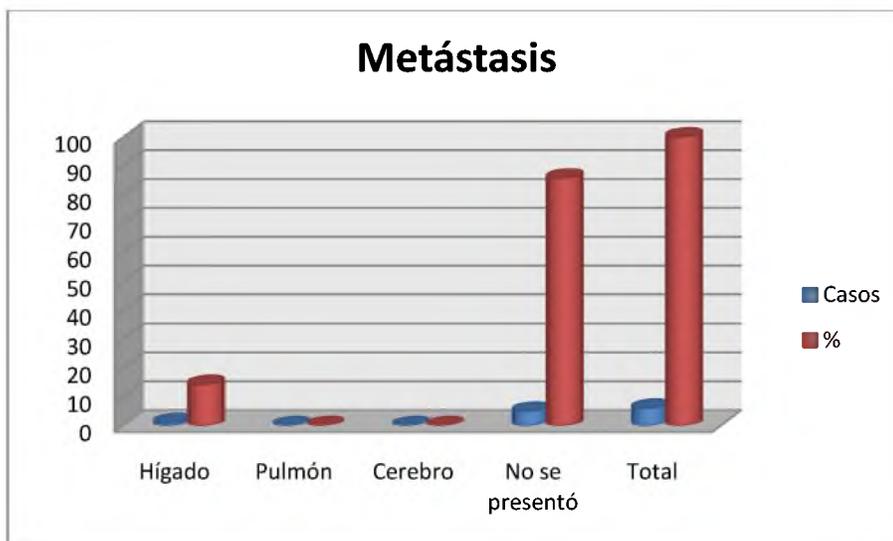
Tabla 7. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según presentación de metástasis

Metástasis	Casos	%
Hígado	1	14,28
Pulmón	0	0
Cerebro	0	0
No se presento	5	85,71
Total	6	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la presentación de la metástasis la mayoría de la población, 6 casos para el 85.71 por ciento de los pacientes no presentaron metástasis y 1 caso para el 14.28 por ciento hizo metástasis a distancia (Hígado).

Grafico 7.



Fuente: Tabla 7

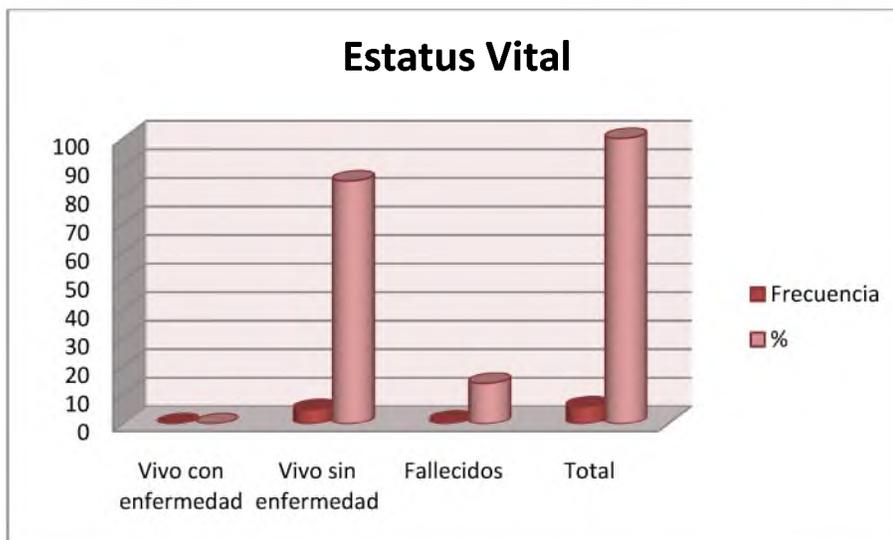
Tabla 8. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, según estatus vital del paciente

Distribución según estatus vital del paciente		
Estatus actual	Frecuencia	%
Vivo con enfermedad	0	0
Vivo sin enfermedad	5	85.1
Fallecidos	1	14.2
Total	6	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo con el estatus actual de los pacientes la mayor frecuencia de casos vive sin enfermedad con 6 casos para el 85.71 por ciento y el 14.28 por ciento (1) se reporta fallecido.

Grafico 8.



Fuente: Tabla 8

Tabla 9. Frecuencia del melanoma ocular, tratamiento y evolución clínica, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Enero 2000 – Diciembre 2016, de acuerdo a la supervivencia global en años.

Supervivencia global (años)	Vivo sin enfermedad	%	Vivo con Enfermedad	%	Fallecidos	%
≥ 5 años	5	71.42	0		0	0
≤ 5 años	1	14.28	0		1	14.28
Total	6	85.72	0		1	14.28

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la supervivencia el 71.42 por ciento vive sin enfermedad ≥ 5 años con 5 casos, 1 paciente vive ≤ 5 años para el 14.28% y un paciente fallecido (14.28%), el cual tuvo una supervivencia ≤ 5 años.

IV.2. DISCUSIÓN.

En un estudio realizado por Blanco-Rivera MC. Calidad de vida en pacientes tratados de melanoma de coroides. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela. 2015. La edad media de los entrevistados fue de 64,47 años. En nuestro estudio la edad el grupo más afectado fue 29 – 39 y > 73 años respectivamente ambos con 2 casos para un 33.3 por ciento, seguido de los grupos 51 – 61 y 62 – 72 años con 1 caso en ambos para un 16.7 por ciento.

En un estudio realizado por Blanco-Rivera MC. Calidad de vida en pacientes tratados de melanoma de coroides. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela. 2015, en el cual se seleccionaron para el estudio 65 pacientes, 29 de los cuales fueron varones y 36 mujeres.⁴ En nuestro estudio el sexo el más afectado fue el femenino con 4 casos para un 66.7 por ciento, seguido del masculino con 2 casos para un 33.3 por ciento.

Fernández GO, Abreu PFA, Hernández PA, et al. Caracterización clínico-patológica del melanoma uveal. 2018. Los pacientes mayores de 50 años (75,6 %) fueron los más afectados y el ojo izquierdo fue el más vulnerable (58,5 %).⁵³ En nuestro estudio la lateralidad del melanoma ocular se encontró 3 casos en el ojo izquierdo para un 50.0 por ciento, seguido de 2 casos en el ojo derecho para un 33.3 por ciento, 1 caso en ambos ojos para un 16.7 por ciento.

Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). 2017. Aunque es una enfermedad relativamente rara, que se encuentra principalmente en la población caucásica, el melanoma uveal es el tumor intraocular primario más común en adultos con una incidencia media ajustada por edad de 5,1 casos por millón por año. Los tumores se localizan en el iris (4%), el cuerpo ciliar (6%) o la coroides (90%). En nuestro estudio la localización de melanoma ocular 3 casos se encontró en el cuerpo ciliar para un 50.0 por ciento, 2 casos se localizó en coroides para un 33.3 por ciento, 1 caso en el iris para un 16.7 por ciento.

En un estudio realizado por Blanco-Rivera MC. Calidad de vida en pacientes tratados de melanoma de coroides. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela. 2015, en el cual se seleccionaron para el estudio 65 pacientes, 29 de los cuales fueron varones y 36 mujeres. La edad media de los entrevistados fue de 64,47 años. Respecto al tratamiento, fueron tratados con braquiterapia 45 pacientes, se enuclearon 14 enfermos y seis pacientes se trataron primero con radioterapia y posteriormente fueron enucleados. Hay que destacar que sólo el 12,3 por ciento de los pacientes pertenecían al área sanitaria y el 69,23 por ciento fueron remitidos desde otras comunidades. El seguimiento de los pacientes osciló entre los 6 y los 120 meses.⁴En nuestro estudio el tratamiento la enucleación presento 4 casos para un 66.7 por ciento, seguido de 2 casos con radioterapia para un 33.3 por ciento.

CAPITULO V.

V.1. CONCLUSIÓN.

1. El 2014 y 2015 fueron los años con mayor frecuencia de aparición con 2y 1 casos cada uno para el 28.57 por ciento.
2. El grupo de edad más afectado fue 29 – 39 y > 73 años respectivamente ambos con 2 casos para un 33.3 por ciento.
3. El sexo más afectado fue el femenino con 4 casos para un 66.7 por ciento.
4. La lateralidad del melanoma ocular se encontró 3 casos en el ojo izquierdo para un 50.0 por ciento.
5. La localización de melanoma ocular 3 casos se encontró en el cuerpo ciliar para un 50.0 por ciento.
6. El tratamiento de elección fue la enucleación que se presenta en 6 casos para un 100 por ciento.
7. El 85,71 por ciento de los pacientes no presentaron metástasis durante la evolución de la enfermedad.
8. El estatus vital de los pacientes es vivo sin enfermedad con 5 casos para el 85.71 por ciento.
9. La supervivencia global resulto en 71.42 por ciento a los 5 años del diagnostico de la enfermedad.

V.2. RECOMENDACIONES.

1. Evitar la exposición a la luz del sol durante las horas centrales del día.
2. Usar gafas y protector solar para protegerse de los rayos ultravioleta.
3. Realizar examen ocular con un oftalmólogo especializado en enfermedades oculares malignas.
4. Los pacientes con antecedentes familiares deben realizarse al menos una exploración cutánea anualmente.
5. Evitar el uso de bronceadores artificiales

V.3.REFERENCIAS

1. Straatsma BR, Diener-West M, Caldwell R, Engstrom RE; Grupo de estudio colaborativo de melanoma ocular *. Mortalidad después del aplazamiento del tratamiento o ningún tratamiento para el melanoma coroides. *Indian J Ophthalmol*. Octubre de 2018; 66 (10): 1395-1400. doi: 10.4103 / ijo.IJO_1499_18. PMID: 30249822; PMCID: PMC6173014.
2. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):241-257. doi: 10.1038/eye.2016.275. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27911450; PMCID: PMC5306463.
3. Pérez López Rosa María. Clínica cotidiana. Melanoma ocular. *Med Gen Fam*. Citada 6 octubre 2020. 2019; 8(4): 176-177. Disponible en:http://mgyf.org/wp-content/uploads/2019/11/MGYF2019_042.pdf
4. Rodrigues MM, Hidayat AA. Conjunctival and corneal pathology. In: Albert DM, Jakobiec FJ. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders Co. 2015; Vol. 4: 3609-3633.
5. Cibis GW. Basic and Clinical Science Course. Section 2. 2005-2006, Fundamentals and principles of ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015; 528.
6. Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 41: 1270-1279.
7. Grossniklaus HE. Basic and Clinical Science Course. Section 4. 2005-2006, Ophthalmic pathology and intraocular tumors. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015; 332.
8. Mauriello JA Jr, Napolitano J, McLean I. Actinic keratosis and dysplasia of the conjunctiva: a clinicopathological study of 45 cases. *Can J Ophthalmol* 2015; 30: 312-316.
9. Naylor C, Cohen EJ, Genvert GI, Presson AC, Arentsen JJ, Eagle RC, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. *Ophthalmic Surg* 2015; 21: 27-30.
10. Scott IU, Karp CL, Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 2017; 109: 542-547.

11. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2016; 124: 303-311.
12. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT, Rausen A, Hooper ME, Haik BG. Chemotherapy for eye cancer. *Surv Ophthalmol* 2015; 45: 416-444.
13. Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, Ford JG, Walter KA. 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2015; 107: 2190-2195.
14. Karp CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology* 2015; 108: 1093-1098.
15. Sturges A, Butt AL, Lai JE, Chodosh J. Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology* 2015; 115: 1297-1302.
16. Toledano Fernández N, García Sáenz S, Díaz Valle D, Arteaga Sánchez A, Segura Bedmar M, Lorenzo Giménez S, et al. Empleo de interferon Alfa-2B para el tratamiento de carcinomas conjuntivales intraepiteliales en casos seleccionados. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 78: 265-271.
17. López García JS, Elosúa De Juan I, González Morales ML, de Pablo Martín C, Alvarez Lledo J, Martínez Garchitorena J. Carcinoma de células escamosas conjuntival con invasión orbitaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 75: 637-641.
18. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 2015; 83: 98-103.
19. Seregard S, Kock E. Squamous spindle cell carcinoma of the conjunctiva. Fatal outcome of a pterygium-like lesion. *Acta Ophthalmol Scand* 2015; 73: 464-466.
20. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC Jr, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms. The experience from a cornea center. *Cornea* 2015; 19: 278-283.
21. Damato B. Ocular Tumors. Diagnosis and treatment. Oxford: Butterworth Heineman; 2015.

22. Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 2015; 96 :147-166.
23. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocyticconjunctival tumors. *Ophthalmology* 2015; 111: 1747-1754.
24. Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T. Benign conjunctival melanocytic lesions. Clinicopathologic features. *Ophthalmology* 2015; 96: 436-461.
25. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo (dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 2015; 105: 195-198.
26. López-Caballero C, Saornil-Alvarez MA, Blanco-Mateos G, Frutos-Baraja JM, López-Lara F, González-Sansegundo C. Melanoma de coroides en melanosis óculi. *Arch SocEspOftalmol* 2015; 78: 99-102.
27. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Conjunctivalmelanosis and melanoma. *Ophthalmology* 2015; 91: 673-678.
28. Seregard S. Conjunctival melanoma. *SurvOphthalmol* 2015; 42: 321-350.
29. Shields CL. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Trans Am OphthalmolSoc* 2015; 98: 471-492.
30. Paridaens AD, Minassian DC, McCartney AC, Hungerford JL. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol* 2015; 78: 252-259.
31. Nijhawan N, Ross MI, Diba R, Ahmadi MA, Esmaeli B. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *OphthalPlastReconstrSurg* 2015; 20: 291-295.
32. Baroody M, Holds JB, Kokoska MS, Boyd J. Conjunctival melanoma metastasis diagnosed by sentinel lymph node biopsy. *Am J Ophthalmol* 2015; 137: 1147-1149.
33. Tuomaala S, Kevel T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2015; 111: 816-821.

34. Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, Kivelä T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 43: 3399-3408.
35. Becerra EM, Blanco G, Saornil MA, del C Méndez M, Bianciotto CG. Hughes technique, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy in conjunctival melanoma with eyelid involvement. *OphthalPlastReconstrSurg* 2015; 21: 238-240.
36. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *ArchOphthalmol* 2018; 118: 885-891.
37. Toledano Fernández N, García Sáenz S, Arteaga Sánchez A, Jareño Dorrego ME, Román Guindo JM. Onocitoma de la carúncula. Caso clínico. *ArchSocEspOftalmol* 2017; 75: 709-712.
38. Toledano Fernández N, García Sáenz S, Varona Crespo C, Marzabeitia Arambarri F, Arteaga Sánchez A, Díaz Valle D. Neurotekeomacelular de la conjuntiva bulbar. Casoclínico. *Arch SocEspOftalmol* 2017; 75: 43-46.
39. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, Rundle P, Smith AF. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology* 2017; 108: 979-984.
40. Rubin PA, Kent CJ, Jakobiec FA. Orbital and ocular adnexal lymphoid tumors. In: Albert DM, Jakobiec FA. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders. 2017; 3182-3197.
41. Blasi MA, Gherlinzoni F, Calvisi G, Sasso P, Tani M, Cellini M, Balestrazzi E. Local chemotherapy with interferon-alfa for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a preliminary report. *Ophthalmology* 2016; 108: 559-562.
42. Acero Peña A, Domingo Gordo B, Arrevola Velasco L, Gómez García J, Martínez Montero JC. Linfoma de la zona marginal de la conjuntiva: características clínico-patológicas. *ArchSocEspOftalmol* 2018; 75: 477-480.
43. Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición salvador ZubiranMexico. Citado el 19/5/19. Disponible en:

<http://www.innsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/helsinki.html>

44. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2002. Citado 19/5/19. Disponible en: http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.pd

45. Fernández GO, Abreu PFA, Hernández PA, et al. Caracterización clinicopatológica del melanoma uveal. RevCubOftal. 2018;31(4):17-24.

V.4. Anexos.

V.4.1. Cronograma

Variables	Tiempo: Enero 2000 – diciembre 2016.	
Selección del tema	2000 - 2016	Enero
Búsqueda de referencias		Enero
Elaboración del anteproyecto		Febrero
Sometimiento y aprobación		Marzo
Ejecución de las encuestas		Abril
Tabulación y análisis de la información		Abril
Redacción del informe		Abril
Revisión del informe		Septiembre
Encuadernación		Septiembre
Presentación		Septiembre

V.4.2. Instrumento de recolección de datos

**MELANOMA OCULAR, FRECUENCIA, INCIDENCIA, TRATAMIENTO Y
EVOLUCIÓN CLÍNICA, EN EL INSTITUTO DE ONCOLÓGIA DR.
HERIBERTO PIETER, ENERO 2000 – DICIEMBRE 2016.**

Edad _____

Sexo _____

Fecha de diagnóstico _____

Procedimiento de diagnóstico _____

Lateralidad del melanoma ocular. _____

Localización _____

Estructuras oculares afectadas _____

Localización de la metástasis _____

Fecha de diagnóstico de la metástasis _____

Tratamiento _____

Ultima fecha de visita al centro de salud _____

V.4.3. Costos y recursos

V.4.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • Un sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Estadígrafo • Personal de archivo 			
V.4.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
V.4.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas			
V.4.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Pago de anteproyecto			10,000.00
Antiplagio			3,000.00
Subtotal			22,824.00
Imprevistos (10%)			2,000.00
Total			\$24,824.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante

V.4.4. Constancia curso metodología

V.4.5. Antiplagio

V.4.6. Evaluación

Sustentante

Ana Luisa Santana Mercedes

Dra. Ana Luisa Santana Mercedes



Dra. Claridania Rodríguez
(Metodológico)

Asesores:

Rosa Haydee Vassallo

Dra. Rosa Haydee Vassallo
(Clínico)

[Signature]

Jurado:

[Signature]

[Signature]
Coordinador de la Residencia



Jefe Departamento

Jefe de Enseñanza e Investigación

Director Escuela de Medicina

Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: 17/02/2022

Calificación: 100 puntos.