

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

TESIS DOCTORAL

Estudio de tumoraciones melanocíticas coroideas con angiografía por tomografía de coherencia óptica.



Presentada por Juan José Toledo Negrete para optar al grado de Doctorado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Directores

Dra. Mónica Asencio-Durán

Dra. Clara Cajigal Morales

Estudio de tumoraciones melanocíticas coroideas con angiografía por tomografía de coherencia óptica

Introducción.

Las lesiones melanocíticas coroideas son un grupo de lesiones tumorales cuyo impacto clínico es variable, dichas lesiones pueden ser totalmente benignas, indeterminadas o malignas. Hasta el día de hoy la detección de malignidad en estas lesiones se ha realizado por medio de datos clínicos.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (AOCT) es una reciente modalidad de imagen para representar la circulación corioretiniana, utiliza algoritmos en base a detección de flujo, para mapear la circulación corioretiniana.

La circulación de las lesiones melanocíticas coroideas (Nevus y melanomas coroideos) ha sido estudiada por diversos autores mediante imagenología y estudios histopatológicos. El objetivo de nuestro trabajo es describir imágenes de angiografía por tomografía de coherencia óptica y correlacionar dichos datos con criterios clínicos de malignidad y crecimiento en lesiones melanocíticas coroideas. Nuestro objetivo secundario es demostrar si los equipos actuales de angiografía por OCT son capaces de obtener imágenes de la circulación corioretiniana en pacientes con diversas patologías tumorales corio-retinianas.

Materiales y métodos.

Se tomo información de 76 tumores de 76 ojos incluyendo; 52 nevus coroideos, 11 melanomas coroideos, 5 hemangiomas coroideos circunscritos, 3 hamartomas astrocíticos, 2 linfomas coroideos, 1 metástasis coroideas, 1 hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado retiniano, y 1 osteoma coroideo.

Se capturaron varios cubos AOCT de 6 x 6 mm, incluida la lesión completa cuando fue posible. Al menos un 80% de la lesión tumoral debía de ser capturada en las imágenes de AOCT.

Las imágenes de OCT y AOCT fueron evaluadas por tres observadores experimentados independientes, se evaluaron las siguientes 9 variables específicas en la capa coriocapilar:

- Calidad de las imágenes adquiridas
- Presencia de áreas avasculares dentro de la lesión
- Heterogeneidad del plexo vascular en la lesión
- Reflectividad del plexo vascular en la lesión
- Presencia de una membrana neovascular asociada con la lesión
- Definición de los bordes de la lesión
- Presencia de un anillo hiper-reflectivo rodeando la lesión

- Grosor de los vasos dentro de la lesión
- Detección de patrones vasculares dentro de la lesión

Posteriormente, las variables que reportaron los 3 observadores de las imágenes de AOCT analizadas se correlacionaron con los grupos clínicos (según el número de factores de riesgo definidos por Shields et al) en el que se había incluido cada lesión.

Todos los datos fueron incluidos en una base de datos de Microsoft Office Excel, y se realizó un análisis estadístico mediante SPSS utilizando los métodos de U de Mann-Whitney, Test de Wilcoxon y Rho de Spearman.

Resultados

Evaluamos 76 pacientes (41 mujeres y 35 hombres) con una edad media de 63,76 años. 40 ojos derechos y 36 ojos izquierdos; los índices de concordancia kappa entre los observadores para el análisis de las variables de OCT y AOCT fueron satisfactorios (0.768-0.958) y se obtuvieron imágenes evaluadas como de “buena calidad” en el 82.7% de los casos.

Encontramos que la presencia de un plexo hipo-reflectivo en la lesión (P - 0.002, Spearman r) y la presencia de un anillo hiper-reflectivo (P - 0.001 Spearman r) que rodea la lesión se asociaron con lesiones de mayor riesgo maligno. Estas variables mostraron una relación a presentar mayor número de factores de riesgo de malignidad y crecimiento y la correlación tiene un valor estadísticamente significativo.

Se incluyeron resultados descriptivos en todos los grupos tumorales incluyendo nevus coroideos, melanomas coroideos, osteoma coroideo, metástasis coroideas, hemangiomas coroideos, hamartomas coroideos, hipertrofia congénita de retina y epitelio pigmentado retiniano y linfomas coroideos.

Conclusiones

La realización del estudio de OCTA en lesiones tumorales melanocíticas y no melanocíticas corioretinianas, es posible si existe buena colaboración, la lesión se encuentra en polo posterior y los medios oculares tienen la transparencia necesaria para lograr adquirir las imágenes

La presencia de factores de riesgo para crecimiento en lesiones melanocíticas coroideas se asocian de manera estadísticamente significativa a la presencia de un anillo hiper-reflectivo rodeando la lesión y a la presencia de un plexo hipo-reflectivo en la lesión tumoral, estas características angiográficas podrían servir en la práctica clínica para la diferenciación de lesiones benignas y malignas, aunque se requieren muestras mas grandes y estudios longitudinales que corroboren estos datos.

A Lily y Mateo.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa – Gracias Lily por todo tu apoyo durante todo este proceso, desde la concepción del proyecto hasta la presentación del mismo, has sido mi motor en todos estos años.

A mi hijo José Mateo – Gracias por llegar a nuestra vida y ser una motivación muy especial para seguir mejorando día a día, espero ser el mejor ejemplo para ti.

A mis Padres - Porque desde pequeño me han guiado mediante la palabra y el ejemplo para tratar de mejorar cada día.

A Mónica – Por todas las enseñanzas, por las horas de trabajo juntos y todos los buenos recuerdos, “gràcies per ser la meva amiga, mestra i mentora en oncologia”

INDICE

1 – INTRODUCCION	11
1.1-Imagenología de la vasculatura corioretiniana	11
1.2-Angiografía con fluoresceína	11
1.3–Angiografía con verde de indocianina	14
1.4-Ultrasonografía Doppler	16
1.5-Métodos y algoritmos en la obtención de imágenes de angiografía por tomografía de coherencia óptica.	17
1.6-Estudio de la patología tumoral Corioretiniana con tecnología de tomografía de coherencia óptica	20
2.0 LESIONES MELANOCITICAS COROIDEAS	26
2.1 - Nevus coroideos	26
2.2 - Melanoma Uveal	28
2.3 - Patogénesis del melanoma	30
2.4 - Presentación clínica de los melanomas uveales	33
2.5 - Diagnóstico del melanoma uveal	37
2.6-Factores de riesgo de malignización en lesiones melanocíticas.	38
2.7 - Evolución y pronostico de los melanomas coroideos	41
2.8 - Circulación en tumores melanocíticos coroideos y su correlación con el pronostico del melanoma uveal.	43
2.9 – Estudio de imagenología y circulación de otras patologías tumorales corioretinianas.	47

3 - HIPOTESIS DE ESTUDIO	49
4 – OBJETIVOS DEL ESTUDIO	49
4.1 – <i>Objetivo principal</i>	49
4.2 – <i>Objetivo secundario</i>	50
5 - DISEÑO DE ESTUDIO	51
5.1 <i>Tipo de estudio</i>	51
5.2 - <i>Tamaño de la muestra</i>	51
5.3 – <i>Criterios de inclusión</i>	51
5.4 – <i>Criterios de exclusión</i>	52
5.5 – <i>Registro del estudio</i>	52
6 - MATERIALES Y METODOS	53
6.1- <i>Descripción general de materiales y métodos</i>	53
6.2 - <i>Pacientes incluidos en el estudio</i>	54
6.3 - <i>Protocolo de adquisición y composición de imágenes de OCT y AOCT</i>	54
6.4 <i>Otros estudios realizados y su utilidad</i>	55
6.5 - <i>Evaluación de las imágenes de AOCT y variables utilizadas en nuestro estudio</i>	58
6.6 – <i>Métodos utilizados en el análisis estadístico</i>	61

7 - RESULTADOS

64

<i>7.1 - Resultados descriptivos de las lesiones melanocíticas</i>	64
<i>7.2 Resultados descriptivos de imágenes de AOCT en tumoraciones no melanocíticas.</i>	69
7.2.1 OCTA en hemangioma coroideo	69
7.2.2 OCTA en Hemangioblastoma (Hemangioma capilar retiniano)	71
7.2.3 – AOCT en metástasis coroideas	72
7.2.4 AOCT en linfoma coroideo	73
7.2.5 AOCT en osteoma coroideo	75
7.2.6 - AOCT en hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentario de la retina.	76
7.2.7 AOCT en Hamartoma astrocitico	77
<i>7.3 Resultados del análisis de correlación entre las variables en lesiones melanocíticas.</i>	78
7.3.1 - Resultados generales de la correlación de las variables con criterios de riesgo.	78
<i>7.4 Resultados específicos de la correlación de las variables con criterios de riesgo.</i>	79
7.4.1- Correlación Reflectividad- FRC.	79
7.4.2- Correlación anillo hiper-reflectivo- FRC.	81
7.4.3 Correlación definición de los bordes – FRC	83
7.4.4 Correlación zonas avasculares - FRC.	84
7.4.5- Correlación Homogeneidad del plexo - FRC.	86
7.4.6- Correlación membranas neovasculares – FRC	87
7.4.7- Correlación grosor de los vasos – FRC	88

<i>7.5 Detección de patrones vasculares por medio de angiografía por OCT.</i>	89
<i>7.6 - Resultados de la evaluación de concordancia entre los hallazgos reportados por los diferentes observadores.</i>	89
<i>7.6.1 - Evaluación inter-observadores sobre hallazgos reportados en variable heterogeneidad del plexo vascular</i>	90
<i>7.6.2 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable reflectividad del plexo vascular</i>	91
<i>7.6.3 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable grosor de los vasos</i>	93
<i>7.6.4 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable zonas avasculares</i>	94
<i>7.6.5- Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable presencia de anillo hiper-reflectivo</i>	96
<i>7.6.6 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable presencia membrana neovascular</i>	97
<i>7.6.7 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable definición de los bordes</i>	99

8 – DISCUSION	101
8.1 – <i>Discusión de resultados descriptivos de lesiones melanocíticas.</i>	101
8.2 – <i>Discusión de resultados analíticos de lesiones melanocíticas.</i>	105
8.3 - <i>Limitaciones y alcances del estudio</i>	112
9 – CONCLUSIONES	115
10- REFERENCIAS	117

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AME – Actina de musculo liso

AOCT – Angiografía por tomografía de coherencia óptica

CD34 – Cluster of differentiation 34

CNV – Neovascularización coroidea

COMS – “Collaborative Ocular Melanoma Study”

EDI – “Enhance Depth Image”

EPR – Epitelio pigmentario de la retina

FA – Angiografía fluoresceinica

FV111-RAg – Antígeno relacionado al factor VIII

ICGA – Angiografía con Verde de indocianina

ILM – Membrana Limitante interna

MALT – Tejido Linfoide Asociado a Mucosa

MAPK4 – Proteinkinasa activada mito génica.

NCD USA – “National Cancer Database of the United States of America”

NVD – Neovascularización en el disco óptico

NVE – Neovascularización en otros sitios.

OCT – Tomografía de coherencia óptica

OMAG –Algoritmo de micro angiografía óptica.

PI3K- Fosfatidilinositol -3-quinasa

RB - Retinoblastoma

RPE – “Retinal pigment epithelium”

SEER – Programa de vigilancia epidemiológica y resultados de Estados Unidos.

US - Ultrasonido

USA – “United States of America”

1 - INTRODUCCION

1.1 - Imagenología de la vasculatura corioretiniana

Históricamente los métodos de elección para la evaluación vascular retiniana y corioretiniana son la angiografía con fluoresceína (FA) y la angiografía con verde de indocianina (ICGA), éstas son pruebas invasivas que requieren de la administración intravenosa de colorante y la obtención de imágenes hasta 10-30 minutos (1). Proporcionan conjuntos de imágenes bidimensionales que permiten la visualización dinámica del flujo sanguíneo con un amplio campo de visión. Por lo tanto, los efectos de fuga de colorante, agrupamiento y tinción pueden apreciarse y su significación/correlación patológica están bien documentados en la literatura. La angiografía con fluoresceína sigue siendo el estándar de oro para la evaluación de la circulación retiniana, también para detección de ciertos patrones y signos angiográficos descritos, tales como la neovascularización coroidea (CNV), la neovascularización retiniana, la neovascularización del disco (NVD) y la neovascularización en otros lugares (NVE) (2).

1.2 - Angiografía con fluoresceína

La FA se describió en 1960 por Novotvy y Alvis, se trata de una técnica que utiliza la fluoresceína sódica como contraste y se usa una luz azul sobre el espectro de los 490 nm y nos regresa una onda visible verde-amarilla en el espectro de los 514 nm, este método logra

captar la fluorescencia emitida por el colorante y logramos “pintar” la vasculatura retiniana y coroidea; dichas imágenes corresponden a la fluorescencia que emite el colorante y que viaja a través de los vasos corioretinianos.

Este estudio tiene la desventaja de ser invasivo, y tener riesgos potenciales como las reacciones alérgicas, se han descrito reacciones adversas de hipersensibilidad, reacciones tóxicas y reacciones inespecíficas.(3) Las reacciones de hipersensibilidad que se han reportado son la urticaria, angioedema, broncoespasmo, depresión cardiovascular y shock anafiláctico. Las reacciones alérgicas también se han clasificado como leves, moderadas y severas, definiendo las leves como reacciones transitorias que se resuelven sin tratamiento; las reacciones moderadas como la urticaria o el broncoespasmo que no comprometen la vida pero que requieren intervención medica; y las reacciones severas que requieren tratamiento medico intensivo y tienen riesgo de complicaciones y secuelas. Se ha reportado una incidencia del 5% de reacciones alérgicas y del 0.5% de reacciones alérgicas severas.(3)

Se ha utilizado la angiografía con fluoresceína en el campo de los tumores intraoculares desde la década de los 60s, habiéndose demostrado su utilidad clínica en varios estudios y se han detectado patrones vasculares en algunas patologías tumorales. (4)

Aunque las imágenes de angiografía con fluoresceína aportan mucha información sobre la vasculatura corioretiniana, las imágenes

obtenidas en patologías retinianas pueden verse afectadas por el “fenómeno de fuga”, así como por las hemorragias o la opacidad de los medios, otro factor a considerar es la localización de la profundidad de la lesión ya que las lesiones por debajo del epitelio pigmentado de la retina (EPR) presentan una pobre definición debido al bloqueo de la señal que causa esta capa de la retina. (4)

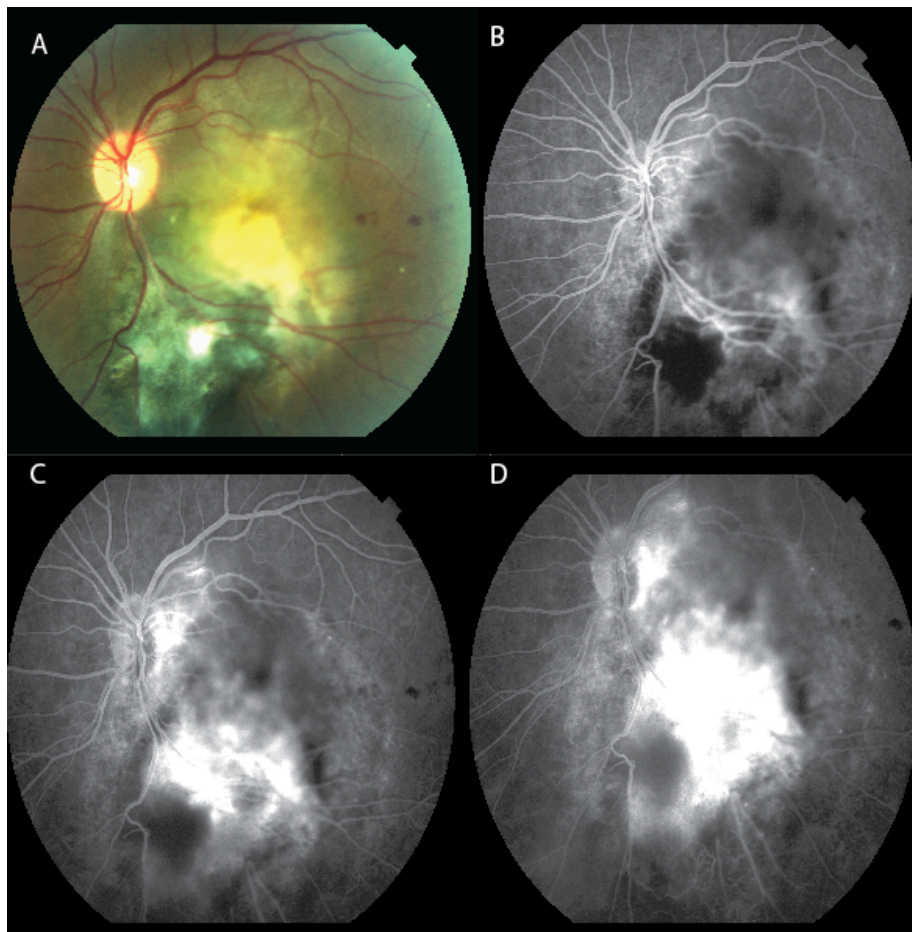


Figura 1 – (A) Retinografía a color de melanoma coroideo, (B) FA en fases tempranas (14 segundos) obsérvese el bloqueo de circulación coroidea debido a lesión melanocítica, (C) FA en fases intermedias (1min 15 segundos), (D) FA en fases tardías (4min 35 segundos), obsérvese el “pooling” de fluoresceína en el interior de la tumoración.

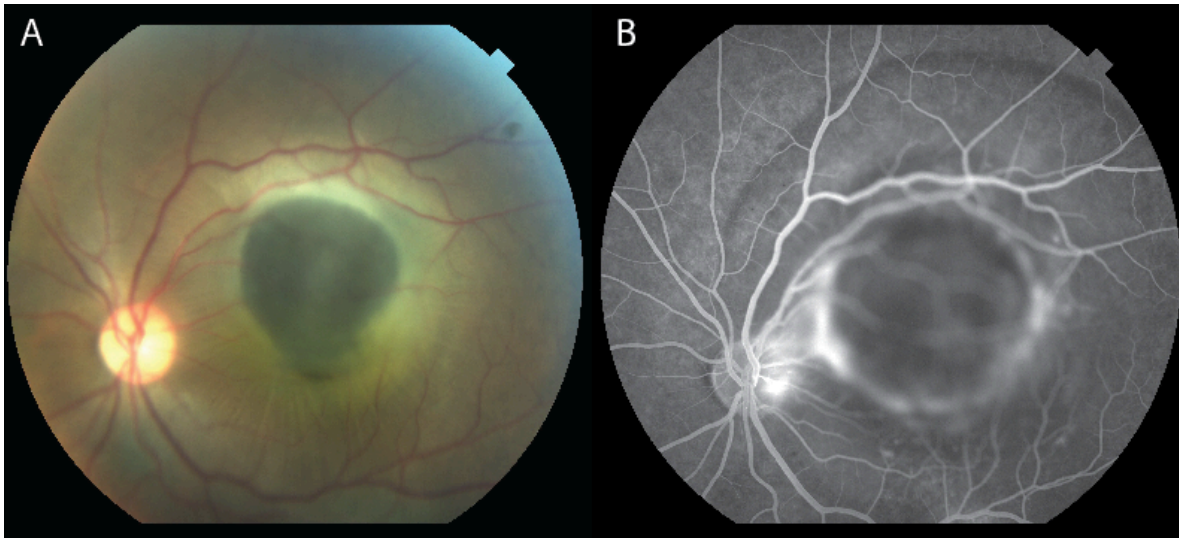


Figura 2 - (A) Retinografía a color de melanoma coroideo de polo posterior, (B) FA en fases intermedias de melanoma coroideo, nótese el fenómeno de bloqueo de la fluorescencia debido a la lesión tumoral.

1.3 – Angiografía con verde de indocianina.

La angiografía con verde de indocianina (ICGA) es una herramienta que ha sido históricamente importante. Se trata de una técnica de imagen ó de visualización de la circulación corioretiniana, en la cual usa como contraste el verde de indocianina, este colorante se une a proteínas en un 98%, lo cual ocasiona que se visualice mejor la vasculatura coroidea fenestrada,(5) y además esta técnica nos brinda información sobre la vasculatura de las lesiones tumorales coroideas, y nos da datos que permiten distinguir entre lesiones malignas como el melanoma coroideo y lesiones benignas como los nevus o el hemangioma coroideo.(6)

La ICGA ha mostrado signos característicos en el melanoma coroideo, usualmente son tumores que se muestran hipo fluorescentes, (6),

algunos pueden mostrar hiperfluorescencia en los bordes, cuando presentan zonas de atrofia adyacentes, también se han demostrado fugas difusas en algunos pacientes, y se ha descrito un fenómeno característico llamado de doble circulación, el cual muestra la vasculatura propia del tumor sobrepuesta a la vasculatura corioretiniana; (6, 7) Lo anterior contrasta con las lesiones melanocíticas benignas (nevus) que generalmente no presentan estas imágenes de doble circulación o fugas, excepto en ciertos casos que presentan una membrana neovascular asociada.

Algunas desventajas de esta técnica son la pobre delimitación del tamaño de las lesiones tumorales y de membranas neovasculares, debido a la fuga de tinte y la estereopsis deficiente en las imágenes obtenidas (8), la segmentación de diferentes capas no es rutinariamente posible con FA o ICGA. Por lo tanto, la identificación de la ubicación axial de la patología requiere una comprensión de los patrones de bloqueo y fuga. Por ejemplo, la diferenciación entre el CNV tipo 1, que se encuentra entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch, y la neovascularización coroidea tipo 2, que se encuentra en el espacio subretiniano por encima del epitelio pigmentado de la retina (EPR), requiere comprender que el EPR bloquea la fluorescencia subyacente.(9, 10)

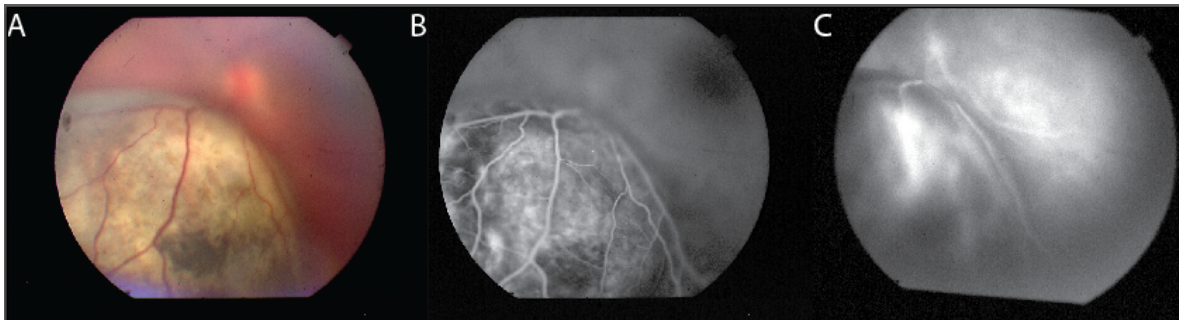


Figura 3 – (A) Retinografía a color de melanoma coroideo inferior, (B) FA en fases intermedias, (C) ICGA de melanoma coroideo en fases intermedias.

1.4 Ultrasonografía Doppler

Existen múltiples herramientas que históricamente se han utilizado para la evaluación de la vasculatura de lesiones tumorales, una de ellas es la evaluación mediante ultrasonografía Doppler, la cual mediante un análisis ultrasonográfico detecta flujo mostrándonos imágenes en colores fríos y cálidos dependiendo de la dirección y velocidad del flujo, dicho método nos brinda información valiosa, aunque tiene muy baja sensibilidad y especificidad, complejo de interpretar, además de requerir gran experiencia para su realización e interpretación, ya que aunque se han detectado ciertos patrones de comportamiento (como la disminución del flujo en tumores tratados con radiación), no se ha logrado estandarizar el uso de esta técnica, otro inconveniente reside en que este estudio suele ser realizado por médicos radiólogos por lo que resulta impráctico realizarlo el mismo día de la valoración oftalmológica. (11-13)

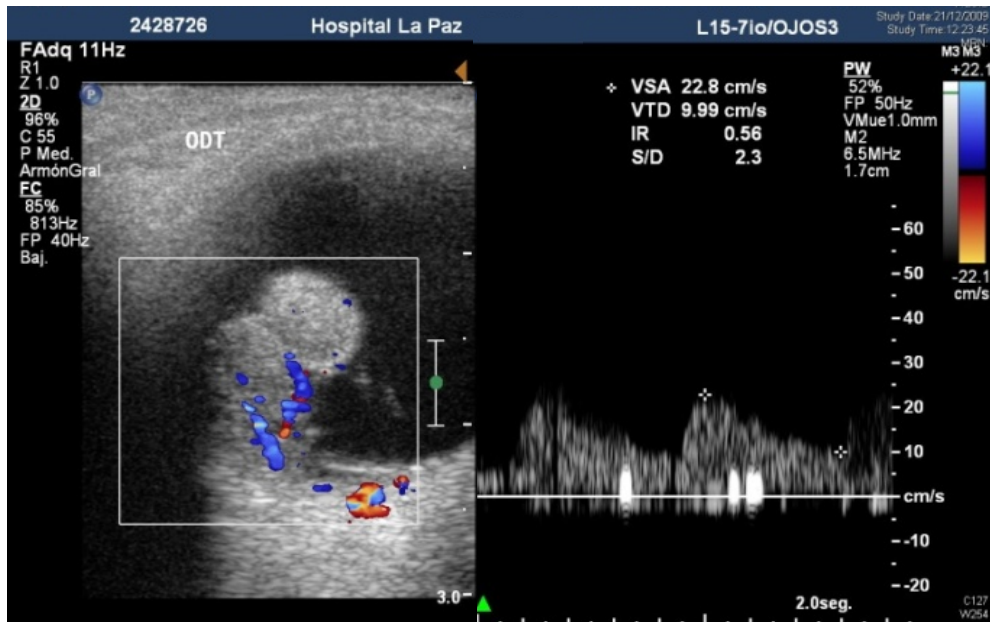


Figura 4 – Ultrasonografía Doppler a color de melanoma corioideo que muestra flujo intratumoral.

1.5 – Angiografía por tomografía de coherencia óptica.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (AOCT) en comparación con las técnicas anteriores es una técnica no invasiva que adquiere información angiográfica volumétrica sin el uso de colorantes.

La AOCT es una nueva técnica de imagen no invasiva que emplea imágenes de contraste de movimiento para obtener información de flujo sanguíneo volumétrico de alta resolución que genera imágenes angiográficas en cuestión de segundos. La AOCT compara la señal de decorrelación (diferencias en la intensidad o amplitud de la señal de tomografía de coherencia óptica (OCT) retro-dispersada) entre los escáneres b de OCT secuenciales tomados precisamente en la misma

sección transversal para construir un mapa del flujo sanguíneo. El movimiento axial del paciente se elimina, por lo que los sitios de movimiento entre los exámenes repetidos de OCT representan un movimiento estrictamente eritrocitario en los vasos sanguíneos de la retina.

La AOCT requiere velocidades de adquisición de imagen elevadas para lograr obtener información del mapa de flujometría retiniano, es decir la imagen de AOCT. Los sistemas de Tomografía de coherencia óptica (OCT) con una velocidad baja resultarían en una compensación excesiva entre un campo de visión disminuido, una calidad de imagen más baja y un tiempo de escaneo mucho mayor.(14, 15)

Cada conjunto de exploración tridimensional tarda aproximadamente seis segundos en obtenerse. Las imágenes “*en face*” (angiogramas OCT) se pueden desplazar hacia afuera desde la membrana limitante interna (ILM) hacia la coroides para visualizar el plexo vascular individual y segmentar la retina interna, la retina externa, la coriocapilar u otra área de interés.

Las áreas de adquisición en superficie actualmente varían de 2 × 2 mm a 12 × 12 mm con la calidad de escaneo disminuida en gran medida con un campo de visión ampliado ya que se utiliza el mismo número de escaneos b (*B Scans*) de OCT para todas las áreas de estudio. El escaneo de 12 x 12 mm está disponible en equipos de investigación y en equipos comerciales se puede realizar superposición de imágenes para realizar mapas vasculares mas

amplios. Los angiogramas OCT de 3 × 3 mm parecen tener una resolución más alta que las imágenes FA / ICGA disponibles actualmente, y un estudio de Matsunaga et al. dedujo que eran al menos equivalentes al mostrar detalles vasculares importantes (16).

El uso de la técnica de montaje permite un campo de visión más amplio, similar a FA / ICGA, al tiempo que mantiene esta resolución mejorada por ejemplo, *Carl Zeiss, Inc (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)* desarrolló un software de montaje automático de campo amplio, que emplea el seguimiento de movimiento para rastrear los ojos y unir imágenes.

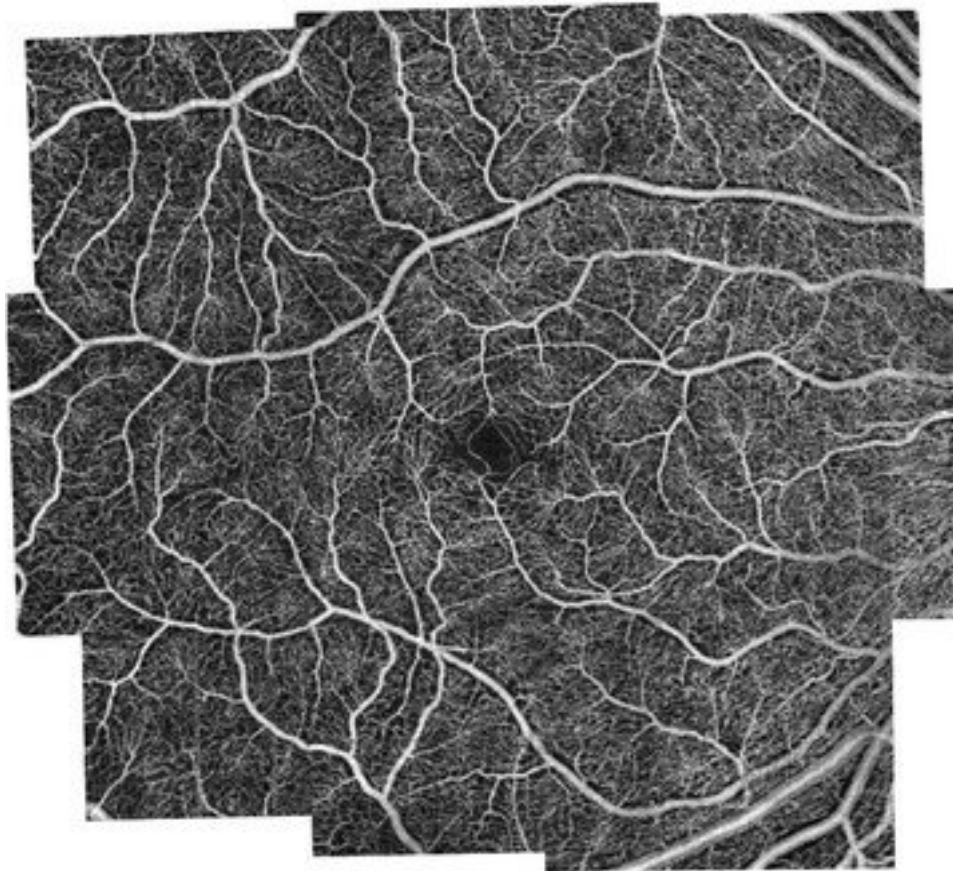


Figura 5- Composición de plexo retiniano generado mediante AOCT, por OptoVUE.

Cuando comparamos las técnicas de imagen ya descritas para evaluar la vasculatura corioretiniana, nos encontramos que presentan características muy diferentes, la angiografía con fluoresceína, nos presenta excelentes imágenes de la vasculatura retiniana, pero mal detalle de la vasculatura coroidea y lesiones tumorales coroideas, la angiografía con verde de indocianina nos brinda mejor visualización de la vasculatura coroidea y de las tumoraciones coroideas, ambas presentan el inconveniente que presentan la imagen de la circulación en un solo plano, por lo que es muy complicado definir la profundidad de una lesión, además de necesitar que los medios oculares sean transparentes para obtener imágenes de buena calidad, por otro lado el estudio de ecografía Doppler nos permite evaluar la circulación sin importar la transparencia de los medios oculares pero resulta muy complicado definir en algunos casos en que capa está la vasculatura que se detecta, además de los problemas de especificidad y sensibilidad ya descritos. En contraste con lo anteriormente mencionado, la angiografía por OCT permite estudiar la circulación retiniana y coroidea, debido a la tecnología que utiliza nos permite visualizar la microcirculación con mayor detalle y definir con claridad la profundidad de la circulación detectada. (11, 17-19)

1.8 - Métodos y algoritmos en la obtención de imágenes de angiografía por tomografía de coherencia óptica.

Para la adquisición de imágenes que muestren la vasculatura retiniana, los investigadores han desarrollado algoritmos para

determinar el método de escaneo que se realizará, tratando de tener la mejor calidad de imagen con el menor número de artefactos posibles. Wang et al. en 2007, propusieron de manera experimental, la primera demostración de la angiografía de OCT, en la que se presentó un nuevo método de procesamiento para explorar los cambios en la frecuencia de la señal incorporada en el espectro sin procesar en el espacio. Con su trabajo lograron obtener imágenes no invasivas por angiografía por OCT de la vasculatura cerebral, para lograr esto utilizaron un scanner XY de 1000 scans de 500 por 2048 voxels y lo correlacionaron con interferograma en 3D para la obtención de imágenes.(20)

Para desarrollar los algoritmos hay que considerar una serie de factores que pueden causar un cambio en la frecuencia de la señal de OCT en relación con la señal de fondo, esto es debido al tejido que se mantiene estático, es decir, sin movimiento. Estos factores incluyen, por ejemplo, el efecto Doppler que induce el cambio de frecuencia óptica y el cambio en la retro-dispersión debido a las partículas que entran y salen del volumen de la sonda de OCT durante la adquisición de la imagen, también los cambios en la frecuencia de la señal provocan cambios en la señal del OCT. (20)

Zhang y colaboradores realizaron una revisión de los métodos y algoritmos utilizados por los principales equipos de angiografía de coherencia óptica, los principales algoritmos utilizados son los siguientes: OMAG, Varianza de moteado (*Speckle variance*),

Varianza de fase (*Phase Variance*) y Correlación de mapas (*Correlation mapping*).

El algoritmo OMAG es el utilizado en nuestro estudio, usado por la tomografía de coherencia óptica del Cirrus 5000 Angioplex (*Carl Zeiss Meditec Inc, Dublín, California*), utiliza una longitud de onda central $\frac{1}{4}$ 840 nm y ancho de banda $\frac{1}{4}$ 45 nm) Para cada exploración A se realizan, 1024 muestras se generan puntos a lo largo de una profundidad de exploración axial de 2,0 mm. Se obtuvieron cuatro exploraciones B consecutivas en cada ubicación transversal fija antes de que la sonda de exploración se mueva a la siguiente ubicación transversal en la superficie de la retina, un total de 245 ubicaciones transversales, ubicando $\sim 9.8 \mu\text{m}$ aparte, son muestreadas. La diferencia horaria entre los dos escaneos B sucesivos es de aproximadamente de 3,7 ms, lo que corresponde a un B-scan tasa de adquisición de 270 B-scan por segundo. En el Protocolo OMAG, se realizan cuatro escaneos B repetidos, y la información se superpone dichos escaneos luego se promedian para obtener resultados angiográficos finales. (21)

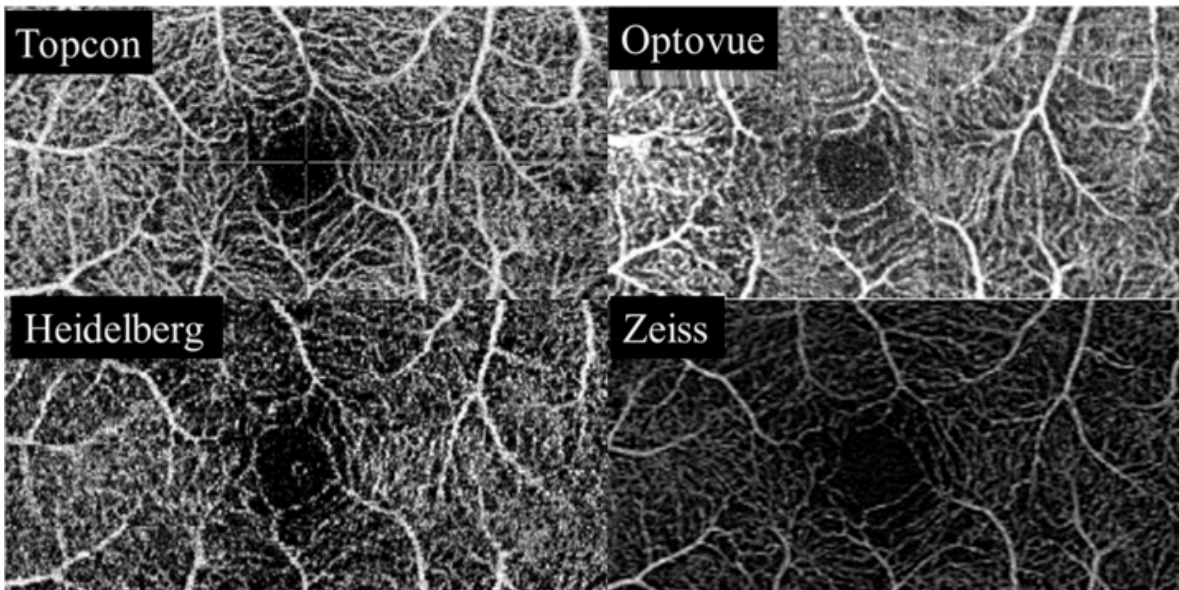


Figura 6– Comparativa de plexo retiniano superficial obtenido con 4 modelos de AOCT disponibles, Topcon Triton modalidad swept source, Angiovue RTVue XR Avanti, Heidelberg Spectralis y Cirrus 500 Angioplex de Zeiss.(22)

1.9 - Estudio de la patología tumoral Corioretiniana con tecnología de tomografía de coherencia óptica

El estudio de los tumores coroideos y retinianos siempre ha resultado desafiante debido a la gran cantidad de posibles etiologías, la variedad de presentaciones clínicas, el muestreo histológico complejo y la incidencia relativamente baja. En los últimos años, el desarrollo de OCT de dominio espectral (*Fourier domain*) ha sido un avance importante en el estudio y diagnóstico de afecciones patológicas corioretinianas, incluidos los tumores del segmento posterior. (23-25)

La OCT con imagen de profundidad mejorada también llamada *enhanced depth imaging* (EDI), es una característica disponible como actualización de software para la mayoría de las máquinas OCT de

dominio espectral y ha revolucionado aún más el estudio de los tumores coroideos. Esta modalidad mejora las imágenes OCT debajo del epitelio pigmentario retiniano (RPE), con esto logra capturar imágenes de la coroides y sus capas, coriocapilar, Sattler y Haller; cuando a esto le sumamos la AOCT que realiza exploraciones B repetidas en la misma posición para analizar las diferencias tanto en la información de intensidad como de fase, en última instancia obtenemos información sobre la dinámica de la microvasculatura e información estructural de las patologías retino-coroideas. (17, 18) (23)

Debido a la calidad alta y a la obtención no invasiva de las imágenes, se ha denominado a la AOCT una *imagen histológica in vivo* (con estándares de resolución que se aproximan a los de una sección histológica) y esto hace de esta nueva tecnología una herramienta valiosa en el estudio de la vasculatura corio-retiniana y las patologías relacionadas.

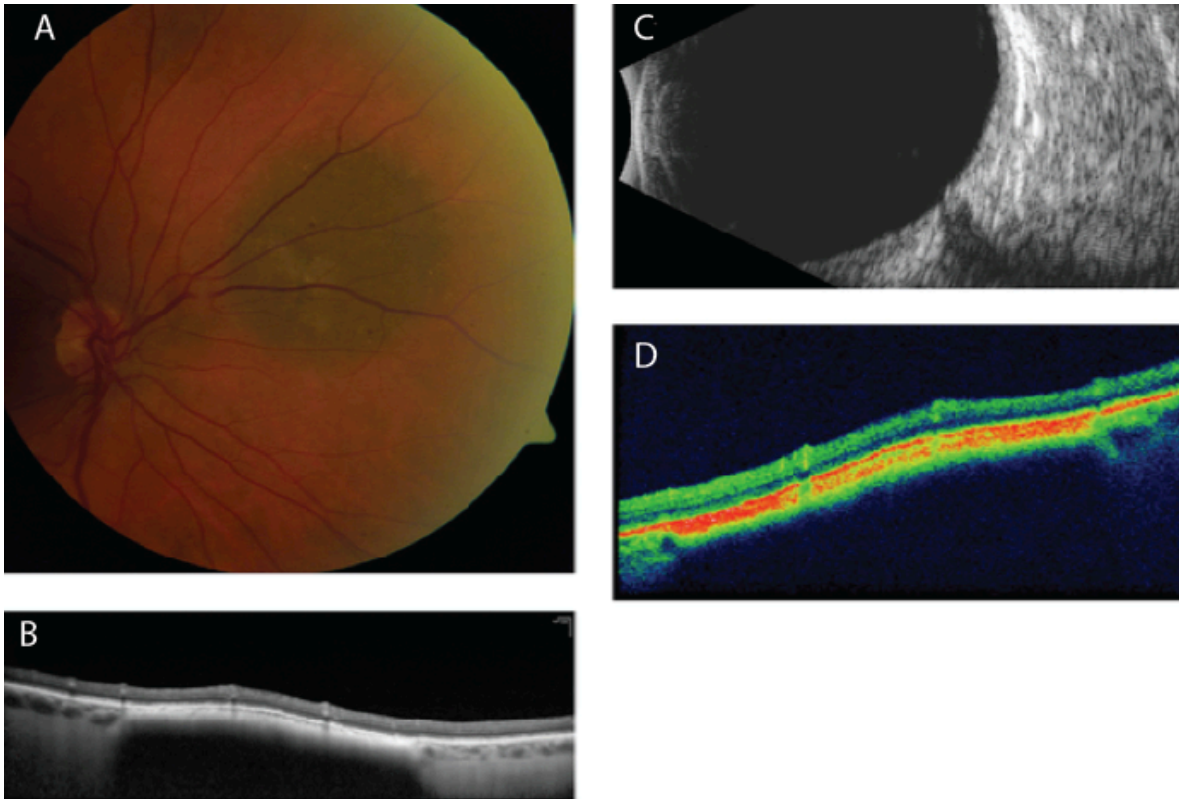


Figura 7 -Lesión melanocítica de polo posterior, (A)Retinografía a color, (B) OCT con EDI mostrando con mucho detalle coroides y lesión coroidea, (C) Ultrasonido modo B, el cual no puede detectar la lesión, (D) OCT de dominio espectral a color muestra poco detalle de estructuras por debajo del EPR. (23)

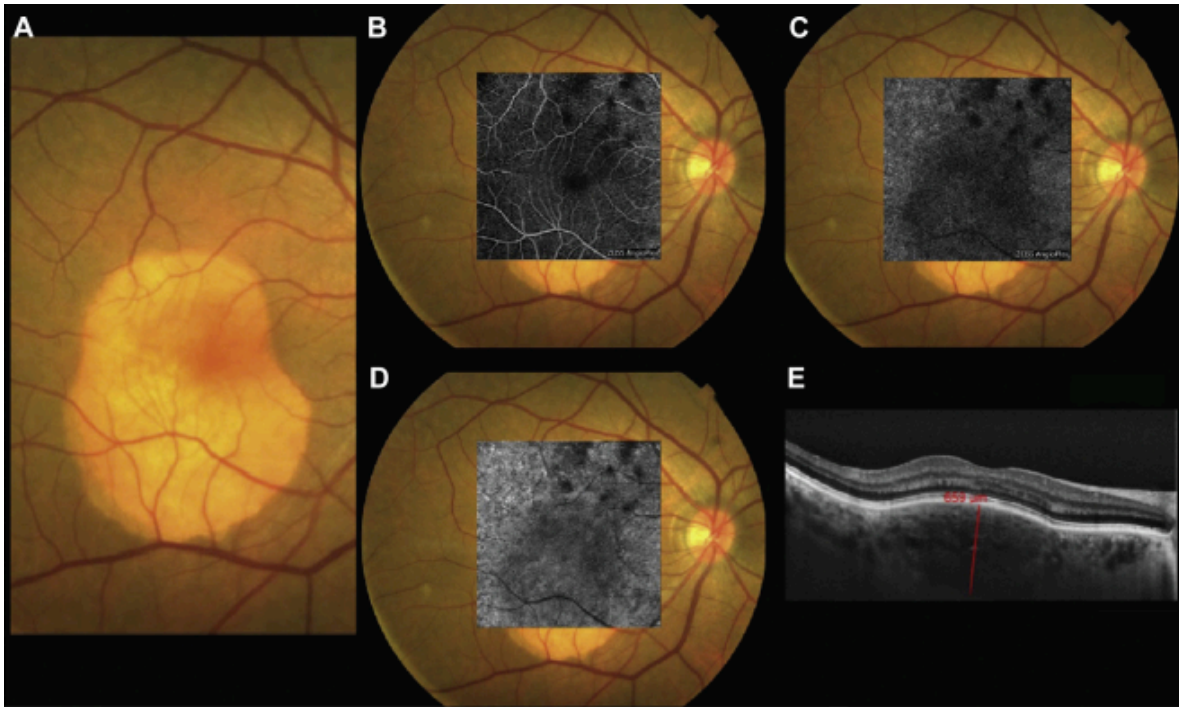


Figura 8- (A)Osteoma Coroideo Retinografía a color, (B) AOCT De plexo retiniano Superficial (C) AOCT de plexo coriocapilar (D) “En face” de AOCT (E) OCT estructural con EDI (Medición manual de espesor 659 micras). (26)

2.0 LESIONES MELANOCITICAS COROIDEAS

2.1 - Nevus coroideos

Los nevus coroideos son lesiones benignas, y su incidencia varía entre 1.4% en asiáticos y 6.5% en caucásicos según varios estudios (27)

Clínicamente, la principal preocupación acerca de los nevus es distinguirlos del melanoma uveal. Un nevus coroideo típico es asintomático y se encuentra en un examen ocular dilatado de rutina con oftalmoscopio.

Estas lesiones no requieren tratamiento, pero eventualmente pueden experimentar transformación maligna y convertirse en un melanoma, por lo que es aconsejable controlarlos periódicamente.

En etapas incipientes, algunos melanomas pequeños pueden aparentar ser únicamente nevus atípicos, y la mayoría de los oncólogos oculares pueden no tratarlos rápidamente debido a los efectos secundarios irreversibles sobre la agudeza visual producidos por los tratamientos, especialmente si la lesión está cerca del nervio óptico o la mácula.

Otra preocupación se refiere a la confirmación de malignidad de las lesiones melanocíticas, es decir la diferenciación entre nevus atípicos y melanomas coroideos pequeños ya que las técnicas de muestreo de biopsias son invasivas y tienen riesgos importantes, incluyendo daño permanente en la visión o incluso pérdida del globo ocular. Además, el muestreo inadecuado y la interpretación cito-patológica requieren técnicas y personal especializados. (28)

Por todo lo anterior, actualmente las lesiones melanocíticas coroideas malignas son tratadas en base a criterios clínicos principalmente. (29)

2.2 – Melanoma Uveal

El melanoma uveal es el cáncer primario de ojo más común en adultos (30), aunque tanto los melanomas uveales como los cutáneos se originan en los melanocitos, su patogénesis subyacente y su comportamiento clínico difieren significativamente. (31)

El melanoma uveal es el tumor intraocular maligno más común en adultos, que representa el 3,7% de todos los casos de melanoma. La incidencia en EE. UU es de 6 casos por millón de habitantes/año y es ligeramente más común en hombres con una relación hombre / mujer de 1.29. (32) Debido a su baja incidencia, se recomienda su evaluación, seguimiento y tratamiento en centros hospitalarios de concentración que estén especializados en estas patologías.

Desde que se publicó el cuarto informe del Estudio Colaborativo de Melanoma Ocular (COMS) en 1997, el diagnóstico preciso y el tratamiento temprano del melanoma coroideo se hicieron más importantes debido a su capacidad conocida de propagar micro metástasis en una etapa temprana de la enfermedad, algunos artículos publicados afirman que cuanto más pequeña es la lesión cuando se diagnostica y trata, mejor podría ser el pronóstico de vida a largo plazo. (28)

El melanoma uveal se origina a partir de melanocitos que residen en el tracto uveal, aproximadamente el 90% de los melanomas uveales se

originan en la coroides, el 7% en el cuerpo ciliar y el 3% restante en el iris (33).

Sin embargo, el melanoma uveal es una condición relativamente rara, de manera que en un estudio basado en la base de datos nacional de cáncer de los Estados Unidos de América (*National Cancer Database of the USA*) que examinó casos de melanomas cutáneos y no cutáneos entre 1985 y 1994, los melanomas oculares constituyeron el 5.2% de los casos identificados, de los cuales el melanoma uveal comprendió el 85%. (34)

Los factores de riesgo que se han identificado y estudiado ampliamente incluyen edad, sexo, raza y etnia, la presencia de nevus coroideos y melanocitosis ocular. (31) La edad promedio de diagnóstico inicial del melanoma uveal es de aproximadamente 60 años.(34, 35)

Aunque no está claro si existen o no diferencias específicas de género en la incidencia de melanoma uveal, la mayoría de los pacientes sintomáticos son hombres. (36)

Con respecto a la raza, el melanoma uveal afecta predominantemente a los caucásicos. Un análisis de la base de datos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados de Estados Unidos (SEER) de 1992 al año 2000, informó de que la incidencia anual ajustada por edad por millón de habitantes para el melanoma uveal fue de 0,31 en negros, 0,38 en isleños de Asia y el Pacífico, 1,67 en hispanos y 6,02 en blancos no hispanos.(37)

Los factores intrínsecos del huésped que predisponen a los caucásicos al melanoma uveal incluyen la ascendencia de las latitudes del norte, color de piel claro, color de ojos claro y propensión a las quemaduras solares.(38)

2.3 Patogénesis del melanoma

Histológicamente Callender dividió los melanomas coroideos en dos tipos según sus tipos celulares; fusocelulares y epitelioides. Los fusocelulares se componen de células alargadas compactas y husos muy cohesivos, con límites celulares poco netos, en cambio los melanomas epitelioides se constituyen de células más grandes y pleomorficas, suelen tener forma poligonal y amplio citoplasma.

Existe evidencia de que las alteraciones en la función y expresión de las vías supresoras de tumores permiten que los melanocitos en el tracto uveal ingresen al ciclo celular y experimenten una proliferación no regulada. Las primeras interrupciones parecen ocurrir en la vía supresora de tumores de retinoblastoma (Rb). La proteína Rb inhibe la progresión del ciclo celular en el punto de control de la fase G1-S. En el melanoma uveal, Rb se inactiva por hiper-fosforilación.

En dos tercios de los melanomas uveales esto ocurre directamente a través de la sobreexpresión de ciclina D, mientras que en el otro tercio este proceso está mediado indirectamente por la metilación e inactivación del gen INK4A. INK4A codifica una proteína supresora de

tumores (p16Ink4a) que activa Rb al inhibir su fosforilación por ciclina D / CDK4. (39)

La vía de señalización de la proteína-quinasa activada mitogénica (MAPK), las serina / treonina quinasas asociadas (es decir, RAS / RAF / ERK / MEK) y la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) / AKT también se han implicado en el desarrollo de varios tipos de cáncer incluido el melanoma uveal (40).

Se han identificado dos mutaciones recurrentes asociadas con un pronóstico positivo en pacientes con melanoma uveal primario. La primera es una mutación recurrente que se produce en el *codón 625 del gen SF3B1*, que codifica la subunidad 1 del factor de empalme 3B. Las mutaciones SF3B1 y las mutaciones BAP1 son casi mutuamente excluyentes, lo que sugiere que pueden representar vías alternativas en la progresión tumoral de varios cánceres, incluido el melanoma uveal (41).

En general, la monosomía 3 se ha asociado estrechamente con metástasis y mortalidad. (42) Y esto origina la activación bi-alélica de BAP1 (3p21), que es el evento oncogénico secundario. El evento oncogénico temprano sería la mutación GNAQ/GNA11 (Masoomian B 2018).

El riesgo de mortalidad es mayor cuando la pérdida del cromosoma 3 y la ganancia del cromosoma 8 coexisten, como suele ser el caso. Por

el contrario, la ganancia del cromosoma 6p se asocia con un pronóstico más favorable, aparentemente retrasando o previniendo la pérdida del cromosoma 3 y retrasando la muerte metastásica cuando existe la pérdida simultánea del cromosoma 3 (43, 44)

Además de los cambios moleculares descritos anteriormente, los melanomas uveales también experimentan cambios microscópicos y macroscópicos. Los melanomas uveales son tumores ricos en capilares que a menudo muestran un fenómeno llamado "mimetismo vascular". Este proceso implica la formación de canales intra-tumorales compuestos por una membrana basal positiva para ácido periyódico de Schiff (PAS), desprovista de células endoteliales. Aunque actualmente se desconoce la función de estas estructuras, la presencia de estos canales intra-tumorales, la alta densidad vascular, la infiltración linfocitaria y la invasión de células tumorales en estos vasos sanguíneos y esclera son factores pronósticos desfavorables. (39, 45)

La metástasis se produce exclusivamente por diseminación hematológica, ya que no hay drenaje linfático en el tracto uveal. Los melanomas uveales a menudo demuestran un fuerte tropismo hepático. Las células del melanoma uveal pueden producir una variedad de factores que promueven la angiogénesis, la invasión y la metástasis.

Los factores predictivos más importantes para la enfermedad metastásica incluyen el diámetro basal del tumor, la afectación del

El melanoma coroideo aparece como una masa profunda a la retina, sin vasos nutricios, y a menudo produce desprendimiento de retina. Ocasionalmente, puede producirse una hemorragia vítrea que oscurece la visualización del tumor. En estos casos, el tumor solo es visible en el ultrasonido ocular (US). (47)

Los melanomas coroides pueden presentarse como pigmentados (55%), no pigmentados o amelanóticos (15%) o mixtos (30%). (48)

Los melanomas coroides aparecen en una de tres configuraciones:

- Domo o cúpula (75%), h
- Hongo (20%), esta configuración se forma porque el tumor rompe a través de la membrana de Bruch y se hernia en el espacio subretiniano
- Difusa (5%), que son lesiones planas que muy a menudo se confunden con nevus coroides y tienen tendencia al crecimiento basal y envolver el nervio óptico.

La dimensión basal media de un melanoma coroideo es de 11,3 mm y el grosor medio es de 5,5 mm. (28)

Según la clasificación de Shields y colaboradores, los melanomas coroides se clasifican clínicamente en función del grosor: pequeño (0–3.0 mm), mediano (3.1–8.0 mm) y grande (8.1 mm o mayor) (47)

Después del melanoma coroideo, la segunda forma más común de melanoma uveal es el melanoma del cuerpo ciliar, este último a

menudo se presenta con involucro de iris debido a la extensión local. El melanoma del cuerpo ciliar generalmente se presenta con vasos epi-esclerales (vasos centinela) prominentes, oscurecimiento de la cámara anterior, cambios localizados en el cristalino, presión intraocular unilateral disminuida o aumentada, una gran masa nodular en el cuerpo ciliar y, en ocasiones extensión extra-ocular de la tumoración primaria.(49)

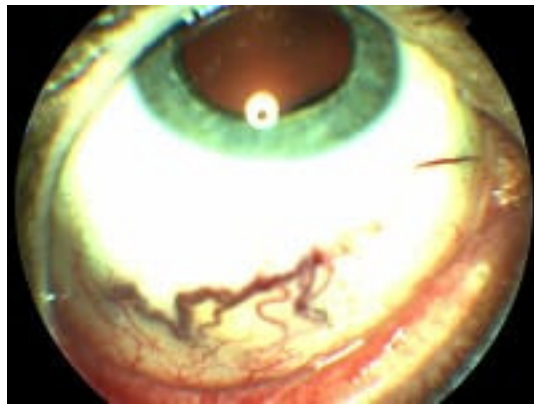


Figura 10 – Vasos centinela esclerales causados por melanoma coroideo.

El melanoma del cuerpo ciliar se puede observar biomicroscópicamente como una masa con pigmento variable, patrón difuso, nodular o mixto situado detrás de la pupila.

Macroscópicamente, los melanomas coroideos se clasifican en función del diámetro, y los diámetros más grandes se asocian con un peor pronóstico, a 5 años, tipificándolo por tamaño de acuerdo a los siguientes valores; tipo pequeño (menos de 11 mm), tipo mediano (11-15 mm) y tipo grande (mayor de 15 mm) (50)

El melanoma de iris ocurre con mucha menos frecuencia que los melanomas uveales del segmento posterior del ojo (es decir, coroides y cuerpo ciliar), tan solo representan entre el 4 y 5 por ciento de los melanomas uveales. Clásicamente, el melanoma del iris se presenta como una masa pigmentada que se expande gradualmente (un hallazgo asintomático en la gran mayoría), con una predilección demostrada de manera constante por el iris inferior (51).



Figura 11- Melanoma de iris inferior, notese la distorsión de la pupila y heterogeneidad de la lesión.

En este trabajo nos centraremos primordialmente en los melanomas coroideos, y no en los melanomas de cuerpo ciliar o iris. Lo anterior es debido a que el estudio por imagen de los tumores de iris o cuerpo ciliar, con tecnología de angiografía por tomografía de coherencia

óptica, resulta técnicamente muy complicado al momento de realizar este trabajo, no son accesibles a esta técnica de imagen debido a su localización.

2.5 Diagnóstico del melanoma uveal

El melanoma uveal se diagnostica a través de un examen fundoscópico realizado por un oftalmólogo experimentado, seguido de un abordaje adicional mediante una serie de pruebas auxiliares.

Estas pruebas auxiliares incluyen ultrasonografía, angiografía con fluoresceína, angiografía con verde de indocianina, tomografía de coherencia óptica, de preferencia con imágenes de profundidad mejorada, autofluorescencia y biopsia por aspiración con aguja fina. En la actualidad el análisis citogenético del melanoma utilizando métodos de ADN o ARN puede contribuir al pronóstico del melanoma uveal.

(47)

Actualmente son de mucha utilidad los criterios clínicos para el diagnóstico de melanoma coroideo y diferenciarlo de lesiones melanocíticas no malignas. Los criterios clínicos mas importantes para el diagnóstico de melanoma coroideo se correlacionan al acrónimo

“**T**o **F**ind **S**mall **O**cular **M**elanoma” (47)

T- (Tumor Thickness): Tamaño axial o grosor mayor a 2 mm

F- (Fluid): Presencia de Fluido sub retiniano.

S- (Symptoms): Presencia de Síntomas visuales

O- (Orange Pigment): Presencia de pigmento naranja.

M- (Margin Touch): Cercanía al nervio óptico.

Posteriormente de la publicación de los factores de riesgo anteriormente mencionados se publicó una extensión de otros 4 factores de riesgo adicionales, “ **To Find Small Ocular Melanoma Using Hipsy Hints Daily**” (52)

UH- Presencia de sombra acústica ecográfica (**Ultrasound Hollowness**)

H- Ausencia de Halo (**Halo absence**)

D- Ausencia de drusas (**Drusen absence**)

Es importante destacar que actualmente los datos asociados a la circulación de los tumores, por ejemplo los datos recabados en angiografías ya sea con verde de indocianina o con fluoresceína, no juegan un papel determinante en el diagnóstico del melanoma coroideo.

2.6 Factores de riesgo de malignización en lesiones melanocíticas.

Tamaño Tumoral mayor a 2 mm.

El espesor o profundidad de una lesión melanocítica coroidea se ha correlacionado con la probabilidad de malignidad, es decir, a mayor

espesor mayor probabilidad de que dicha lesión progrese a una lesión maligna, lo anterior ha sido correlacionado en diversos estudios. Inicialmente se consideró que el tamaño tumoral de riesgo para lesiones melanocíticas era de 3 mm, esto gracias a los estudios multicéntricos realizados por el COMS, posteriormente se actualizó la medición a 2 mm gracias al estudio de Shields y colaboradores donde se corroboró que las lesiones mayores de 2mm estadísticamente pueden evolucionar a tumoraciones malignas.(28, 47, 53, 54)

Fluido Subretiniano.

El Fluido subretiniano se ha correlacionado con un aumento de la posibilidad de malignización, y con las características histopatológicas de la lesión, ya que en el melanoma coroideo se producen citoquinas de crecimiento y angiogénesis, además de que la tasa de crecimiento es mas elevada en relación al aporte sanguíneo recibido por el tejido en proceso de neoplasia, por lo que todos estos factores pueden inducir la presencia de liquido subretiniano, también está demostrada la presencia de membranas neovasculares en algunas lesiones melanocíticas, las cuales pueden exudar y dar lugar a liquido subretiniano. En los casos con liquido subretiniano sin presencia de membranas neovasculares, se cree que la presencia de éste se puede deber a la exudación de liquido por parte de los vasos en formación y la lesión activa, a la disfunción del epitelio pigmentario de la retina o a una combinación de ambas.(53, 55)

Síntomas visuales

Se ha reportado la presencia de síntomas visuales como factor de riesgo de malignización de las lesiones melanocíticas coroideas, dichos síntomas visuales pueden ser fosfenos, escotomas o disminución de la agudeza visual, y se relacionan estrechamente con la localización y tamaño de la lesión. Las lesiones en polo posterior, suelen dar síntomas visuales antes que las lesiones periféricas, y aquellas que involucran la mácula suelen hacerlo aún antes que las que respetan la misma.(54)

Presencia de pigmento naranja

El pigmento naranja se presenta en ciertas tumoraciones melanocíticas coroideas y se ha correlacionado como factor de riesgo de malignización. Histopatológicamente el pigmento naranja se produce debido al acúmulo de macrófagos con gránulos de lipofuscina y gránulos de melanina en su interior, también se han encontrado células de epitelio pigmentario retiniano y estas mismas se han asociado a los gránulos de lipofuscina, se ha correlacionado su presencia con una lesión metabólicamente activa y con el consiguiente riesgo de malignización. (54, 56, 57)

Cercanía al nervio óptico

Se ha demostrado mediante métodos estadísticos, que las lesiones melanocíticas coroideas de localización posterior y cercanas al nervio

óptico son más propensas a malignizar y crecer. La exposición solar y consecuente exposición a rayos ultravioleta se piensa que juega un papel importante en la correlación, ya que la luz impacta directamente al polo posterior y escasa e indirectamente a la retina periférica.

(47) (54)

Se han descrito la posibilidad de malignización a 5 años en base al número de factores de riesgo presentes en cada lesión melanocítica.(58)

- 0 Factores de riesgo - 4% de riesgo de malignización.
(lesiones catalogadas como nevus coroideo)
- 1 Factor de riesgo – 36% de riesgo de malignización
(lesiones catalogadas como nevus sospechoso)
- 2 Factores de riesgo – 45% de riesgo de malignización.
(lesiones catalogadas como nevus sospechoso)
- 3 Factores de riesgo o más – Más del 50% de malignización.
(lesiones catalogadas como posible melanoma pequeño)

2.7 Evolución y pronóstico de los melanomas coroideos

El melanoma coroideo al igual que la mayoría de las tumoraciones malignas representa una patología que pone en riesgo la función del

órgano y la vida del paciente. El estudio COMS en su reporte número 23 demostró que la tasa de mortalidad a 5 años de los pacientes era peor dependiendo del tamaño de la tumoración encontrada, es decir a mayor tamaño mayor mortalidad, en tumores pequeños 16%, en medianos 32% y grandes 52%. (59) Otro estudio reporto una tasa de sobrevivencia a 5 años de 84% en melanomas pequeños, 68% para melanomas medianos y 47% para melanomas grandes. (60)

Otros factores que se han descrito como factores de mayor riesgo para mortalidad son la localización anterior de la tumoración, incluyendo los tumores ciliares, tumores grandes, configuración plana o difusa, extensión extraocular, factores genéticos, variedad epitelioides, número de mitosis elevada, asas y redes vasculares detectadas en el tumor (46, 61)

Shields realizó un estudio en 2009, el cual incluyó 8033 tumoraciones y muestra una correlación entre el aumento de la mortalidad en relación con el aumento del tamaño tumoral de las lesiones, aun en tumores clasificados como pequeños hay diferencia, por esto es importante diagnosticar este tipo de tumoraciones en el estadio mas temprano posible. (28)

Clasificación de la COMS	Tamaño Tumoral	Mortalidad a 5 años	Tratamiento establecido
Pequeño	1.5-2.4 mm espesor y 5 a 16mm basales	16%	Observación
Mediano	2.5-10 mm espesor y <16mm basales	32%	Braquiterapia
Grande	>10mm espesor >16 mm basales	53%	Enucleación

Tabla 1 – Relación entre tamaño y mortalidad de lesiones melanocíticas según COMS.

2.8 Circulación en tumores melanocíticos coroideos y su correlación con el pronóstico del melanoma uveal.

Los tumores melanocíticos coroideos son patologías relativamente raras, pero se han realizado múltiples estudios tanto de imagenología como histopatológicos, que describan la vasculatura de estas lesiones.

Los tumores corio-retinianos muestran diversos patrones y características en sus entramados vasculares (45, 62-64), diversos estudios clínicos, angiográficos e histológicos han proporcionado datos importantes sobre estas características vasculares de los tumores; (65, 66) aunque no se han realizado estudios que comparen los hallazgos histopatológicos de la vasculatura con los datos obtenidos por imagenología.

A nivel Histopatológico, según estudios de Folberg y colaboradores, la microcirculación de los nevus coroideos benignos es muy similar al

plexo vascular circundante y se define como "vasos normales", pero también pueden mostrar áreas avasculares (26.1%), vasos rectos (39.1%) y vasos paralelos (17.4%); en contraste, los melanomas uveales tienen patrones vasculares más complejos, los cuales describe como vasos rectos con anastomosis, vasos paralelos, cruces vasculares, asas vasculares, plexo, "silencio vascular" y arcos vasculares. (62, 67)

En estos trabajos realizados, también se reportó que la ausencia de células epitelioides se correlaciona con el patrón de silencio vascular, lo cual conlleva un mejor pronóstico. Los patrones de vasos paralelos, cruces y asas vasculares se correlacionaron con tumores que demostraron infiltración linfocítica profunda del tumor, lo cual correlacionan con un riesgo más elevado de mortalidad. Realizaron un análisis estadístico a 10 años respecto a los patrones vasculares y la mortalidad obteniendo que los datos que más se relacionaron con mortalidad es la presencia de asas vasculares. (62)

Otros estudios también han relacionado los patrones vasculares de los melanomas coroideos con la agresividad y malignidad de las tumoraciones, diversos autores han reportado que patrones como las asas y redes vasculares, están más relacionados con metástasis y por consiguiente mayor mortalidad de estas lesiones.

(45, 62, 64)

Mäkitie y col. , realizaron estudios tisulares y sus hallazgos respaldan la teoría de que la densidad y tipo de vasculatura en lesiones

melanocíticas tienen relación con la malignidad de la lesión. Estudiaron la vasculatura de lesiones melanocíticas malignas de 167 pacientes con inmuno-histoquímica, tinción de epítipo CD34, antígeno relacionado con el factor VIII (FVIII-RAg), y la actina del músculo liso alfa (AME) y concluyeron que los patrones microvasculares contribuyen de manera independiente al pronóstico en el melanoma uveal .(45)

Detectaron al menos un asa vascular en 84 casos (60%), redes vasculares se detectaron en 47 casos (35%), la tinción inmuno-histoquímica del epítipo CD34 se detectó alrededor de las asas vasculares indistintamente si los vasos eran finos o gruesos corroborando que se trataba de patrones de microcirculación anormales, estas lesiones fueron más frecuentes en tumores que involucran el cuerpo ciliar y en variedades histológicas que muestran células epitelioides, lo cual también se correlaciona con mayor riesgo de mortalidad.

Además de los estudios histopatológicos los patrones vasculares de las lesiones melanocíticas coroideas, también se han estudiado a nivel imagenológico en un ensayo clínico con angiografía confocal con verde de indocianina, sin embargo dichos estudios no han podido obtener conclusiones en cuanto a la correlación clínico-patológica. (68).

Como antecedentes de estudios de angiografía por tomografía de coherencia óptica en lesiones melanocíticas coroideas, al momento de iniciar este trabajo solo existía un estudio piloto realizado por Maloca y colaboradores, en 24 ojos con tumores melanocíticos coroideos diseñado para la visualización y medición de los vasos coroideos más grandes en tres dimensiones. Los datos obtenidos sugieren que con su prototipo de angiografía-OCT libre de ruido moteado es más efectiva para identificar estructuras vasculares coroideas que los métodos tradicionales de OCT demostraron por lo que es posible utilizar la tecnología AOCT para obtener imágenes de la circulación de pequeñas lesiones melanocíticas, el objetivo de dicho estudio fue solo demostrar la capacidad de la AOCT para el estudio de la circulación intrínseca de las lesiones melanocíticas coroideas. (69)

Como ya hemos mencionado antes, a la OCT se le ha llamado biopsia in vivo, debido a la información detallada ultraestructural (en el plano axial o longitudinal, es decir, scans B) que proporciona, por esto creemos que la información obtenida en estudios de AOCT (que además combina la información obtenida de las imágenes estructurales axiales y longitudinales para conformar imágenes en el plano coronal) podría mostrar información importante acerca de la morfología y el volumen ultraestructural de la microcirculación en las lesiones melanocíticas tanto benignas como malignas.

Los equipos actuales de AOCT pueden lograr exploraciones aún más detalladas que un OCT simple, que proporcionan información sobre la

estructura y la función de la patología retiniana y coroidea del polo posterior.

Por todo lo anteriormente mencionado podría ser una oportunidad para estudiar la circulación de estos tumores con AOCT en un intento de mejorar el proceso de diagnóstico y pronóstico para conseguir tratamiento en etapas más tempranas para nuestros pacientes.

2.9 –Imagenología y estudio de la circulación de otras patologías tumorales corio-retinianas.

Existen múltiples tumoraciones corioretinianas que pueden ser sujetas a estudio imagenológico mediante AOCT, FA, ICGA y complementado mediante métodos estructurales como el OCT-EDI, la fisiopatología, epidemiología, pronóstico y tratamiento de estas lesiones, va más allá de los objetivos de este trabajo, sin embargo describiremos los antecedentes existentes en cuanto a las posibilidades actuales de estudio mediante métodos de imagen en tumores corioretinianos no melanocíticos.

Los tumores vasculares angiomasos y no angiomasos han sido estudiados mediante métodos convencionales de angiografía desde la década de los 60s, se ha logrado detectar la vasculatura de las lesiones vasculares con gran detalle, incluso de han descrito signos típicos a ciertas tumoraciones, por ejemplo el “*flush corioideo*” en las imágenes de ICGA en los Hemangiomas corioideos circunscritos.

Con el advenimiento de las angiografías de campo amplio se ha logrado capturar imágenes que detallan mejor la localización y características de lesiones tumorales vasculares. (70, 71)

Las lesiones tumorales metastásicas se han estudiado mediante métodos de FA, ICGA y OCT estructural, los sitios mas comunes de tumoraciones primarias son el CA de mama en mujeres y el CA pulmonar en hombres, algunas lesiones muestran un moteado hiperfluorescente en la FA conocido como “manchas de leopardo”, también se ha descrito irregularidad en el EPR en patrón de crestas detectado por OCT. (70) (71)

En otras lesiones tumorales como los hamartomas coroideos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario retiniano, osteomas o linfomas coroideos, los estudios de FA, ICGA, o el OCT-EDI son modalidades que no se utilizan frecuentemente en la clínica para llegar al diagnóstico de estas lesiones. Existen diversos estudios que muestran la factibilidad de obtener estudios de angiografía contrastada (FA o ICGA), así como estudios de OCT y ultrasonografías en estas lesiones. (70, 71)

Todas estas lesiones tumorales no se han estudiado mediante AOCT, y al ser esta ultima una tecnología nueva no se ha demostrado la factibilidad de obtener imágenes que nos brinden información útil en estas patologías.

3 - HIPOTESIS DE ESTUDIO

Con toda la información disponible referente a la anatomía, patología y métodos de imagen disponibles, además de las capacidades de evaluación de la circulación de la AOCT, creemos que la angiografía por tomografía de coherencia óptica es una técnica útil en la detección de anomalías vasculares intrínsecas en las lesiones melanocíticas coroideas posteriores y podría tener potencial pronóstico in vivo si se combina con la información clínica obtenida de la exploración oftalmológica rutinaria.

4 – OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 – Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro estudio es describir los hallazgos vasculares intrínsecos mediante AOCT en todo el espectro de lesiones melanocíticas coroideas posteriores (benignas o nevus; lesiones melanocíticas sospechosas de malignidad o nevus indeterminados o lesiones melanocíticas pre-malignas; y lesiones melanocíticas malignas) y correlacionarlas con factores de riesgo para el crecimiento (y consecuentemente, de posible malignización) de estas lesiones.

4.2 - Objetivos secundarios

- Estudiar la factibilidad de evaluar otras lesiones tumorales no melanocíticas abarcables con esta técnica.
- Realizar un estudio descriptivo de los hallazgos en la vascularización intrínseca obtenidos mediante angio-OCT de otras lesiones tumorales no melanocíticas abarcables con esta técnica (localizadas en polo posterior) como hemangioma coroideo circunscrito, hamartoma astrocítico y hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado retiniano,

5 - DISEÑO DE ESTUDIO

5.1 Tipo de estudio

- Estudio Descriptivo, observacional, transversal.

5.2 -Tamaño de la muestra

Debido a la baja incidencia de estas patologías y a la escasez de información disponible se decidió incluir a todos los pacientes que acudieran a la unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital La Paz, que es centro de referencia de tratamiento de estas lesiones con braquiterapia en la Comunidad de Madrid desde 2006 y refleja la casuística de un área sanitaria de unos 4.5 millones de habitantes y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, los pacientes fueron reclutados entre Mayo de 2016 a Abril de 2017.

5.3 - Criterios de inclusión

-Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años que acudieran a nuestra unidad con diagnóstico o sospecha de patología tumoral coroidea en polo posterior, que pudieran cooperar para la realización de los estudios oftalmológicos necesarios para este trabajo, que cumpliera con la firma del consentimiento informado.

5.4 - Criterios de exclusión.

Se excluyeron pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión, que durante la evaluación se detectara que no presentaban patología tumoral coroidea, que tuvieran una limitación física para poder realizar los estudios necesarios de manera satisfactoria o que se negaran a participar en el estudio.

5.5 - Registro del estudio

Nuestro estudio cumple con la reglamentación de los estudios clínicos de la junta de la Asociación Médica Mundial de Helsinki, este estudio fue aceptado por la junta de revisión (Comité de Ensayos Clínicos y estudios) del Hospital Universitario La Paz, bajo el código HULP PI-2158 del 10/2015

6 - MATERIALES Y METODOS

6.1- Descripción general de materiales y métodos

Nuestro estudio incluyó un total de 76 pacientes, todos los cuales tenían patología tumoral corioretiniana. Realizamos AOCT usando Cirrus 5000 HD OCT (AngioPlex, Zeiss Medical Technology, Jena, Alemania); El AOCT Cirrus 5000 de Carl Zeiss utiliza 68 000 escaneos por segundo y está centrado a una longitud de onda de 840 nm. Las imágenes AOCT se adquieren con un algoritmo complejo que analiza las diferencias en la intensidad y la información de fase, denominada "complejo de micro angiografía OCT" (OMAG).

Nuestro estudio se centra en la evaluación e interpretación de las imágenes obtenidas en la capa coriocapilar de la AOCT, el algoritmo OMAG genera imágenes de esta capa con una segmentación automática, en la evaluación de dichas imágenes participaron tres observadores independientes, los cuales trabajaron preferentemente con la segmentación automática, aunque podían cambiar la segmentación en los casos que el evaluador decidiera que modificar los límites de segmentación brindaba información adicional importante, hay que recordar que algunos de estos tumores presentan una superficie irregular por lo que los errores en la segmentación automática son comunes.

Se incluyeron ojos de pacientes con patología tumoral en el polo posterior del globo ocular, en los que fuera factible realizar las toma de

imágenes de AOCT de buena calidad y que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

6.2 - Pacientes incluidos en el estudio

Se tomo información de 76 tumores de 76 ojos incluyendo; 52 nevus coroideos, 11 melanomas coroideos, 5 hemangiomas coroideos circunscritos, 3 hamartomas astrocíticos, 2 linfomas coroideos, 1 metástasis coroideas, 1 hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado retiniano, y 1 osteoma coroideo.

Es importante recordar que el diseño del estudio corresponde a un estudio descriptivo transversal por lo que algunas de las lesiones melanocíticas diagnosticadas como nevus tienen factores de riesgo de malignidad y no pueden descartarse como melanomas pequeños.

6.3 - Protocolo de adquisición y composición de imágenes de OCT y AOCT

A todos los pacientes se les dilató la pupila con mezcla al 50% de colirio fenilefrina (Colircusí fenilefrina hidrocloreuro 100 mg/ml colirio en solución, Alcon, Barcelona) y tropicamida (colircusí tropicamida 10 mg/ml colirio en solución, Alcon, Barcelona).

Se capturaron varios cubos AOCT de 6 x 6 mm, incluida la lesión completa cuando fue posible. Al menos un 80% de la lesión tumoral debía de ser capturada en las imágenes de AOCT.

Si la lesión era demasiado grande para incluirse en una imagen de 6 x 6 mm, se obtuvieron varias imágenes y luego se compusieron para crear una única imagen continua de la lesión, también se incluyó tejido circundante "sano".

También se realizaron capturas de OCT estructurales, se centraba el scanner del OCT en la masa tumoral, y se incluyeron scans B tipo cubo 512x128, rastreo de 5 líneas y rastreo de 1 línea con protocolo de "Enhanced depth image". Estas tomas debían centrarse preferentemente en el centro de la lesión a estudiar, o en su defecto en la zona más central donde se obtuviese una toma de buena calidad.

6.4 Otros estudios realizados y su utilidad

-ECOGRAFIA

Estudio realizado en todos los casos como parte del protocolo de la Unidad para el estudio de cualquier tumoración coroidea, nos brinda información de la composición/solidez de la tumoración y su relación con las estructuras circundantes, este estudio no es fiable realizarlo en lesiones con grosores menores de 1mm.

La ecografía es un estudio muy importante en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones oculares y como herramienta de medida de las tumoraciones de caras a la clasificación y el tratamiento de las mismas, por lo que se realiza de rutina a todos los pacientes con tumoraciones coroideas que acuden a nuestra unidad.

-ECOGRAFIA DOPPLER

Estudio realizado para el análisis de la vasculatura de las tumoraciones coroideas, igualmente este estudio no es posible realizarlo en lesiones menores de 1 mm. En nuestro centro esta protocolizada la realización de la ecografía Doppler para valorar la circulación tumoral previa y posterior al tratamiento con braquiterapia en nuestros pacientes. Precisa una cita de forma semestral en el servicio de Radiología del Hospital para ser realizada por radiólogos especializados.

-RETINOGRAFIAS A COLOR Y AUTOFLUORESCENCIA.

Se adquirieron retinografías a color y auto fluorescencia de todas las lesiones, las imágenes nos brindan información sobre el tamaño, forma, localización, pigmentación, presencia o ausencia de drusas, pigmento naranja y liquido subretiniano.

Las retinografías son una parte muy importante de la documentación de las lesiones y nos sirven para el diagnóstico y seguimiento de estas

tumoraciones. Las fotografías con autofluorescencia son especialmente útiles para valorar cambios en el EPR, presencia de líquido subretiniano y la presencia de pigmento naranja en lesiones melanocíticas.

- ANGIOGRAFIA DE RETINA CON FLUORESCEINA Y/O VERDE DE INDOCIANINA

Se realizaron estudios de angiografía mediante fluoresceína y verde de indocianina solamente en las lesiones tumorales poco pigmentadas que requirieran un diagnóstico diferencial con otras lesiones, y como complemento en el estudio general de tumoraciones no melanocíticas incluidas en nuestro objetivo secundario.

-OCT ESTRUCTURAL

Se adquirieron imágenes estructurales de OCT en todos los casos, el estudio de OCT nos es de mucha utilidad para detectar complicaciones en las diferentes capas de la retina y coroides asociadas a las tumoraciones corioretinianas. Se utilizó la modalidad de *Enhanced Depth Imaging* en todos los casos para visualizar mejor las estructuras coroides, nos es de utilidad para evaluar en profundidad capas de Saller y Haller coroides, y la correlación con las estructuras a su alrededor.

6.5 - Evaluación de las imágenes de AOCT y variables utilizadas en nuestro estudio

Las imágenes de OCT y AOCT fueron evaluadas por tres observadores experimentados independientes (JGM, MAD, JTN) que describieron individualmente todas las capas de imágenes segmentación de las AOCT obtenidas del estudio de los 76 ojos.

Al estudiar las imágenes de lesiones melanocíticas, también se evaluaron 9 variables específicas en la capa coriocalilar, se observaron y describieron también las capas retiniana superficial, profunda y avascular, aunque no se incluyeron en el análisis estadístico debido a la alta cantidad de errores de segmentación en dichas capas y a que nuestro trabajo se centra principalmente en la evaluación de las tumoraciones coroideas.

Cabe destacar que los errores de segmentación ocurren con frecuencia en las lesiones tumorales debido al efecto de volumen inducido por la tumoración con la consiguiente pérdida de estructuras anatómicas normales, normalmente el algoritmo del AOCT detecta dichas estructuras anatómicas y realiza una segmentación fina de las capas vasculares, lo cual se ve muy alterado en algunos de los tumores, por lo que en muchos casos recurrimos a la segmentación manual para corregir este artefacto.

Las siguientes variables de estudio fueron evaluadas en la capa coriocalilar de la AOCT.

- 1- Calidad de las imágenes adquiridas (Se define "buena
 - calidad" como una imagen con adecuada segmentación, sin artefactos que impidieran el análisis observacional de la imagen y que se incluyera al menos el 80% de la lesión estudiada) en nuestro estudio estadístico solo se incluye la información de las lesiones definidas como de "buena calidad".
 - Mala calidad: si no cumplen los requisitos anteriores. Se desestimaron en nuestro trabajo

- 2- Presencia de áreas avasculares dentro de la lesión (Sí/No)

- 3-Heterogeneidad del plexo vascular en la lesión (Sí/No)

- 4-Reflectividad del plexo vascular en la lesión (Hiper-reflectivo /Iso-reflectivo/ Hiporefectivo)

- 5-Presencia de una membrana neovascular asociada con la lesión (Sí/No)

- 6-Definición de los bordes de la lesión (Regular/Irregular)

- 7-Presencia de un anillo hiper-reflectivo rodeando la lesión. (Sí/No) Segmentamos anillo en hipo/ iso/ hiper-reflectivo.

- 8-Grosor de los vasos dentro de la lesión (Vasos finos, normales o Gruesos)

- 9-Detección de patrones vasculares dentro de la lesión
 - Asas vasculares, Vasos rectos, Vasos paralelos, Vasos rectos con anastomosis, redes vasculares o segmentos de arco.

Todas nuestras variables son cualitativas y sujetas a la interpretación del observador, por lo que se diseñó un formulario de recogida de datos para rellenar y describir las lesiones con dos o tres respuestas posibles en cada variable, lo anterior para facilitar el análisis estadístico.

NUMERO DE PACIENTE_____	EVALUADOR JG <input type="checkbox"/> MA <input type="checkbox"/> JT <input type="checkbox"/>
CALIDAD (INTENSIDAD DE EN FACE) - VALORABLE <input type="checkbox"/> NO VALORABLE <input type="checkbox"/>	PLEXO CORIOCAPILAR EN LESION -HOMOGENEO <input type="checkbox"/> - HETEROGENEO <input type="checkbox"/>
PLEXO CORIOCAPILAR EN LESION - HIPERVASCULAR <input type="checkbox"/> - ISO VASCULAR <input type="checkbox"/> - HIPO VASCULAR <input type="checkbox"/>	VASOS DENTRO DE LESION -FINOS <input type="checkbox"/> -NORMALES <input type="checkbox"/> -GRUESOS <input type="checkbox"/>
ZONAS AVASCULARES - PRESENTES <input type="checkbox"/> - AUSENTES <input type="checkbox"/>	ANILLO HIPERREFLECTIVO EN LESION -PRESENTE <input type="checkbox"/> -AUSENTE <input type="checkbox"/>
SE IDENTIFICAN -ASAS VASCULARES <input type="checkbox"/> -RED VASCULAR <input type="checkbox"/> -VASOS RECTOS CON ANASTOMOSIS <input type="checkbox"/> -SEGMENTOS DE ASAS VASCULARES <input type="checkbox"/> -VASOS RECTOS <input type="checkbox"/>	MEMBRANA NEOVASCULAR - PRESENTE <input type="checkbox"/> -AUSENTE <input type="checkbox"/>
	BORDES DE LA LESION -DEFINIDOS <input type="checkbox"/> -MAL DEFINIDOS <input type="checkbox"/>
	DATOS PARTICULARES DE LA LESION

Figura 12 – Formato de recogida de datos de variables de AOCT.

6.6 – Métodos utilizados en el análisis estadístico

Para el análisis estadístico se incluyeron las lesiones melanocíticas (52 nevus coroideos y 11 melanomas coroideos,) se dividieron de acuerdo con el número de factores de riesgo de crecimiento (FRC) presentes en cada lesión (descritos por Shields et al. 1995). Se dividieron los 63 casos en 6 grupos de acuerdo al número de factores de riesgo que presentaba cada lesión, el primer grupo con 0 factores de riesgo presentes, y el último grupo con 5 factores de riesgo presentes (Tabla 1).

Las lesiones incluidas en el grupo con 0 factores de riesgo se pueden equiparar al diagnóstico de nevus coroideo o lesión

melanocítica benigna, mientras que en el último grupo, con 5 factores de riesgo presentes, se puede equiparar al diagnóstico de melanoma coroideo, mientras que los grupos intermedios se trataría de lesiones melanocíticas indeterminadas o sospechosas con creciente potencial de malignidad según el mayor número de FRC.

El grupo con 0 factores de riesgo de crecimiento incluyó 23 casos, el grupo de 1 FRC incluyó 16 casos, el grupo con 2 FRC incluyó 11 casos, el grupo con 3 FRC incluyó 3 casos, el grupo con 4 FRC incluyó 7 casos y el grupo con 5 incluyó 3 casos. (Tabla 2)

Posteriormente, las variables que reportaron los 3 observadores de las imágenes de AOCT analizadas se correlacionaron con los grupos clínicos (según el número de factores de riesgo) en el que se había incluido cada lesión.

FACTORES DE RIESGO PRESENTES	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE DE LA MUESTRA
0	23	36.5%
1	16	25.4%
2	11	17.5%
3	3	4.8%
4	7	11.1%
5	3	4.8%

Tabla 2. Tabla que muestra los grupos clínicos obtenidos según número de factores de riesgo de crecimiento clínicos hallados en la exploración en las lesiones melanocíticas, el número de lesiones incluidas en cada grupo y el porcentaje de la muestra que representa cada grupo.

6.7 - Análisis estadístico.

Todos los resultados se descargaron en una hoja de datos de Microsoft Office Excel 2016 versión 14.1.0 para MacOS y se realizaron análisis estadísticos utilizando el sistema SPSS. En cuanto al análisis estadístico se realizó un índice de correlación estadística para evaluar la concordancia entre los observadores, utilizando el índice Kappa utilizando el algoritmo GEE, y se utilizaron pruebas paramétricas y de correlación para las variables y los factores de riesgo de crecimiento.

Para la obtención de los resultados descriptivos se descargó toda información de las hojas de datos de Excel en el sistema SPSS y se realizó un análisis descriptivo de los datos recopilados. Para los resultados analíticos de la correlación de variables se utilizaron los métodos de U de Mann-Whitney, test de Wilcoxon y Rho de Spearman para variables no paramétricas de muestras relacionadas y análisis de Chi cuadrada en variables paramétricas. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando la P resultante es menor 0.05.

7 - RESULTADOS

Evaluamos 76 pacientes (41 mujeres y 35 hombres) con una edad media de 63,76 años. 40 ojos derechos y 36 ojos izquierdos; los índices de concordancia kappa entre los observadores para el análisis de las variables de OCT y AOCT fueron satisfactorios (0.768-0.958) y se obtuvieron imágenes evaluadas como de “buena calidad” en el 82.7% de los casos.

En casos de melanoma coroideo, lesiones melanocíticas con alta sospecha de malignidad, hemangioma coroideo, metástasis coroides y linfoma coroideo, los hallazgos de AOCT se centran principalmente en la capa coriocapilar debido a la alta tasa de segmentación errónea en otras capas como ya ha sido expresado anteriormente. (Tabla 3)

7.1 - Resultados descriptivos de las lesiones melanocíticas

Respecto a las lesiones melanocíticas obtuvimos los siguientes resultados (N total=63) :

- Espesor de las lesiones melanocíticas Lesiones menores de 2 mm de espesor 46 (73%), lesiones mayores de 2 mm de espesor 17 (27%)
- Presencia de pigmento naranja en las lesiones melanocíticas: (N total: Ausente en 40 lesiones (63.5%) y presente en 20 pacientes(31.7%)

- Presencia de fluido subretiniano presente, Ausente en 45 (71.4%) y presente en 18 (28.6%).
- Síntomas Visuales – Ausentes 51 (81%), presentes en 12 (19%)
- Distancia a nervio óptico menos de 3 mm de distancia - Tumores Cercanos al nervio óptico 20 (31.7%), Tumores lejanos al nervio óptico 43 (68.3%)

Espesor de la lesión	Pigmento naranja	Fluido Subretiniano	Síntomas visuales	Distancia a NO menor de 3mm
-Menos de 2mm 46 (73%)	-Presente 20 (31.7%)	-Presentes 18 (28.6%)	-Presentes 12 (19%)	<3mm de distancia 20 (31.7%)
->2mm 17 (27%)	-Ausente 40 (63.5%)	-Ausentes 45 (71.4%)	-Ausentes 51 (81%)	>3mm de distancia 43 (68.3%)

Tabla 3- Resultados estadísticos descriptivos respecto a lesiones melanocíticas coroideas.

Nevus corioideo- 52 casos analizados, obtuvimos imágenes de buena calidad en el 100% de los casos estudiados, encontramos que las capas retinianas (superficial, profunda y avascular) son normales. Sin embargo, la capa vascular coriocapilar sobre los nevus se describió como hiper-reflectiva en 36 casos (81,8%). Los vasos dentro de la lesión se describieron como "finos" en 2 casos (4.5%), "normales" en 32 casos (72.7%) y "gruesos" en 10 casos (22.7%). En algunos casos, el plexo sobre el nevus mostró grandes áreas hiporefectivas concordantes con la superposición de fibrosis o drusas, las

cuales causan un bloqueo de la señal, se encontraron áreas avasculares en 28 casos (50,9%), membranas neovasculares en 9 casos (16,3%) y no se encontraron imágenes que pudieran correlacionarse con "vasos paralelos" o "vasos rectos". Tabla 4

Plexo sobre la lesión	Grosor de los vasos	Áreas avasculares	Membranas Neovasculares	Patrones Vasculares
-Hiper-reflectiva 36 (81.8%)	-Finos – (4.5%)	-Presentes (50.9%)	-Presentes (16,3%)	-No detectables 100%
	-Normales (72.7%)	-Ausentes (49.1%)	-Ausentes (83.7%)	
	-Gruesos (22.7%)			

Tabla 4 – Resultados estadísticos descriptivos respecto a lesiones melanocíticas clasificadas como nevus.

Melanoma coroideo. Se analizaron 11 casos, de los cuales obtuvimos imágenes de buena calidad para su evaluación en 10 casos de melanoma coroideo. En el estudio de melanomas coroides, las capas retinianas de AOCT (plexo superficial, profundo y avascular) mostraron una tasa muy alta de fallos de segmentación y artefactos por lo tanto, es imposible hacer descripciones confiables con respecto a estas capas.

Cuando dividimos el grupo y nos enfocamos en pacientes con lesiones melanocíticas sospechosas en el polo posterior con menos de 3 mm de espesor, el porcentaje de imágenes de buena calidad obtenidas se eleva al 87.5%.

Detectamos que el plexo vascular de los melanomas es más heterogéneo que el mostrado por los nevos. Encontramos 1 caso con imágenes compatibles con el patrón de "asa vascular" y 1 caso con imágenes compatibles con el patrón de "red vascular"; (Figura 13) no se encontraron imágenes que sugirieran ninguno de los demás patrones vasculares histopatológicos para el melanoma uveal. Se detectaron zonas avasculares en 5 casos (33,3%), y no se reportaron membranas neovasculares.

El plexo coriocalpilar en los melanomas coroides se describió principalmente como hipo/iso-reflectivo en 5 casos (62,5%). Los vasos dentro de la lesión se describieron como gruesos en 5 casos (62.5%) y normales en 3 casos (37.5%). El plexo se describió como heterogéneo en 6 casos (75%), se encontraron zonas avasculares en 5 casos (62.5%). No se describieron membranas neovasculares.

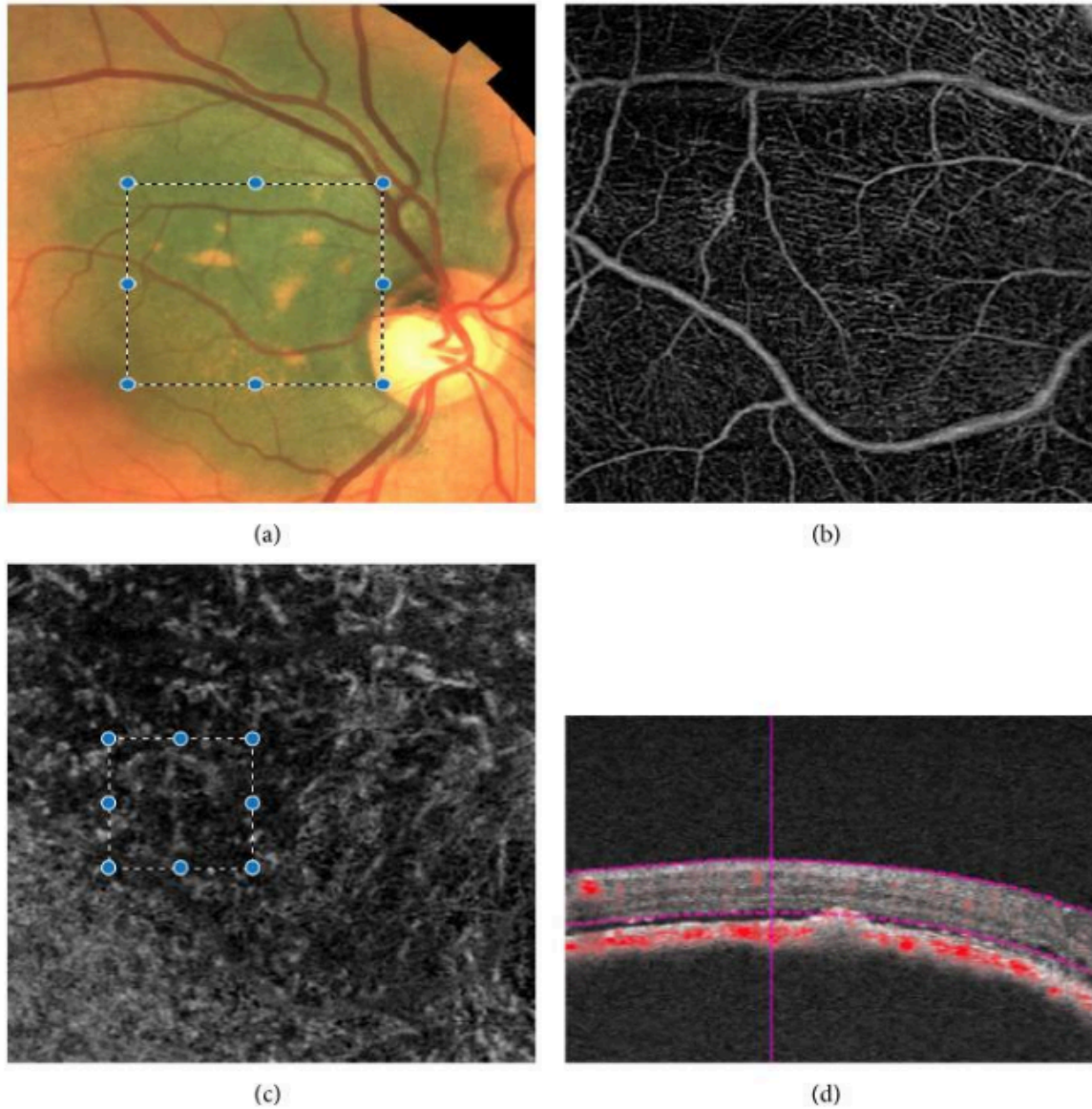


Figura 13 (A) Retinografía de lesión coroidea melanocítica OD con 4 FRC (grosor 2.3mm, pigmento naranja, cercanía a NO, FSR y síntomas visuales) (B) AOCT de capa retina superficial del área marcada en la retinografía donde no se aprecia apenas alteración vascular (c) AOCT en capa coriocapilar en la misma zona delimitada en a, con zona demarcada de vasculatura descrita como “asas vasculares”. (d) Corte transversal con mapa flujométrico que detecta muestra que el flujo detectado corresponde a la vasculatura superficial tumoral.

7.2 Resultados descriptivos de imágenes de AOCT en tumoraciones no melanocíticas.

A continuación realizamos un análisis descriptivo de las tumoraciones no melanocíticas estudiadas en nuestro trabajo, no realizamos ningún análisis estadístico debido a la baja incidencia de dichas patologías, aun y cuando nuestro trabajo se realizó en un centro de referencia de patología tumoral, la casuística es muy baja.

Se incluyeron en el análisis, 5 hemangiomas coroideos, 1 hemangioma capilar retiniano, 1 caso de metástasis coroideas, 2 linfomas coroideos, 3 hamartomas astrocíticos y 1 hipertrofia congénita del EPR y retina.

<i>Lesiones tumorales no melanocíticas estudiadas mediante AOCT.</i>	
Patología Tumoral estudiada	Numero de casos
Hemangioma Coroideo	5
Hemangioma capilar retiniano	1
Metastasis coroideas	1
Linfomas Coroideos	2
Hamartomas Astrocíticos	3
Hipertrofia congénita de retina y EPR	1

Tabla 5 – Listado de tumoraciones corioretinianas no melanocíticas estudiadas por AOCT.

7.2.1 OCTA en hemangioma coroideo

Evaluamos 5 pacientes con diagnóstico de hemangioma coroideo, de los cuales se logró realizar captura de buenas imágenes en 4 de ellos (80%), el plexo fue descrito como hiper-reflectivo en 25% (1 caso), iso-

reflectivo en 25% (1 caso) e hiporefectivo en 50% de los casos (2 casos), todas las lesiones mostraron bordes mal definidos, plexos heterogéneos y en ninguno se describió la presencia de membranas neovasculares. Figura 14

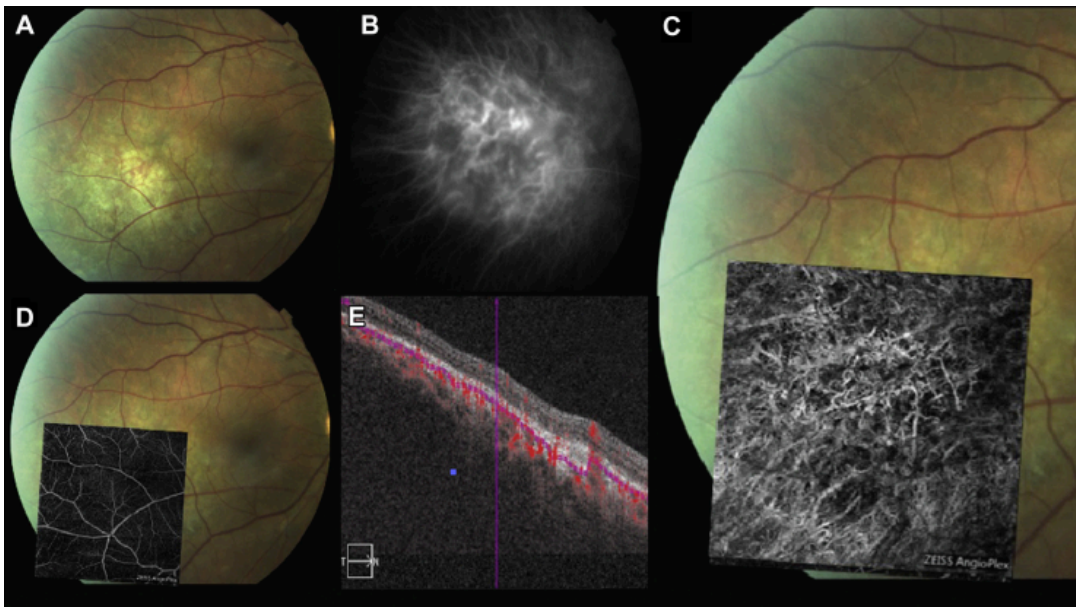


Figura 14 (A), Fotografía en color del fondo de ojo que muestra un hemangioma coroideo circunscrito entre las arcadas temporales. (B), ICGA muestra la típica hiperfluorescencia temprana sobre el área de la lesión. (C), AOCT (6x6 mm) capa coriocapilar que muestra red densa, gruesa y desorganizada de vasos con áreas avasculares y rodeadas por una capa coriocapilar normal. (D) AOCT de la capa superficial de la retina muestra una vasculatura normal. (E) OCT Estructural muestra una correcta segmentación y un elevado flujo vascular sobre la lesión; la retina suprayacente parece normal.

7.2.2 OCTA en Hemangioblastoma (Hemangioma capilar retiniano)

Encontramos que el OCTA es capaz de detectar la vasculatura del hemangioma capilar, incluyendo los vasos nutricios, mientras que el cuerpo tumoral muestra una red densa interconectada bien organizada de vasos sanguíneos finos hiper-reflectivos independiente de la circulación retiniana normal, que no se puede distinguir si se trata de venas o arterias. Figura 15

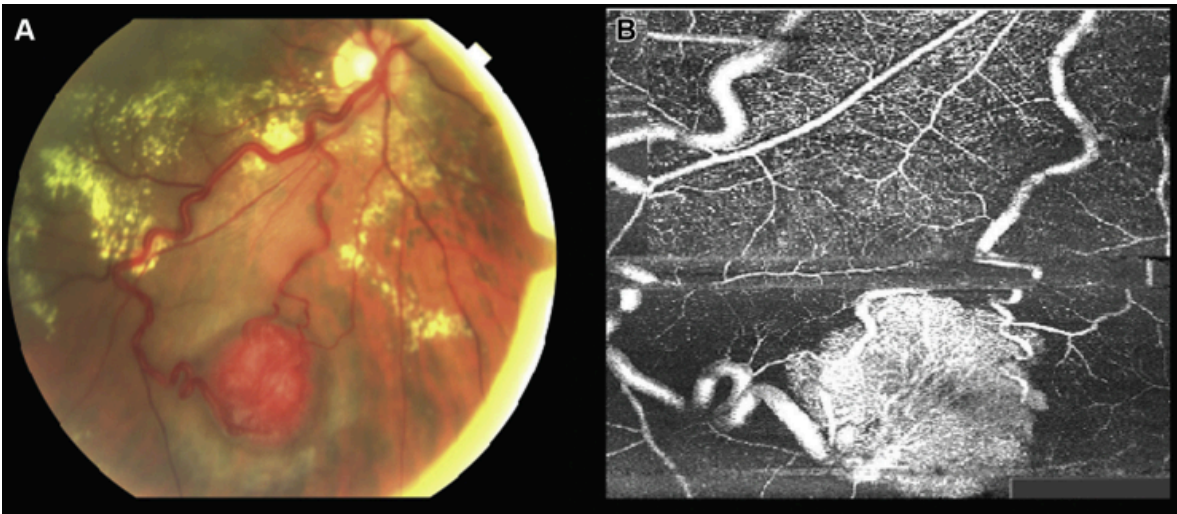


Figura 15 – (A) Retinografía de hemangioblastoma retiniano inferior de ojo derecho con exudación (B) AOCT muestra imágenes angiográficas de hemangioblastoma incluyendo vasos finos en lesión tumoral y vasos nutricios. Se muestran imágenes muy similares a las obtenidas en FA pero que no presentan el fenómeno de fuga.

7.2.3 – AOCT en metástasis coroideas

Incluimos 1 paciente que acudió con tumoración amelanótica correspondiente a metástasis coroidea, secundaria a cáncer de mama encontramos que se puede conseguir una buena segmentación de las capas vasculares a pesar de la irregularidad de la lesión (“*Bumpy-Lumpy*”) probablemente debido al escaso grosor de la misma, con una red muy fina de vasos muy desorganizados en la capa coriocalilar del AOCT. Figura 16

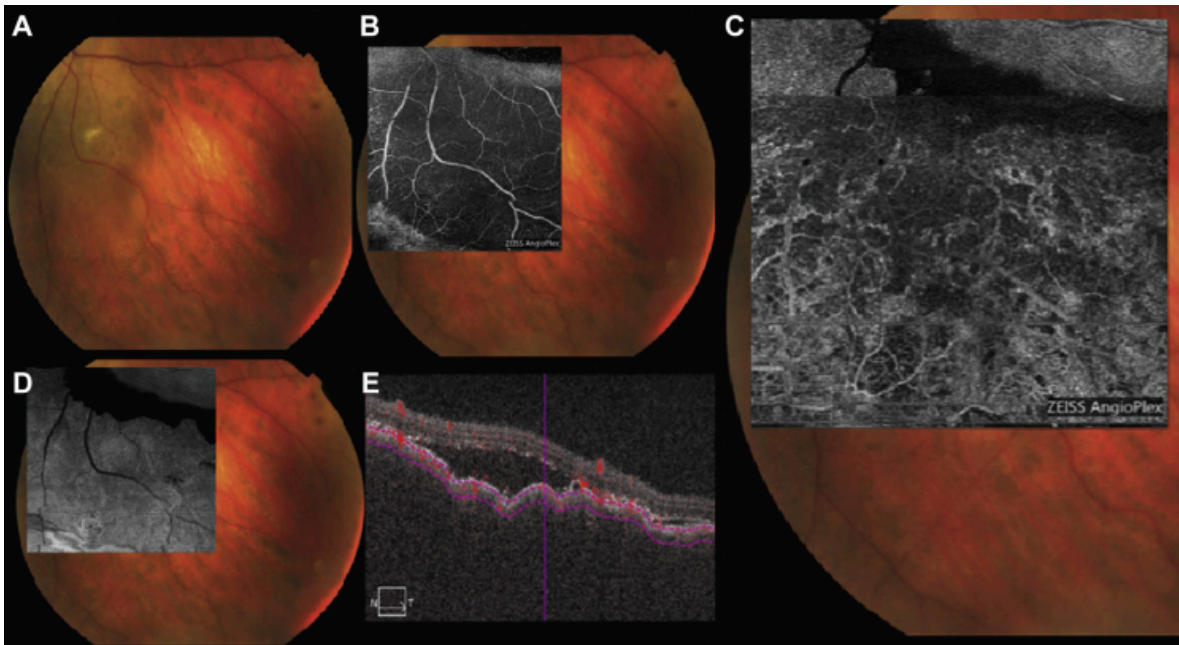


Figura 16 Metástasis coroideas. (A). Fotografía en color del fondo de ojo que muestra una masa amelanótica en la retina inferior. (B) AOCT de la capa superficial retiniana muestra un vaso principal de la retina con una intensidad de señal bastante buena considerando la irregularidad de la lesión. (C) AOCT (6x6 mm) de capa coriocalilar que muestra tejido vascular muy desorganizado, que incluye vasos finos y gruesos, asas vasculares, anastomosis y zonas avasculares, falla de segmentación de la zona superior del tumor debido a capas irregulares. (D) “En face” OCTA de la capa coriocalilar muestra una intensidad de señal buena sobre la mayor parte de la lesión. (E) la exploración con AOCT scan B muestra una segmentación correcta de la coriocalilar a pesar de una superficie irregular

7.2.4 AOCT en linfoma coroideo

Realizamos AOCT en dos casos de linfoma coroideo, nuestro primer caso es un linfoma asociado a tejido mucoso (MALT) y el OCTA mostró un plexo heterogéneo hiper-reflectivo en las áreas de infiltración coroidea, con grandes áreas atróficas entre estas zonas correspondientes a lesiones inactivas y adelgazadas (Figura 17)

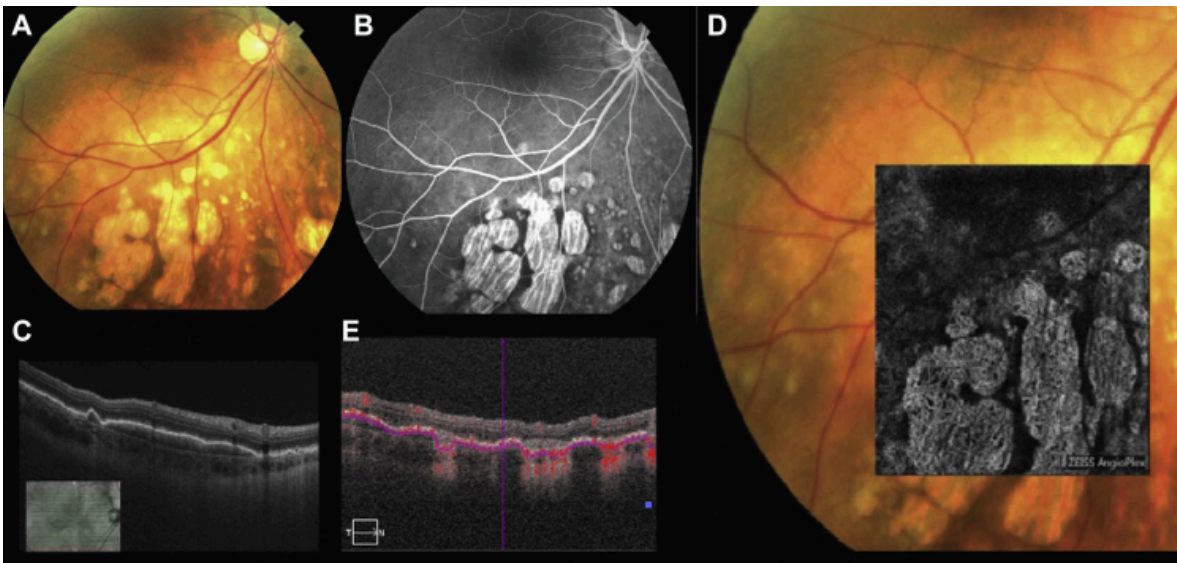


Figura 17 - Infiltración coroidea de linfoma. (A) Retinografía a color de fondo de ojo muestra múltiples masas amelanóticas en la arcada inferior temporal y áreas de Atrofia del EPR correspondiente a lesiones más antiguas. (B) La angiografía con fluoresceína (fase intermedia) muestra una leve hiperfluorescencia sobre las lesiones y defectos de ventana sobre las áreas atróficas. (C) EDI-OCT muestra una masa iso-reflectiva entre el EPR y la membrana de Bruch. (D) AOCT (6x6 mm) de la capa coroidea, se muestra la circulación coroidea hiper-reflectiva en áreas atróficas del EPR e hipo-reflectividad heterogénea correspondiente a las áreas con infiltración. (E) AOCT scan B muestra segmentación correcta de la coriocapilar.

Nuestro segundo caso fue un linfoma de células B de bajo grado el OCTA mostro un plexo hiper/isorefectivo heterogéneo, debajo del EPR en la capa coriocalilar, las capas retinianas superficial y profundo no mostraron anomalías importantes como asas vasculares, redes vasculares o anastomosis, la segmentación en este caso fue satisfactoria. Figura 18

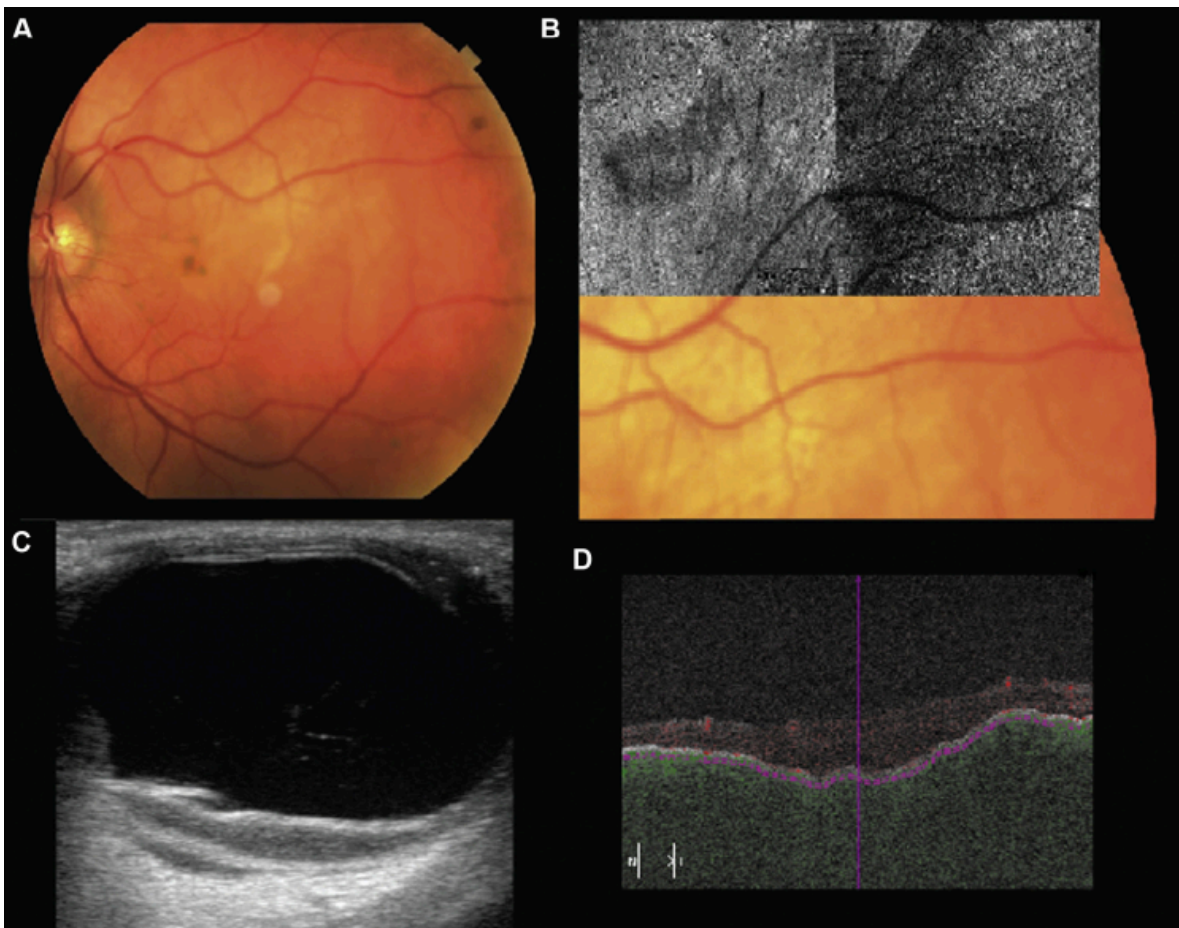


Figura 18- Linfoma corioideo de bajo grado. (A) Retinografía a color de fondo de ojo que muestra una masa amelanótica en el polo posterior. (B) AOCT (6x6 mm) de la capa coriocalilar muestra un denso plexo vascular heterogéneo. (C), La ultrasonografía tipo muestra una coroides engrosada sobre el polo posterior del globo ocular. (D) AOCT Scan tipo B muestra una segmentación correcta de la coriocalilar a pesar de la superficie irregular.

7.2.5 - AOCT en osteoma coroideo

Incluimos a una paciente con diagnóstico de osteoma coroideo en fase osteoblástica, las imágenes de OCTA muestran un plexo muy hiporeactivo homogéneo, granular con bordes bien definidos en la capa coriocapilar, esto probablemente se debe a la presencia de tejido vascular incluido en el tejido óseo en la coroides, las capas retiniana superficial profunda y avascular, no mostraron anomalías en este caso. Figura 19

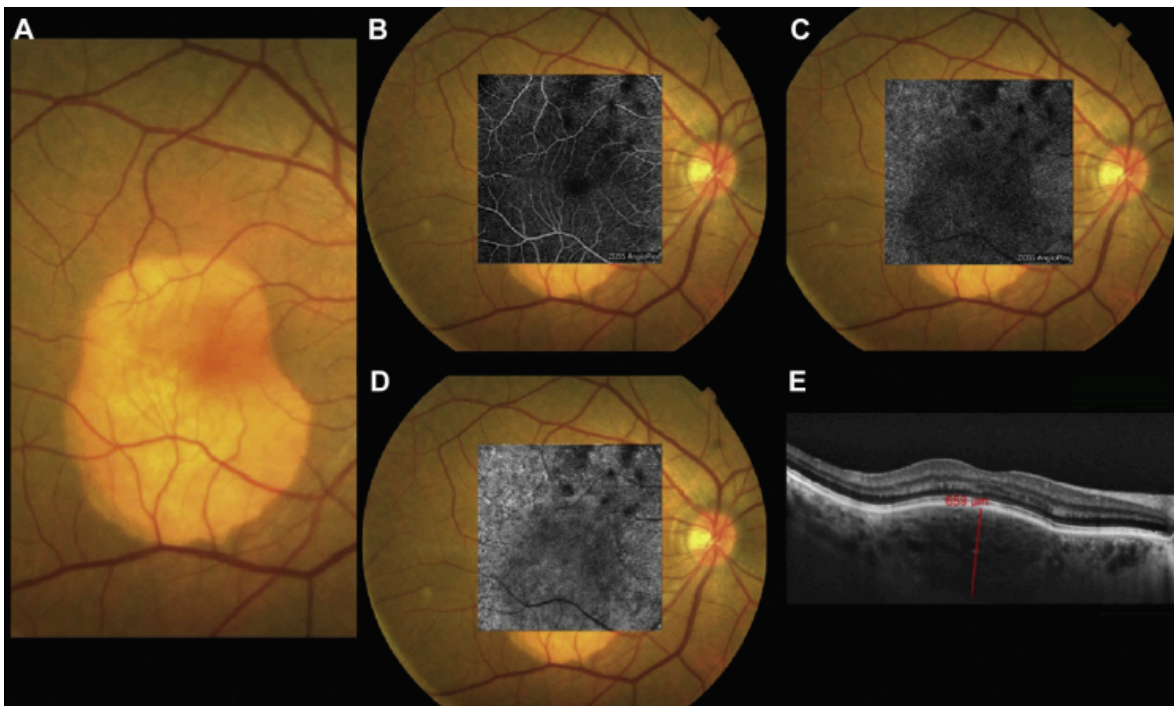


Figura 19- Osteoma coroideo (fase osteoblástica). A, Fotografía en color del fondo de ojo que muestra un tumor macular amarillo anaranjado muy bien delimitado en OD compatible con osteoma coroideo. B, la capa superficial retiniana OCTA muestra una plexo de la retina normal; las manchas oscuras son causadas por una señal de baja intensidad resultante de los flotadores vítreos. C, OCTA (6x6 mm) de la capa coriocapilar muestra plexo hiporrefectivo homogéneo sobre la lesión con bordes regulares; la coriocapilar circundante es normal. D, En face OCTA (6x6 mm) de la capa coriocapilar muestra buena intensidad de señal sobre la imagen excepto en las manchas correspondientes a flotadores vítreos. E, EDI-OCT muestra la medida del grosor del osteoma coroideo (659 micras) y su patrón de celosía caracterizado por puntos hiperreflectantes que rodean espacios cavernosos

7.2.6 - OCTA en hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentario de la retina.

Incluimos un paciente con hipertrofia congénita del epitelio pigmentario, el estudio combinado con OCT y OCTA muestra desorganización estructural y vascular de todas las capas de la retina y EPR, hallamos que la AOCT es capaz de detectar la vasculatura anormal retiniana presente en el hamartoma, se observan imágenes correspondientes al flujo vascular que no sigue ningún patrón y no respeta las capas “normales” de la circulación retiniana. Figura 20

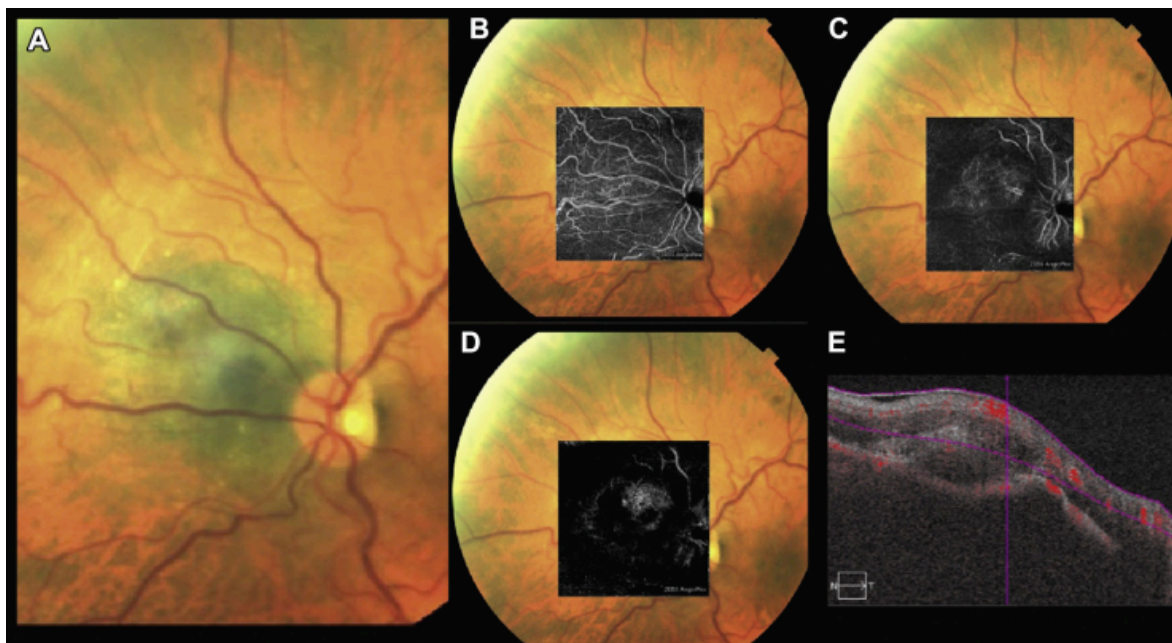


Figura 20 - Hipertrofia congénita juxtapapilar del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE). (A) Retinografía de fondo de ojo a color que muestra lesión juxtapapilar con anomalías del complejo EPR, retina y vítreo. (B) AOCT (6x6 mm) muestra circulación retiniana y su relación con las estructuras corioretinianas circundantes. (C), AOCT (6x6 mm) muestra en la capa retiniana profunda una circulación hiper-reflectiva sobre la lesión y un plexo retiniano profundo normal rodeado la lesión. (D) AOCT (6x6 mm) capa avascular que muestra vasos desorganizados sobre la lesión. (E) AOCT Scan tipo B muestra áreas de alto flujo y estructura de la lesión que afecta al EPR y todas las capas de la retina, incluido el tejido epi-retiniano.

7.2.7 - AOCT en Hamartoma astrocítico

Realizamos tres casos de pacientes con diagnóstico de hamartoma astrocítico: las imágenes de AOCT mostraron una red vascular densa congestiva, bien definida y organizada, correspondiente a la vasculatura intrínseca del hamartoma. Tanto el plexo retiniano superficial, profundo y coroideo, muestran un aspecto normal en los 3 casos. En uno de nuestros casos se detectaron en capas intermedias de la retina redes vasculares anormales, estas redes probablemente representan la vasculatura interna de la tumoración, se logran captar mediante AOCT aunque contienen errores de la segmentación, y artefactos causados por la irregularidad del tejido. Figura 21

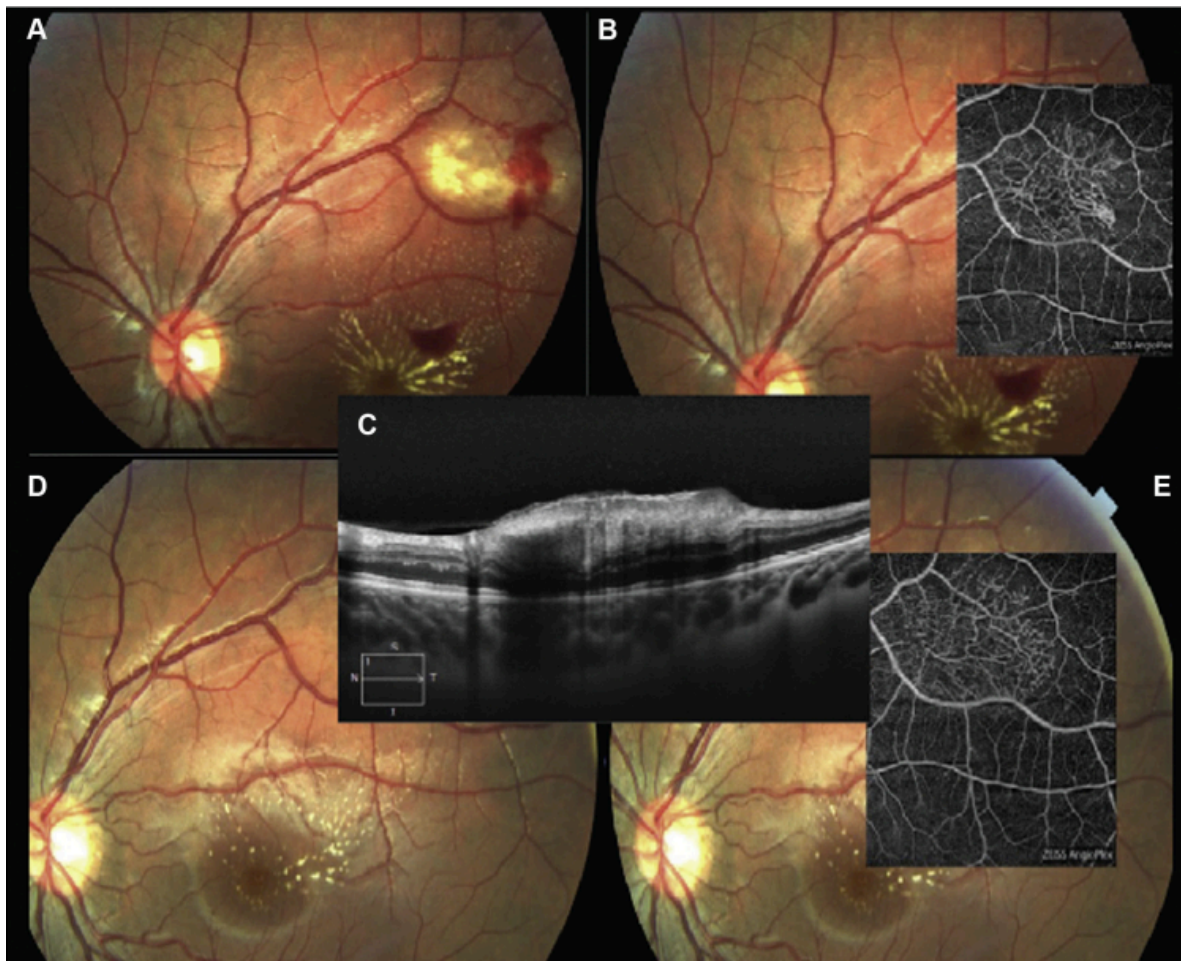


Figura 21- Hamartoma astrocítico. (A)- Retinografía a color que muestra un hamartoma astrocítico exudativo sobre la arcada temporal superior. (B) AOCT de plexo retiniano superficial muestra una red densa, congestiva, organizada y bien definida que corresponde a la circulación del hamartoma. (C) EDI-OCT muestra una lesión hiper reflectiva que afecta las capas internas de la retina con sombra posterior. (D) Retinografía a color muestra la lesión 3 meses después de una única dosis intravítrea de anti-VEGF, las hemorragias y la exudación se resolvieron. (E) AOCT (6x6 mm) de la capa retiniana superficial muestra cambio en densidad y congestión de la vasculatura de la lesión

7.3 Resultados del análisis de correlación entre las variables en lesiones melanocíticas.

Para correlacionar los hallazgos de AOCT con los factores de riesgo clínicos para el crecimiento, combinamos nevus y melanomas (63 casos) y luego los dividimos en 6 grupos de acuerdo con los criterios de riesgo presentes. (Tabla 2)

El grupo con 0 factores de riesgo de crecimiento incluyó 23 casos, el grupo de 1 FRC incluyó 16 casos, el grupo con 2 FRC incluyó 11 casos, el grupo con 3 FRC incluyó 3 casos, el grupo con 4 FRC incluyó 7 casos y el grupo con 5 incluyó 3 casos

7.3.1 - Resultados generales de la correlación de las variables tomográficas y de AOCT con los factores de riesgo de crecimiento en lesiones coroideas melanocíticas.

Encontramos que la presencia de un plexo hipo-reflectivo en la lesión (P - 0.002, Spearman r) y la presencia de un anillo hiper-reflectivo (P -

0.001 Spearman r) que rodea la lesión se asociaron con lesiones de mayor riesgo maligno. Estas variables mostraron una relación a presentar mayor número de factores de riesgo de malignidad y crecimiento y la correlación tiene un valor estadísticamente significativo.

La presencia de zonas avasculares (P - 0.770), membranas neovasculares (P - 0.861), bordes mal definidos (P - 0.847) y heterogeneidad del plexo venoso (P - 0.142) no mostraron correlación con la presencia de factores clínicos de riesgo para crecimiento.

7.4 Resultados específicos de la correlación de las variables tomográficas y de AOCT con factores de riesgo de crecimiento en lesiones coroideas melanocíticas.

En la siguiente sección se muestran los resultados del análisis estadístico de correlación entre las variables angiotomográficas y los factores de riesgo de crecimiento clínicos. Se recogieron los datos obtenidos en Microsoft Excel y se realizaron tests bivariantes para correlacionar los criterios de riesgo clínicos con las variables de las imágenes de OCT y AOCT estudiadas.

7.4.1- Correlación reflectividad de plexo vascular - FRC-

En las imágenes evaluadas se detectó la presencia de un plexo hiper-reflectivo en 39 casos, un plexo iso-reflectivo en 8 casos e hipo

reflectivo en 5 casos, se catalogo como no valorable o no aplica en 11 casos. Encontramos que la presencia de un plexo hipo-reflectivo en la lesión se asocia a mayor presencia de factores de riesgo de crecimiento, es decir, a mayor riesgo de malignidad (P - 0.002, Spearman r)

La Rho de Spearman (R 0,002), análisis de Chi cuadrado (P-0.11) y Z (R -,175) realizados para intentar relacionar la reflectividad del plexo tumoral con la presencia de mayor numero de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, si muestran tendencia estadística. Figura 22

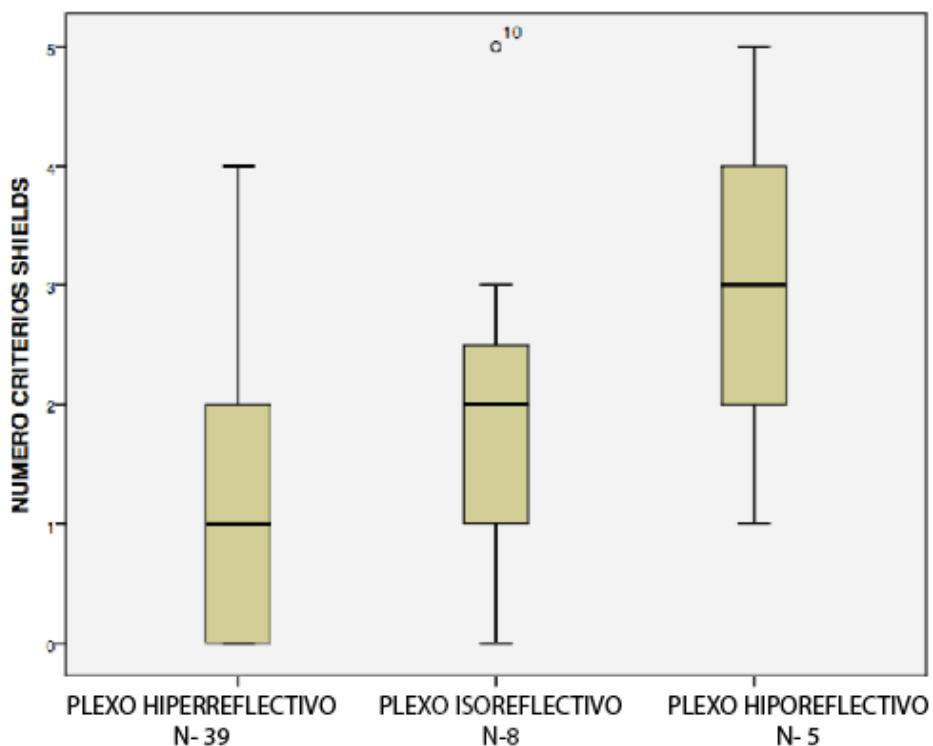


Figura 22 – Lesiones con plexo hiporeflexivo (N-5) Muestran correlación estadísticamente significativa con factores de riesgo, en relación a lesiones con plexo iso-reflectivo (N 8) o hiporeflexivo. (N 39).

DISPERSION DE CASOS DE ACUERDO AL NUMERO DE FRC VS REFLECTIVIDAD DEL PLEXO

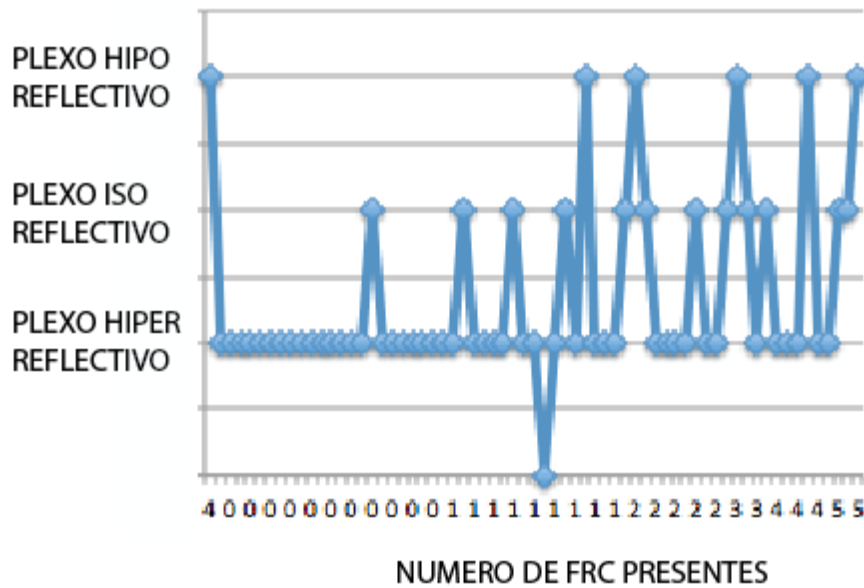


Figura 23 – Gráfico de dispersión de los FRC vs la reflectividad del plexo tumoral, observamos que entre mas factores de riesgo de crecimiento presenta la lesión el plexo tiende a ser mas hiporefectivo.

7.4.2 – Correlación anillo hiper-reflectivo - FRC-

En las imágenes evaluadas se detectó la presencia de un anillo hiper-reflectivo en 12 casos, no se detectó ningún anillo en 37 casos y se describió un anillo hiporefectivo en 3 casos.

Tanto el test Chi Cuadrada (R 9,636) como el diferencial de P (P-0.008) realizados para intentar correlacionar del anillo reflectivo

alrededor de la lesión con la presencia de mayor número de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, si muestran tendencia estadística. Figura 24.

Las pruebas estadísticas realizadas para intentar correlacionar la presencia de un anillo hiper-reflectivo rodeando la lesión con la presencia de mayor número de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, mostro una tendencia estadísticamente significativa, la presencia de un anillo hiper-reflectivo se asocia a lesiones con mayor número de factores de riesgo de crecimiento y por ende mayor probabilidad de tratarse de lesiones malignas. $P < 0.01$

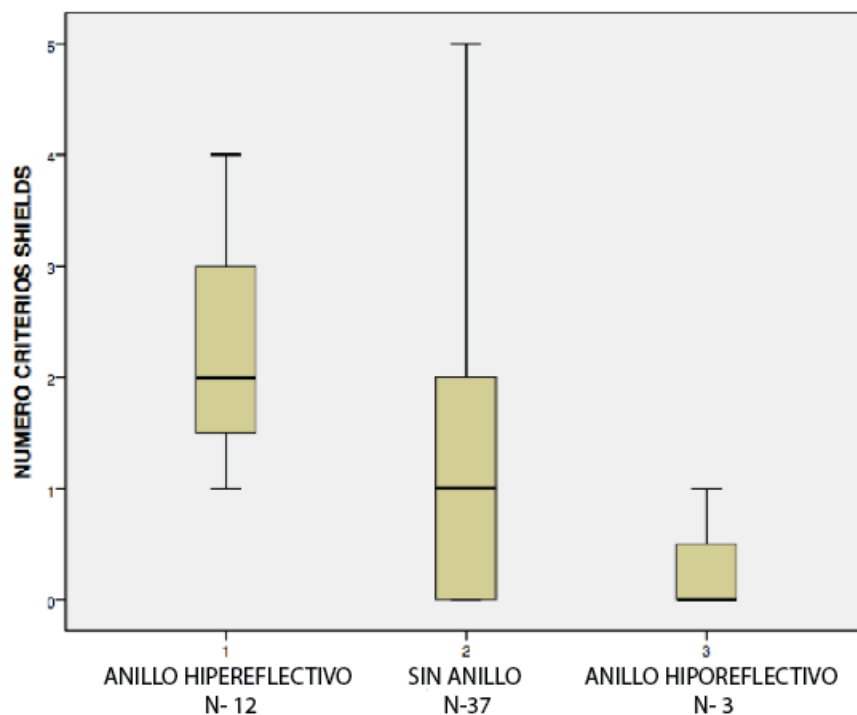


Figura 24 – Lesiones con anillo hiper reflectivo (n 12) Muestran correlación estadísticamente significativa con factores de riesgo, en relación a lesiones con anillo hiporefectivo (N 3) o lesiones sin anillo (N 37).

DISPERSION DE CASOS DE ACUERDO AL NUMERO DE FRC VS PRESENCIA ANILLO HIPER-REFLECTIVO

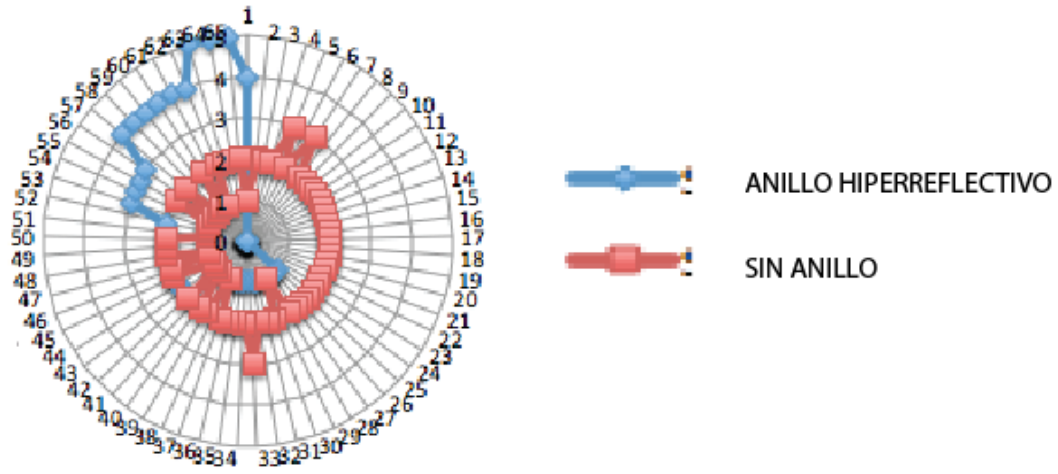


Figura 25 –Gráfico de correlación entre los FRC y la presencia o ausencia de un anillo hiper-reflectivo rodeando la lesión, podemos observar que a medida que aumentan los FRC tiene a aparecer mas frecuentemente un anillo hiper-reflectivo.

7.4.3 Correlación definición de los bordes- FRC -

Se describieron 24 casos con bordes mal definidos y 28 casos con bordes bien definidos mediante AOCT. Tanto el test U de Mann-Whitney (R 291,500) como el de Wilcoxon (R 591,500) y Z (R-0,847) realizados para intentar correlacionar la definición de los bordes tumorales con la presencia de mayor numero de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostro ninguna tendencia ni correlación estadística. Figura 26

Las pruebas estadísticas realizadas para intentar correlacionar la definición de los bordes de lesiones melanocíticas según imágenes de AOCT, con la presencia de mayor numero de criterios de riesgo de

crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostro ninguna tendencia ni correlación estadística.

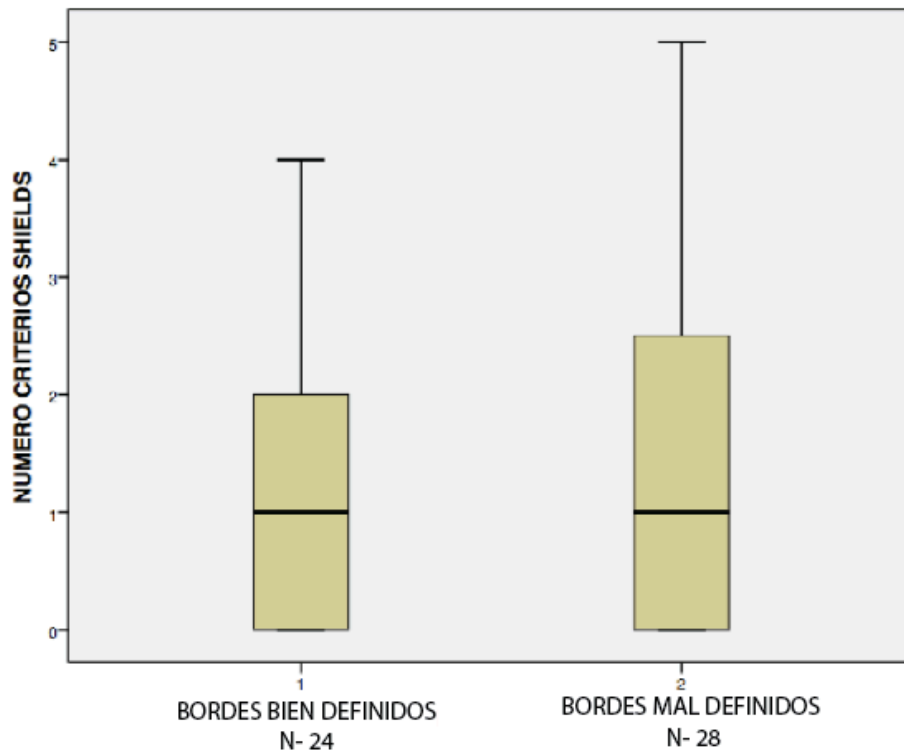


Figura 26 – Lesiones con bordes bien definidos mediante AOCT (24 casos), bordes mal definidos (28 Casos), al correlacionarlo con los factores de riesgo de crecimiento no existe diferencia estadística entre los grupos

7.4.4 Correlación zonas avasculares – FRC -

Se encontraron zonas avasculares en la capa coriocapilar de las lesiones melanocíticas en 32 casos y no se observaron zonas avasculares en 20 casos.

Tanto el test U de Mann-Whittney (R 305,000) como el de Wilcoxon (R-833,000) y Z (R-0.292) realizados para intentar correlacionar la presencia de zonas avasculares con la presencia de mayor numero de

criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostraron ninguna tendencia ni correlación estadística. Figura 27

Se reportó la presencia de zonas avasculares en 32 casos, ausentes en 20 casos y no aplica en 11 casos. En nuestro estudio la presencia de zonas avasculares halladas en la AOCT no están relacionadas con la ausencia ni con la presencia de factores de riesgo de crecimiento detectados en la exploración clínica.

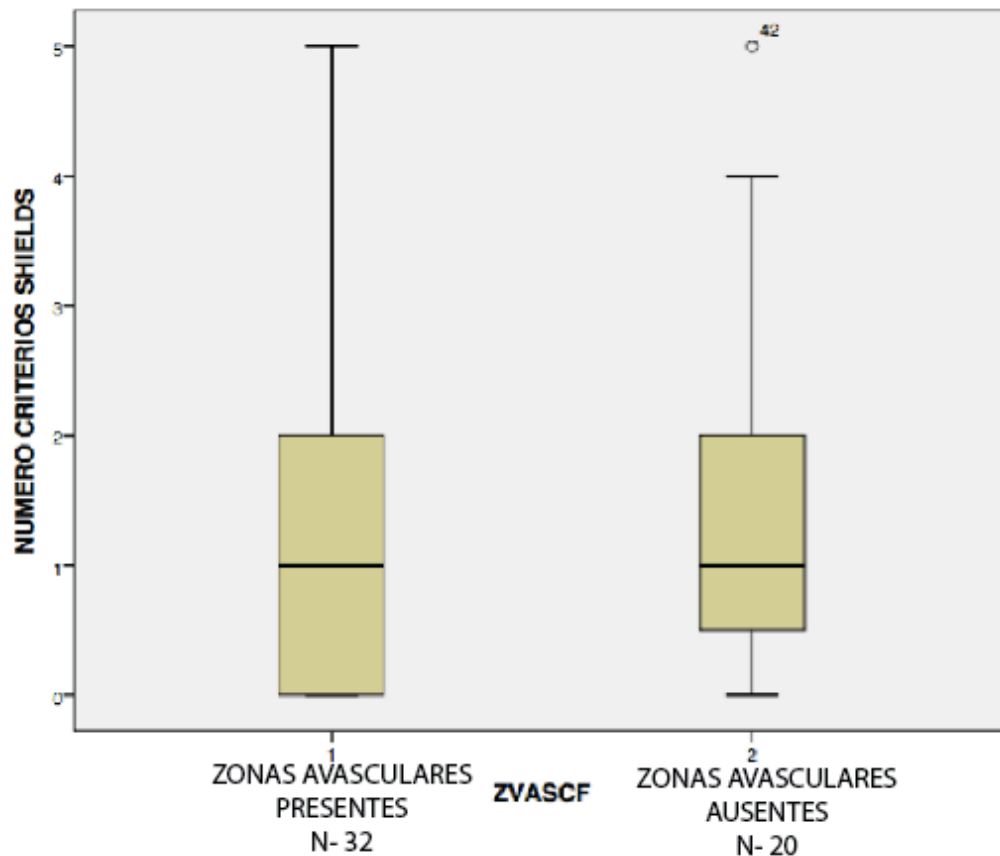


Figura 27 – Las zonas avasculares presentes mediante AOCT (32 casos), zonas avasculares ausentes (20 Casos), al correlacionarlo con los factores de riesgo de crecimiento no existe diferencia estadística entre los grupos.

7.4.5- Correlación homogeneidad del plexo – FRC-

Se describió el plexo vascular sobre la lesión tumoral como heterogéneo en 33 casos y se describió como homogéneo en 19 casos. Tanto el test U de Mann-Whittney (R 239,000) como el de Wilcoxon (R 429,000) y Z (R- 1,467) realizados para intentar correlacionar la heterogeneidad del plexo vascular con la presencia de mayor numero de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostro ninguna tendencia ni correlación estadística.

Figura 28

Las pruebas estadísticas realizadas para intentar correlacionar la heterogeneidad del plexo vascular de las lesiones melanocíticas con la presencia de mayor numero de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostró ninguna tendencia ni correlación estadística.

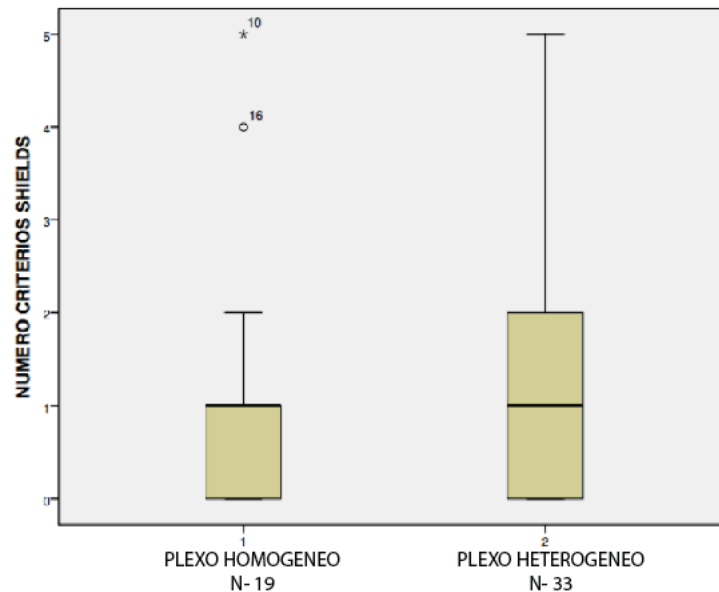


Figura 28 – Lesiones con plexo homogéneo mediante AOCT (19 casos), plexo heterogéneo (33 Casos), al correlacionarlo con los factores de riesgo de crecimiento no existe diferencia estadística entre los grupos.

7.4.6- Correlación membranas neovasculares – FRC -

Se encontró una membrana neovascular presente en 9 casos y se describió como ausente en 49 casos. Tanto el test U de Mann-Whitney (R 186,500) como el de Wilcoxon (R-1.132,500) y Z (R-0,175) realizados para intentar correlacionar la presencia de membranas neovasculares con la presencia de mayor número de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostró ninguna tendencia ni correlación estadística. Figura 29

Es decir, la presencia de una membrana neovascular hallada en la AOCT no está relacionada en nuestra muestra con la ausencia ni con la presencia de factores de riesgo de crecimiento detectados en la exploración clínica.

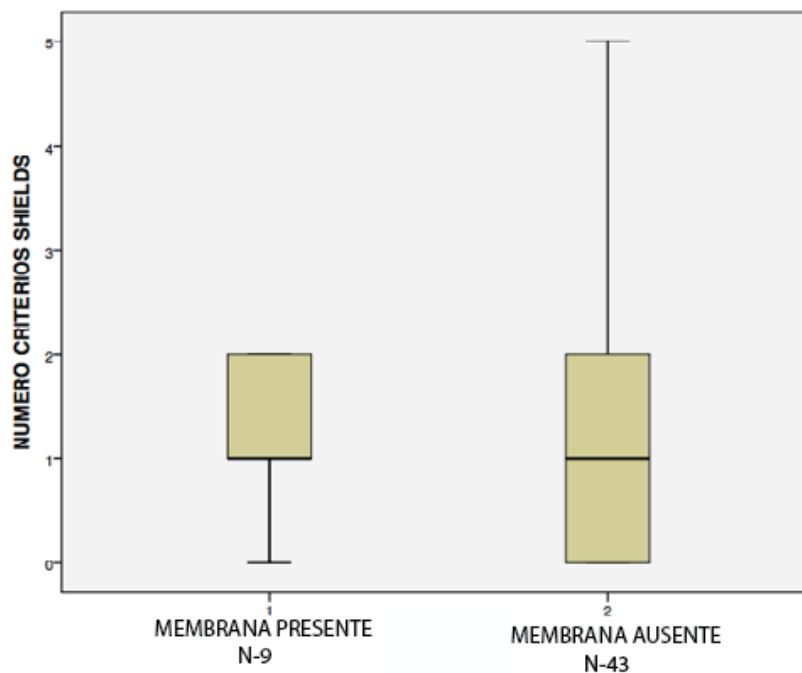


Figura 29 – Membrana Neovascular presente mediante AOCT (9 casos), Membrana neovascular ausente (43 Casos), al correlacionarlo con los factores de riesgo de crecimiento no existe diferencia estadística entre los grupos.

7.4.7- Correlación grosor de los vasos – FRC -

En las imágenes evaluadas se detectó la presencia de vasos finos en 2 casos, vasos normales en 35 casos y vasos gruesos en 15 casos, se catalogó como no valorable o no aplica en 11 casos.

Tanto el análisis de Chi cuadrada (R 8,129) como el de Rho de Spearman (R 0,90) realizados para intentar correlacionar el grosos de los vasos detectados en el plexo vascular con la presencia de mayor numero de criterios de riesgo de crecimiento en lesiones melanocíticas, no mostró ninguna tendencia ni correlación estadística.

Figura 30

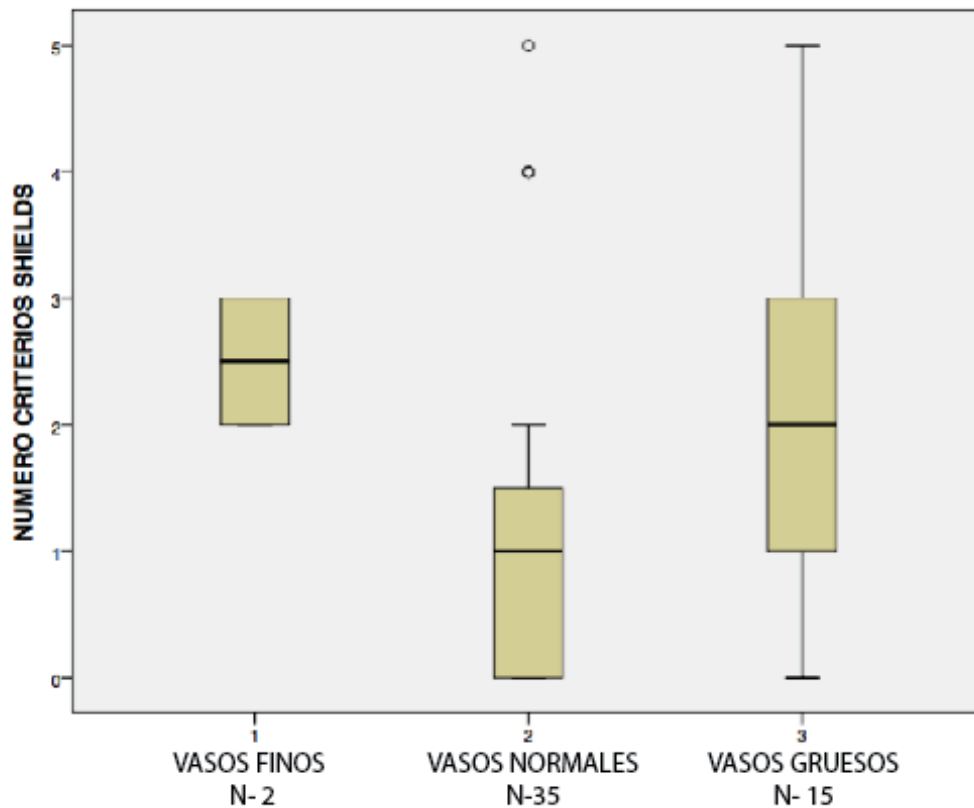


Figura 30 – Vasos descritos como “finos” por AOCT (2 casos), “vasos normales” (35 Casos), y “vasos gruesos” (15 casos) al correlacionarlo con los factores de riesgo de crecimiento no existe diferencia estadística entre los grupos.

7.5 Detección de patrones vasculares por medio de angiografía por OCT.

Esta variable se refiere a la presencia de asas vasculares, vasos rectos, vasos paralelos, vasos rectos con anastomosis, redes vasculares o segmentos de arco en el seno de la lesión. Al revisar la variable de detección de patrones vasculares anormales descritos para lesiones melanocíticas malignas, resultó muy complicado la detección de dichos patrones debido a la definición de las imágenes generado por el equipo, únicamente en dos casos se lograron detectar los patrones anteriormente descritos.

En 1 caso se describieron asas vasculares y en otro redes vasculares, ambos casos en lesiones con 4 factores de riesgo y lesiones tumorales con espesor menor a 4 mm. Figura 12

7.6 - Resultados de la evaluación de concordancia entre los hallazgos reportados por los diferentes observadores.

La concordancia de la información adquirida por los observadores de la interpretación de las imágenes de OCT se evaluó mediante el uso de modelos lineales con algoritmo GEE (*Generalized estimated equations*) y se obtuvo una alta concordancia en las respuestas entre los tres observadores, en todas las variables medidas.

7.6.1 - Evaluación inter-observadores sobre hallazgos reportados en variable heterogeneidad del plexo vascular

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable heterogeneidad del plexo vascular se detectaron valores de alta concordancia, incluyendo una Chi cuadrada de 0,023, Ratio de asociación 0,022 y Ratio de asociación lineal 0,011. Esto no muestra una tendencia estadísticamente significativa.

Tabla 5

Concordancia entre observadores respecto a variable Heterogeneidad del plexo			
	Observador Numero 1	Homogéneo	Heterogéneo
		63.5%	36.5%
	Observador Numero 2	Homogéneo	Heterogéneo
		59.6%	40.4%
	Observador Numero 3	Homogéneo	Heterogéneo
		61.5%	38.5%
<i>Pearson Chi cuadrada resultado 0,023</i>			

Tabla 6 - Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable heterogeneidad del plexo y su correlación estadística. (ND – No Definido)

Crosstab

		OBSERVADOR			Total	
		OBS1	OBS2	OBS3		
PLEXO1	1	Count	19	21	32	72
		% within PLEXO1	26,4%	29,2%	44,4%	100,0%
		% within OBSERVADOR	36,5%	40,4%	61,5%	46,2%
	2	Count	33	31	20	84
		% within PLEXO1	39,3%	36,9%	23,8%	100,0%
		% within OBSERVADOR	63,5%	59,6%	38,5%	53,8%
Total	Count	52	52	52	156	
	% within PLEXO1	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,583 ^a	2	,023
Likelihood Ratio	7,622	2	,022
Linear-by-Linear Association	6,497	1	,011
N of Valid Cases	156		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,00.

Tabla 7 - Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable heterogeneidad del plexo y su correlación estadística.

7.6.2 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable reflectividad del plexo vascular.

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable reflectividad del plexo vascular se detectaron los siguientes valores de concordancia, Chi cuadrada de 0,805, Ratio de asociación 0,809 y Ratio de asociación lineal 0,631. Esto no muestra una tendencia estadísticamente significativa.

Concordancia entre observadores respecto a variable reflectividad del plexo						
Observador Numero 1	Hiper-reflectivo	33.1%	Hipo-reflectivo	30.8%	Iso-reflectivo	41.7%
	Observador Numero 2	Hiper-reflectivo	32.2%	Hipo-reflectivo	42.3.9%	Iso-reflectivo
Observador Numero 3	Hiper-reflectivo	34.7%	Hipo-reflectivo	26.9%	Iso-reflectivo	33.3%
	<i>Pearson Chi cuadrada resultado 0,805</i>					

Tabla 8- Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable reflectividad del plexo y su correlación estadística.

Crosstab

			OBSERVADOR			Total
			OBS1	OBS2	OBS3	
PLEXO2	1	Count	39	38	41	118
		% within PLEXO2	33,1%	32,2%	34,7%	100,0%
		% within OBSERVADOR	75,0%	73,1%	78,8%	75,6%
	2	Count	8	11	7	26
		% within PLEXO2	30,8%	42,3%	26,9%	100,0%
		% within OBSERVADOR	15,4%	21,2%	13,5%	16,7%
	3	Count	5	3	4	12
		% within PLEXO2	41,7%	25,0%	33,3%	100,0%
		% within OBSERVADOR	9,6%	5,8%	7,7%	7,7%
Total	Count	52	52	52	156	
	% within PLEXO2	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,619 ^a	4	,805
Likelihood Ratio	1,598	4	,809
Linear-by-Linear Association	,231	1	,631
N of Valid Cases	156		

a. 3 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,00.

Tabla 9- Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable reflectividad del plexo y su correlación estadística.

7.6.3 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable grosor de los vasos

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable grosor de los vasos del plexo vascular se detectaron los siguientes valores de concordancia, Chi cuadrada de 0,287, Ratio de asociación 0,323 y Ratio de asociación lineal 0,288. Esto no muestra una tendencia estadísticamente significativa.

Concordancia entre observadores respecto a variable grosor de los vasos del plexo				
	Observador Numero 1	Finos	Normales	Gruesos
		3,8%	67,3%	28.8%
	Observador Numero 2	Finos	Normales	Gruesos
		3.8%	69.2%	26,9
	Observador Numero 3	Finos	Normales	Gruesos
		13,5%	59,6%	26,9%
<i>Pearson Chi cuadrada resultado 0,287</i>				

Tabla 10 - Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable grosor de los vasos del plexo vascular y su correlación estadística.

Crosstab

			OBSERVADOR			Total
			OBS1	OBS2	OBS3	
VASOS	1	Count	2	2	7	11
		% within VASOS	18,2%	18,2%	63,6%	100,0%
		% within OBSERVADOR	3,8%	3,8%	13,5%	7,1%
	2	Count	35	36	31	102
		% within VASOS	34,3%	35,3%	30,4%	100,0%
		% within OBSERVADOR	67,3%	69,2%	59,6%	65,4%
	3	Count	15	14	14	43
		% within VASOS	34,9%	32,6%	32,6%	100,0%
		% within OBSERVADOR	28,8%	26,9%	26,9%	27,6%
Total	Count	52	52	52	156	
	% within VASOS	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,004 ^a	4	,287
Likelihood Ratio	4,667	4	,323
Linear-by-Linear Association	1,131	1	,288
N of Valid Cases	156		

Tabla 11 - Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable grosor de los vasos del plexo vascular y su correlación estadística.

7.6.4 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable zonas avasculares.

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable presencia de zonas avasculares se detectaron los siguientes valores de concordancia, Chi cuadrada de 0,111, Ratio de asociación 0,105 y Ratio de asociación lineal 0,154. Esto no muestra una tendencia estadísticamente significativa.

Tabla 12

Concordancia entre observadores respecto a presencia de zonas avasculares			
	Observador Numero 1	Ausentes	Presentes
		61,5%	38,5%
	Observador Numero 2	Ausentes	Presentes
		55,8%	44,2%
	Observador Numero 3	Ausentes	Presentes
		75,0%	25,0%
<i>Pearson Chi cuadrada resultado 0,111</i>			

Tabla 12 - Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable presencia de zonas avasculares y su correlación estadística.

Crosstab

			OBSERVADOR			Total
			OBS1	OBS2	OBS3	
ZAVASC	1	Count	32	29	39	100
		% within ZAVASC	32,0%	29,0%	39,0%	100,0%
		% within OBSERVADOR	61,5%	55,8%	75,0%	64,1%
	2	Count	20	23	13	56
		% within ZAVASC	35,7%	41,1%	23,2%	100,0%
		% within OBSERVADOR	38,5%	44,2%	25,0%	35,9%
Total		Count	52	52	52	156
		% within ZAVASC	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
		% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,401 ^a	2	,111
Likelihood Ratio	4,512	2	,105
Linear-by-Linear Association	2,034	1	,154
N of Valid Cases	156		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,67.

Tabla 13 - Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable presencia de zonas avasculares y su correlación estadística

7.6.5- Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable presencia de anillo hiper-reflectivo.

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable presencia de anillo hiper-reflectivo se detectaron los siguientes valores de concordancia, Chi cuadrada de 0,988, Ratio de asociación 0,987 y Ratio de asociación lineal 0,844. Esto muestra una tendencia estadísticamente significativa. Tabla 14

Concordancia entre observadores respecto a variable Anillo rodeando la lesión				
	Observador Numero 1	Presente Hiper reflectivo	Ausente	Anillo Hiporefectivo
		23,1%	71,2%	5,8%
	Observador Numero 2	Presente Hiper reflectivo	Ausente	Anillo Hiporefectivo
		23,1%	73,1%	3,8%
	Observador Numero 3	Presente Hiper reflectivo	Ausente	Anillo Hiporefectivo
		21,2%	73,1%	5,8%
<i>Pearson Chi cuadrada resultado 0,988</i>				

Tabla 14 - Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable presencia de anillo hiper-reflectivo y su correlación estadística.

Crosstab

			OBSERVADOR			Total
			OBS1	OBS2	OBS3	
ANILLO	1	Count	12	12	11	35
		% within ANILLO	34,3%	34,3%	31,4%	100,0%
		% within OBSERVADOR	23,1%	23,1%	21,2%	22,4%
	2	Count	37	38	38	113
		% within ANILLO	32,7%	33,6%	33,6%	100,0%
		% within OBSERVADOR	71,2%	73,1%	73,1%	72,4%
	3	Count	3	2	3	8
		% within ANILLO	37,5%	25,0%	37,5%	100,0%
		% within OBSERVADOR	5,8%	3,8%	5,8%	5,1%
Total	Count	52	52	52	156	
	% within ANILLO	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,325 ^a	4	,988
Likelihood Ratio	,338	4	,987
Linear-by-Linear Association	,039	1	,844
N of Valid Cases	156		

a. 3 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,67.

Tabla 15 - Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable presencia de anillo hiper-reflectivo y su correlación estadística.

7.6.6 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable presencia membrana neovascular

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable presencia de membrana neovascular se detectaron los siguientes valores de concordancia, Chi cuadrada de

0,955, Ratio de asociación 0,954 y Ratio de asociación linear 0,793. Esto muestra una tendencia estadísticamente significativa. Tabla 16

Concordancia entre observadores respecto a variable Presencia de membrana neovascular			
	Observador Numero 1	Presente	Ausente
		17,3%	82,7%
	Observador Numero 2	Presente	Ausente
		17,3%	82,7%
	Observador Numero 3	Presente	Ausente
		15,4%	84,6%
Pearson Chi cuadrada resultado 0,955			

Tabla 16- Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable presencia de membranas neovasculares y su correlación estadística.

Crosstab

			OBSERVADOR			Total
			OBS1	OBS2	OBS3	
MEMBRA	1	Count	9	9	8	26
		% within MEMBRA	34,6%	34,6%	30,8%	100,0%
		% within OBSERVADOR	17,3%	17,3%	15,4%	16,7%
	2	Count	43	43	44	130
		% within MEMBRA	33,1%	33,1%	33,8%	100,0%
		% within OBSERVADOR	82,7%	82,7%	84,6%	83,3%
Total	Count	52	52	52	156	
	% within MEMBRA	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,092 ^a	2	,955
Likelihood Ratio	,093	2	,954
Linear-by-Linear Association	,069	1	,793
N of Valid Cases	156		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,67.

Tabla 17- Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable presencia de membranas neovasculares y su correlación estadística.

7.6.7 - Evaluación de la concordancia de los hallazgos reportados por los observadores en variable definición de los bordes

Al realizar el análisis estadístico de las evaluaciones realizadas por los observadores en la variable definición de los bordes tumorales por OCTA se detectaron los siguientes valores de concordancia, Chi cuadrada de 0,397, Ratio de asociación 0,396 y Ratio de asociación lineal 0,241. Esto no muestra una tendencia estadísticamente significativa. Tabla 11

Concordancia entre observadores respecto a variable Definición de los bordes de la lesión			
	Observador Numero 1	Bien definidos	Mal definidos
		46,2%	53,8%
	Observador Numero 2	Bien definidos	Mal definidos
		46.2%	53.8%
	Observador Numero 3	Bien definidos	Mal definidos
		57,7%	42,3%
<i>Pearson Chi cuadrada resultado 0,397</i>			

Tabla 18 - Análisis de respuestas dadas por los observadores para la variable definición de los bordes tumorales por AOCT y su correlación estadística.

Crosstab

			OBSERVADOR			Total
			OBS1	OBS2	OBS3	
BORDES	1	Count	24	24	30	78
		% within BORDES	30,8%	30,8%	38,5%	100,0%
		% within OBSERVADOR	46,2%	46,2%	57,7%	50,0%
	2	Count	28	28	22	78
		% within BORDES	35,9%	35,9%	28,2%	100,0%
		% within OBSERVADOR	53,8%	53,8%	42,3%	50,0%
Total	Count	52	52	52	156	
	% within BORDES	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% within OBSERVADOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,846 ^a	2	,397
Likelihood Ratio	1,852	2	,396
Linear-by-Linear Association	1,376	1	,241
N of Valid Cases	156		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 26,00.

Tabla 19 - Analisis de respuestas dadas por los observadores para la variable definición de los bordes tumorales por OCTA y su correlación estadística.

8 - DISCUSION

8.1 – Discusión de resultados descriptivos de lesiones melanocíticas.

Al correlacionar los hallazgos de AOCT con los estudios histopatológicos, planteamos la hipótesis de que los "vasos normales" (descritos por Folberg), en el AOCT, aparecen como el plexo hiper-reflectivo homogéneo que se muestra en la mayoría de nuestros casos. De acuerdo con nuestra experiencia en este trabajo es complicado detectar mediante AOCT los patrones de la vasculatura histológicamente descritos en lesiones melanocíticas, esto quizás ocurre debido a la relativa baja definición de imágenes del AOCT comparada con estudio histológico de los vasos, o por los problemas en la adquisición de las imágenes, ya que existen factores como la superficie tumoral no uniforme debido a irregularidad, heterogeneidad en el grosor del tumor (que suele serlo más en la parte central y menos en la periferia y tener morfologías variables), curvatura de la parte posterior del globo ocular, opacidad de los medios refractivos (catarata, flotadores vítreos) micromovimientos del paciente (cabeza, oculares sacádicos), dependiente de la fijación y buena agudeza visual del paciente que puede estar afectada por la misma tumoración o complicaciones asociadas como edema, fluido, hemorragias o cantidad de melanina del tumor, todo lo anterior complica la adquisición de buenas imágenes; aun así creemos que en tumoraciones pequeñas y no muy elevadas, con buena claridad de

medios y localizadas cerca del polo posterior, podríamos detectar los patrones vasculares descritos histológicamente.

Mueller y colaboradores realizaron un estudio en 1998, estudiando la vasculatura de los tumores coroideos mediante ICGA, lograron detectar imágenes tubulares dentro de los tumores, dichas imágenes corresponden a la circulación tumoral pero debido a la resolución del estudio fue imposible detectar patrones de la microcirculación, los estudios realizados con verde de indocianina son (hasta donde nosotros tenemos información) los únicos estudios “in vivo” donde se ha estudiado la circulación corioretiniana de los tumores intraoculares y a diferencia del AOCT no tiene una definición suficiente para intentar buscar patrones circulatorios en estas lesiones.(72)

Cuando comparamos nuestro estudio con otros trabajos que han estudiado lesiones melanocíticas mediante AOCT, podemos resaltar que en el estudio de Maloca y col. usaron la Angiografía de Topcon DRI OCT-1 Atlantis (*Topcon Medical Systems*), la cual usa fuente de barrido de 1050 nm y analizaron 25 lesiones melanocíticas; se trató de un estudio piloto donde su objetivo se limitó a mostrar que la tecnología AOCT es capaz de generar imágenes y crear mapas vasculares de pequeñas lesiones melanocíticas coroideas (69), este estudio difiere mucho de nuestro trabajo, ya que nosotros realizamos descripciones clínicas de las imágenes angiográficas, estudiamos variables distintas por diferentes observadores y además realizamos una correlación con parámetros clínicos para ligar la información angiográfica con riesgo de crecimiento tumoral en un intento de

aportar información no sólo diagnóstica sino pronóstica que ayude al manejo de nuestros pacientes. Nuestro estudio es el único que correlaciona la información angiográfica, con las variables pronosticas clínicas para definir posibles datos que se relacionen a riesgo de crecimiento y malignidad.

Cennamo y colaboradores estudiaron 116 pacientes con lesiones tumorales de segmento posterior. (73) A diferencia de nuestro estudio, estos autores utilizaron el sistema Optovue Avanti RTVue XR (*Haag-Streit UK*), que utiliza un haz de exploración centrado a 840 nm con un ancho de banda de 1070 nm. No reportaron casos de hamartoma astrocítico, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario retiniano, hemangiomas capilares retinianos o linfoma uveal.

Otra diferencia es que el estudio de Cennamo et al. informa de una falta de flujo sanguíneo en las capas externas de la retina y una coriocapilar normal en pacientes con nevus coroideos, en contraste con nuestro estudio en el que encontramos un plexo retiniano normal pero anomalías en la capa coriocapilar, incluyendo hiper-reflectividad, áreas avasculares, membranas neovasculares asociadas y parches hipo-reflectivos (en algunos pacientes con drusas o fibrosis retiniana suprayacente, esto quizás por un fenómeno de bloqueo de la señal del AOCT). Las diferencias de los hallazgos reportados entre nuestro estudio y el de Cennamo et al, pueden deberse al protocolo de adquisición y segmentación diferente del tomógrafo, sería importante evaluar la misma lesión con ambos tomógrafos para verificar la consistencia de estos hallazgos.

En el estudio de Cennamo et al. no correlacionan sus hallazgos con datos clínicos por lo que no es posible realizar comparaciones en este aspecto. Otra diferencia es que estudiaron un caso de osteoma coroideo reportando una fina malla vascular hiper reflectiva rodeada por un área hipo-reflectiva. Estos hallazgos difieren de los nuestros, probablemente porque describieron la fase osteolítica del osteoma mientras que en nuestro caso estudiamos la fase osteoblástica del tumor.

En nuestro estudio adquirimos imágenes de AOCT definidas como “de buena calidad” en el 82.7% de los casos, mientras que Cennamo et al informaron que muchos escaneos eran de calidad insuficiente sin reportar un porcentaje específico.

Ghasemmi y colaboradores estudiaron 11 pacientes con lesiones melanocíticas incluyendo nevus y melanomas coroideos y encontraron una disminución en la microvasculatura superficial en los melanomas, esto concuerda con nuestros hallazgos en que las lesiones melanocíticas malignas tienden a tener vasculaturas menos densas e hipo reflectivas en la angiografía por OCT(74). Podemos hipotetizar sobre estos hallazgos que aparecen debido a un franco cambio en la circulación tumoral a medida que se maligniza la lesión, quizás el flujo se vuelve mas lento por el cambio de conformación de los vasos sanguíneos, representándose como una disminución de la intensidad del AOCT.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica puede ser una herramienta muy útil para la evaluación de tumores retinianos y coroideos pequeños y bien localizados tanto retinianos como coroideos, y actualmente hay pocos estudios sobre el uso del AOCT en lesiones tumorales corio-retinianas.

8.2 – Discusión de resultados analíticos de lesiones melanocíticas.

Respecto a los tumores melanocíticos, en nuestro estudio encontramos que la presencia de un anillo hiper-reflectivo y un plexo hipo-reflectivo sobre el tumor se asociaron con tumores que conllevan un mayor riesgo de crecimiento y por consiguiente se asocia a lesiones con mayor grado de malignidad.

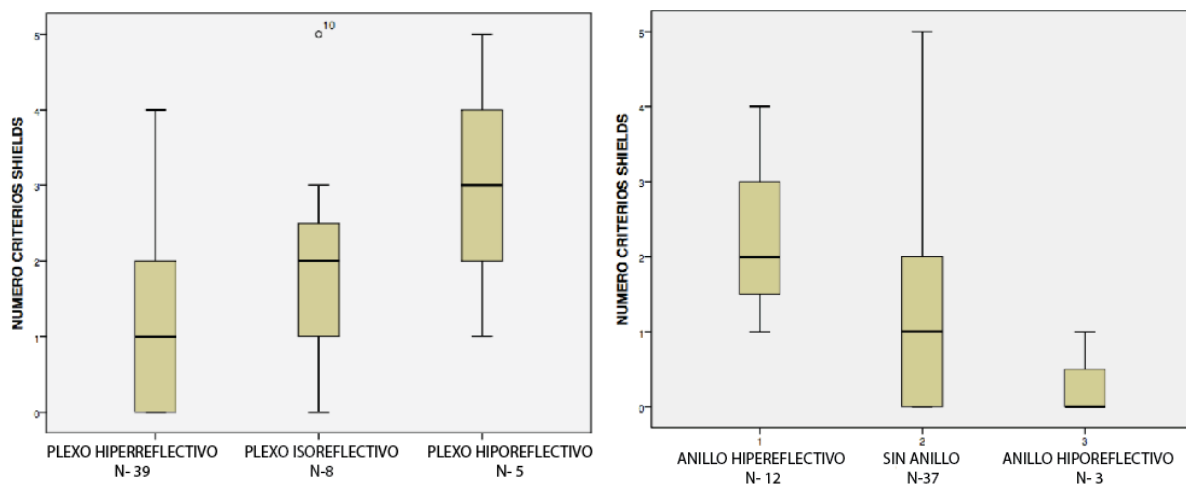


Figura 31- Asociación de reflectividad del plexo (izquierda) y presencia de anillo hiper-reflectivo (derecha), con factores de riesgo de crecimiento tumoral.

Creemos que estas diferencias entre los grupos podrían ser causadas por las diferencias descritas en los patrones de histología vascular entre nevus benignos y melanomas coroideos. Una hipótesis podría ser que el anillo hiper-reflectivo fuera debido a una ingurgitación del plexo vascular sano alrededor de una lesión tumoral que a pesar de la angiogénesis aumentada en su seno tuviese dificultad nutricional debido al crecimiento propio neoplásico y a la tendencia natural de las células neoplásicas a la agregación y compactación en el tumor, lo cual produciría una isquemia relativa.

Estos datos podrían ser de utilidad para diferenciar melanomas pequeños de nevus atípicos, aunque estudios más grandes deben corroborar estos hallazgos.

La aparición de un anillo hiper-reflectivo en lesiones con mayor número de factores de riesgo de crecimiento creemos que se puede deber a los diferentes patrones vasculares y líneas de crecimiento tumoral que ocurren durante la evolución del melanoma coroideo, Martina Angi y colaboradores publicaron un trabajo sobre los patrones de crecimiento de las líneas celulares en el melanoma coroideo, refieren como importantes los trabajos histopatológicos hechos por Folberg et al, y creen que las zonas de mayor crecimiento y actividad tumoral pudieran relacionarse a patrones vasculares complejos como redes o asas, que hipotetizamos en nuestro estudio que estos cambios vasculares podrían representarse mediante AOCT en el anillo hiper reflectivo encontrado en lesiones con mayor cantidad de factores de riesgo. (75)

Actualmente y hasta nuestro conocimiento, no existen otros estudios sobre lesiones melanocíticas coroideas con angiografía por OCT y que hayan realizado correlaciones clínico-pronósticas con factores de riesgo de crecimiento o malignidad. Sería importante replicar nuestros resultados con diferentes equipos de AOCT, con software especializado para medir la densidad de capilares y el índice de tortuosidad vascular o que permitan mejorar de manera más precisa la segmentación, también se requieren series de pacientes más largas, y realizar un estudio longitudinal para detectar los cambios en la vasculatura en las lesiones melanocíticas a través del tiempo.

8.3 – Discusión de la factibilidad del estudio de tumores corioretinianos con AOCT

Respecto a la capacidad de estudio de las lesiones tumorales con AOCT, encontramos que su uso es factible en muchos casos; es más fácil cuando el tumor estudiado tiene un grosor inferior a 3 mm y está ubicado en el polo posterior, cuando el paciente tiene una buena agudeza visual ya que mejora la fijación y disminuye los micro-movimientos a la hora de la adquisición de imágenes. Al estudiar los melanomas coroideos, encontramos que solo en el 53.3% de las lesiones estudiadas pudimos obtener un estudio bien realizado (*Buena calidad*), pero cuando segmentamos el grupo de los melanomas y nos enfocamos en los melanomas con menos de 3 mm de espesor, el estudio pudo interpretarse bien en el 87.5% de los casos.

La calidad de la toma en lesiones mayores de 3mm empeora debido a que a mayor tamaño, la capacidad del angiógrafo disminuye para detectar y segmentar correctamente las capas de la retina y coroides y por consiguiente la calidad de las imágenes disminuye, otro factor a tomar en cuenta es que entre mayor tamaño hay de las lesiones, mayor probabilidad que estructuras visualmente importantes como la macula y el nervio óptico, se encuentren afectadas, con lo que la capacidad de fijación del paciente disminuye y aumenta el movimiento durante la adquisición de las tomas.

Esto es importante porque en este grupo incluimos melanomas pequeños que son los más difíciles de distinguir de los nevus coroideos atípicos.

Pellegrini y colaboradores estudiaron con OCTA, 22 casos de tumoraciones melanocíticas y encontraron que las imágenes de la vasculatura intrínseca del tumor se pudo obtener en 100% de los sus pacientes evaluados, nosotros obtuvimos buenas imágenes únicamente en el 87% de los casos que estudiamos, una diferencia importante respecto a nuestro estudio es que ellos utilizaron angiografía por OCT Swept Source y nosotros utilizamos el sistema de OCTA de dominio espectral de Cirrus 5000 por Carl Zeiss. Debemos recordar que la tecnología swept source tiene una mayor resolución lateral de 5,7 $\mu\text{m}/\text{pix}$ y axial de 3,9 $\mu\text{m}/\text{píxel}$ que es la más elevada del mercado (la resolución axial de Zeiss es de 5 μm y resolución transversal de 15 μm) y permite la segmentación de los cuatro plexos vasculares retinianos validados histológicamente, combinado con la

precisión de TruTrack Active Eye Tracking, de modo que si un paciente parpadea o se mueve, el escaneo se repite en el mismo lugar en una fracción de segundo, y permite visualizar con gran detalle las redes capilares finas. El Zeiss también tiene para el seguimiento ocular la tecnología FastTrac (toma una 15 imágenes de la retina por segundo para minimizar los artefactos de movimiento). Sólo las áreas que pueden ser afectadas por los artefactos de movimiento son rescaneadas, lo que disminuye el tiempo de adquisición en relación al Heidelberg. Sin embargo un estudio realizado por Munk et al no reporto diferencia significativa en la densidad del vaso entre los 2 módulos (Zeiss 48,7 4%, Heidelberg 46,5 4%, $p = 0,2$). El número de bifurcaciones de vasos discernibles difería significativamente en cada módulo (Zeiss 2 0.9 bifurcaciones y Heidelberg 0.5 0.6, $p 0.001$). En el ranking general, el módulo Zeiss FUE SUPERIOR y en un 90% mejor que la mediana (Bonferroni corregido p-valor = 0.04).

La angiografía mediante dominio espectral (Zeiss) utiliza un ancho de banda súper luminiscente cerca del espectro del infrarrojo centrado a 840nm, con un espectrómetro como detector, mientras que la tecnología Swept Source OCT (SS-OCT Spectralis) utiliza un laser de barrido ajustado a 1050nm con un detector único de fotodiodo, la tecnología swept source adquiere las imágenes más rápido lo que permite muestrear las áreas de manera más densa y con un mayor tamaño de la toma, además de lo anterior, la tecnología swept source presenta mayor penetrancia a través del EPR por lo que las imágenes de los tejidos profundos suelen ser de mayor calidad.(76) En el estudio

realizado por Pellegrini y colaboradores no realizaron ninguna correlación histológica ni clínica en sus casos de estudio. (77)

Kita et al, estudiaron un melanocitoma papilar con diversos métodos de imagen, realizaron angiografía con verde de indocianina, con fluoresceína y angiografía por tomografía de coherencia óptica, encontrando que en este caso las imágenes que mejor demarcaron la vasculatura tumoral fueron las de angiografía por OCT por encima de las de la angiografía fluoresceínica que es una prueba invasiva y con potenciales complicaciones sistémicas. (78) Esto concuerda con nuestro estudio respecto a la capacidad de la tecnología de AOCT para estudiar la vasculatura intrínseca de las lesiones melanocíticas coroideas.

Skalet y colaboradores estudiaron a 9 pacientes con lesiones melanocíticas en iris, realizaron angiografía por tomografía de coherencia óptica y corroboraron que a pesar de la alta carga pigmentaria en estas lesiones, las imágenes de la vasculatura pueden ser realizadas (79), los mismos resultados fueron reportados por Allegrini et al (80). A diferencia de estos trabajos, nuestro estudio no tenía como finalidad realizar imágenes en pacientes con lesiones tumorales iridociliares, ya que no es posible correlacionarlos con los factores de riesgo establecidos en nuestra tesis (regla “To Find Small Ocular Melanoma”), ni son abarcables con la técnica de OCT ni de angioOCT, pero estos estudios confirman que es posible realizar imágenes de la vasculatura intrínseca de los tumores, a pesar de la pigmentación de estas lesiones.

Say y colaboradores estudiaron pacientes con melanoma coroideo localizados en el segmento posterior y lo compararon con imágenes del ojo contralateral sano, realizaron imágenes de angiografía por tomografía de coherencia óptica. Su principal finalidad del estudio era comprobar la posibilidad y viabilidad de tomar AOCT en pacientes con patología tumoral coroidea, al igual que nosotros encontramos que la toma de imágenes es posible aunque conlleva mayor número de aberraciones, tomas de baja calidad y requiere alto índice de pericia para detectar los artefactos y que la información sea de utilidad clínica. (81)

Valverde-Megias y colaboradores estudiaron con angiografía por tomografía de coherencia óptica la zona macular de ojos con nevus y melanomas coroides y lo compararon con el ojo contralateral sano, y hallaron que en los ojos con nevus los valores de grosor macular central, zona avascular foveal y densidad capilar no se ven afectados en comparación con el ojo contralateral, mientras que en los ojos con melanoma coroideo existe un aumento del grosor macular central y de la zona avascular foveal, y una disminución de la densidad capilar con respecto al ojo contralateral, es un estudio descriptivo que no aporta una causa clara para esta diferencia (82). A diferencia de nuestro estudio ellos no reportan datos angiográficos de la vasculatura intrínseca del tumor o de la vasculatura sobre las lesiones tumorales, únicamente describen las capas retinianas y coroides exclusivamente en el área macular.

8.4 - Limitaciones y alcances del estudio

Algunas de las limitaciones de nuestro estudio son las siguientes, en primer lugar nuestro enfoque principal se centró en las imágenes de la capa coriocapilar del AOCT debido a las altas tasas de artefactos, proyecciones y fallas en la segmentación en otras capas, esto sucede debido a que en la patología tumoral corioretiniana, los tejidos pierden su estructura normal y existe un aumento de volumen, el cual altera las relaciones anatómicas normales y los estudios que adquieren información en un plano de tercera dimensión (como el AOCT) tiene complicaciones para detectar las estructuras anatómicas normales y segmentar correctamente la información, con lo que las imágenes pueden tener menor calidad que en condiciones normales.

Otra de nuestras limitaciones es que no utilizamos un analizador de imagen digital con mediciones cuantitativas, por lo que las interpretaciones de los 3 diferentes observadores se trata de hallazgos apreciativos (subjetivos), por otro lado las imágenes se adquirieron con tecnología OCTA habitual sin ningún software especial destinado a la investigación.

Este estudio fue diseñado exclusivamente con fines descriptivos, y aunque los hallazgos analíticos muestran diferencias estadísticas entre grupos, la fundoscopia, los datos clínicos y la ecografía son en la práctica clínica esenciales en el diagnóstico de estos pacientes.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica es una nueva tecnología prometedora ya que permite un examen ambulatorio, no invasivo, reproducible, rápido y simple que puede incorporarse muy factiblemente en nuestra práctica clínica, y que en algunos casos puede ser de ayuda en el diagnóstico y el pronóstico.

El siguiente objetivo sería realizar estudios con un mayor número de pacientes para confirmar los datos obtenidos de nuestros hallazgos. Actualmente la accesibilidad a esta tecnología también puede ser una preocupación importante debido al alto costo actual.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica es una nueva tecnología prometedora, ya que es un examen que puede utilizarse en la clínica día a día, es ambulatorio, no requiere la inyección de medios de contraste ni estudios invasivos, es reproducible, rápido y simple de realizar, no requiere de personal altamente especializado para la operación del equipo y cada vez esta mas disponible en los diversos centros de atención oftalmológica.

Aunque con el equipo clínico actual de AOCT, es muy difícil obtener imágenes completas con todos los detalles de la circulación de las lesiones melanocíticas, creemos que a medida que esta tecnología avance y mejore, se obtendrán imágenes con campos más amplios y mejor resolución aún y será posible abarcar las lesiones en su totalidad de una sola toma lo cual aumentaría su uso en las actividades clínicas diarias y quizás en algún momento la información

que nos brinden será de mucha utilidad para la toma de decisiones clínicas en pacientes con patología tumoral corioretiniana.

9 - CONCLUSIONES

De acuerdo a todo lo anteriormente mencionado estas son nuestras conclusiones de este estudio.

- 1 La realización del estudio de OCTA en lesiones tumorales melanocíticas y no melanocíticas corioretinianas, es posible si existe buena colaboración, la lesión se encuentra en polo posterior y los medios oculares tienen la transparencia necesaria para lograr adquirir las imágenes.
- 2 La calidad de las imágenes es buena en lesiones menores de 3 mm, que representa a lesiones de tamaño pequeño, precisamente las que en la práctica clínica son las que suponen el mayor reto de diferenciación entre melanomas pequeños y nevus atípicos, por lo que en este grupo de pacientes esta tecnología podría resultar especialmente útil.
- 3 La presencia de factores de riesgo para crecimiento en lesiones melanocíticas coroideas se asocian de manera estadísticamente significativa a la presencia de un anillo hiper-reflectivo rodeando la lesión y a la presencia de un plexo hipore-reflectivo en la lesión tumoral, estas características angiográficas podrían servir en la práctica clínica para la diferenciación de lesiones benignas y malignas, aunque se requieren muestras mas grandes y estudios longitudinales que corroboren estos datos.
- 4 Respecto a las lesiones no melanocíticas concluimos que es posible realizar la captura de imágenes de angiografía por

OCT siguiendo el mismo patrón que en las lesiones melanocíticas, es decir: si existe buena colaboración, localización de lesiones en el polo posterior, y medios oculares transparentes. Se requieren estudios con mayor número de pacientes para lograr identificar patrones vasculares y poder realizar correlaciones clínicas en el futuro.

10 – REFERENCIAS

1. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961 Jul;24:82-6. PubMed PMID: 13729802.
2. Do DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. Current opinion in ophthalmology. 2013 May;24(3):244-7. PubMed PMID: 23518615.
3. Meira J, Marques ML, Falcao-Reis F, Rebelo Gomes E, Carneiro A. Immediate Reactions to Fluorescein and Indocyanine Green in Retinal Angiography: Review of Literature and Proposal for Patient's Evaluation. *Clinical ophthalmology*. 2020;14:171-8. PubMed PMID: 32021082. Pubmed Central PMCID: 6980835.
4. Snyder WB, Allen L, Frazier O. Fluorescence angiography of ocular tumors. *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. 1967 Sep-Oct;71(5):820-32. PubMed PMID: 6066200.
5. Regillo CD, Benson WE, Maguire JJ, Annesley WH, Jr. Indocyanine green angiography and occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1994 Feb;101(2):280-8. PubMed PMID: 7509471.
6. Sallet G, Amoaku WM, Lafaut BA, Brabant P, De Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1995 Nov;233(11):677-89. PubMed PMID: 8566823.
7. Atmaca LS, Batioglu F, Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Japanese journal of ophthalmology*. 1999 Jan-Feb;43(1):25-30. PubMed PMID: 10197739.
8. Lim JJ, Flower RW. Indocyanine green angiography. *International ophthalmology clinics*. 1995 Fall;35(4):59-70. PubMed PMID: 8847193.
9. Lafaut BA, Sallet G, De Laey JJ. Discrepancy between indocyanine green and fluorescein angiography in occult choroidal neovascularization. *Bulletin de la Societe belge d'ophthalmologie*. 1995;255:69-77. PubMed PMID: 7496578.
10. Pece A, Sannace C, Menchini U, Virgili G, Galli L, Isola V, et al. Fluorescein angiography and indocyanine green angiography for identifying occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *European journal of ophthalmology*. 2005 Nov-Dec;15(6):759-63. PubMed PMID: 16329062.

11. Lieb WE, Shields JA, Cohen SM, Merton DA, Mitchell DG, Shields CL, et al. Color Doppler imaging in the management of intraocular tumors. *Ophthalmology*. 1990 Dec;97(12):1660-4. PubMed PMID: 2087296.
12. Wolff-Korman PG, Kormann BA, Hasenfratz GC, Spengel FA. Duplex and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of choroidal tumors. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1992 (204):66-70. PubMed PMID: 1332398.
13. Lieb WE, Flaharty PM, Ho A, Sergott RC. Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400 case experience. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1992 (204):50-4. PubMed PMID: 1332394.
14. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5. PubMed PMID: 27847598. Pubmed Central PMCID: 5066513.
15. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology*. 2015 Jan;133(1):45-50. PubMed PMID: 25317632.
16. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2014 Nov-Dec;45(6):510-5. PubMed PMID: 25423629.
17. Chalam KV, Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2016 Jan-Mar;11(1):84-92. PubMed PMID: 27195091. Pubmed Central PMCID: 4860994.
18. Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, Zheng F, Miller A, Robbins G, et al. ZEISS Angioplex Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Developments in ophthalmology*. 2016;56:18-29. PubMed PMID: 27023249.
19. Baillif S, Wolff B, Paoli V, Gastaud P, Mauget-Faysse M. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and spectral-domain optical coherence tomography findings in acute retinal pigment epitheliitis. *Retina*. 2011 Jun;31(6):1156-63. PubMed PMID: 21293312.
20. Wang RK, Jacques SL, Ma Z, Hurst S, Hanson SR, Gruber A. Three dimensional optical angiography. *Optics express*. 2007 Apr 2;15(7):4083-97. PubMed PMID: 19532651.
21. Zhang A, Zhang Q, Chen CL, Wang RK. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *Journal of biomedical optics*. 2015 Oct;20(10):100901. PubMed PMID: 26473588. Pubmed Central PMCID: 4881033.

22. Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, et al. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS one*. 2017;12(5):e0177059. PubMed PMID: 28489918. Pubmed Central PMCID: 5425250.
23. Torres VL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *American journal of ophthalmology*. 2011 Apr;151(4):586-93 e2. PubMed PMID: 21257150.
24. Heimann H, Jmor F, Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye*. 2013 Feb;27(2):208-16. PubMed PMID: 23196648. Pubmed Central PMCID: 3574251.
25. Say EA, Shah SU, Ferenczy S, Shields CL. Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors. *Journal of ophthalmology*. 2011;2011:385058. PubMed PMID: 21811667. Pubmed Central PMCID: 3145171.
26. Toledo JJ, Asencio M, Garcia JR, Morales LA, Tomkinson C, Cajigal C. OCT Angiography: Imaging of Choroidal and Retinal Tumors. *Ophthalmology Retina*. 2018 Jun;2(6):613-22. PubMed PMID: 31047615.
27. Reese AB. The differential diagnosis of malignant melanoma of the choroid. *AMA archives of ophthalmology*. 1957 Oct;58(4):477-82. PubMed PMID: 13457544.
28. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Archives of ophthalmology*. 2009 Aug;127(8):989-98. PubMed PMID: 19667335.
29. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*. 1995 Sep;102(9):1351-61. PubMed PMID: 9097773.
30. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer treatment reviews*. 2012 Aug;38(5):549-53. PubMed PMID: 22270078.
31. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012 Dec;26(6):1169-84. PubMed PMID: 23116575.
32. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005 Mar 01;103(5):1000-7. PubMed PMID: 15651058.
33. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. Expert review of anticancer therapy. 2006 Apr;6(4):493-506. PubMed PMID: 16613538.

34. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1664-78. PubMed PMID: 9781962.
35. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1881-5. PubMed PMID: 21704381.
36. Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2009 May;11(5):280-5. PubMed PMID: 19637505.
37. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *American journal of ophthalmology*. 2005 Oct;140(4):612-7. PubMed PMID: 16226513.
38. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Archives of ophthalmology*. 1990 Sep;108(9):1274-80. PubMed PMID: 2400347.
39. Triozzi PL, Eng C, Singh AD. Targeted therapy for uveal melanoma. *Cancer treatment reviews*. 2008 May;34(3):247-58. PubMed PMID: 18226859.
40. Choudhary MM, Triozzi PL, Singh AD. Uveal melanoma: evidence for adjuvant therapy. *International ophthalmology clinics*. 2015 Winter;55(1):45-51. PubMed PMID: 25436492.
41. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nature genetics*. 2013 Feb;45(2):133-5. PubMed PMID: 23313955. Pubmed Central PMCID: 3789378.
42. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. 1996 May 4;347(9010):1222-5. PubMed PMID: 8622452.
43. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Al-Dahmash S, De Luca MC, Bianciotto CG, et al. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013 Aug 23;54(8):5721-9. PubMed PMID: 23821189.
44. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010 Dec 15;16(24):6083-92. PubMed PMID: 20975103.

45. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Feb 17;91(4):359-67. PubMed PMID: 10050870.
46. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma research*. 2001 Jun;11(3):255-63. PubMed PMID: 11468514.
47. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Current opinion in ophthalmology*. 2014 May;25(3):177-85. PubMed PMID: 24614143.
48. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1363-72. PubMed PMID: 22466491.
49. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Eagle RC, Jr. Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. *Retina*. 2002 Dec;22(6):698-706; quiz 852-3. PubMed PMID: 12476094.
50. Costache M, Patrascu OM, Adrian D, Costache D, Sajin M, Ungureanu E, et al. Ciliary body melanoma - a particularly rare type of ocular tumor. Case report and general considerations. *Maedica*. 2013 Sep;8(4):360-4. PubMed PMID: 24790669. Pubmed Central PMCID: 3968473.
51. Kersten RC, Tse DT, Anderson R. Iris melanoma. Nevus or malignancy? *Survey of ophthalmology*. 1985 May-Jun;29(6):423-33. PubMed PMID: 4012597.
52. Cheung. Distinguishing a Choroidal Nevus From a Choroidal Melanoma. *Ophthalmic Pearls*. 2012:2.
53. Wells CG, Bradford RH, Fish GE, Straatsma BR, Hawkins BS. Choroidal melanomas in American Indians. COMS Group. Collaborative Ocular Melanoma Study. *Archives of ophthalmology*. 1996 Aug;114(8):1017-8. PubMed PMID: 8694711.
54. Shields CL, Sun H, Demirci H, Shields JA. Factors predictive of tumor growth, tumor decalcification, choroidal neovascularization, and visual outcome in 74 eyes with choroidal osteoma. *Archives of ophthalmology*. 2005 Dec;123(12):1658-66. PubMed PMID: 16344436.
55. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1995;93:259-75; discussion 75-9. PubMed PMID: 8719682. Pubmed Central PMCID: 1312061.

56. Font RL, Zimmerman LE, Armaly MF. The nature of the orange pigment over a choroidal melanoma. Histochemical and electron microscopical observations. *Archives of ophthalmology*. 1974 May;91(5):359-62. PubMed PMID: 4132409.
57. Garcia MD, Salomao DR, Marmorstein AD, Pulido JS. Histopathologic Findings in the Areas of Orange Pigment Overlying Choroidal Melanomas. *Translational vision science & technology*. 2016 May;5(3):4. PubMed PMID: 27190699. Pubmed Central PMCID: 4867953.
58. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Archives of ophthalmology*. 2000 Mar;118(3):360-4. PubMed PMID: 10721958.
59. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Jun 15;22(12):2438-44. PubMed PMID: 15197206.
60. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Archives of ophthalmology*. 1992 Feb;110(2):245-50. PubMed PMID: 1531290.
61. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003 Nov;44(11):4651-9. PubMed PMID: 14578381.
62. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1993 Sep;100(9):1389-98. PubMed PMID: 8371929.
63. Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *The American journal of pathology*. 2000 Feb;156(2):361-81. PubMed PMID: 10666364. Pubmed Central PMCID: 1850026.
64. Mehaffey MG, Folberg R, Meyer M, Bentler SE, Hwang T, Woolson R, et al. Relative importance of quantifying area and vascular patterns in uveal melanomas. *American journal of ophthalmology*. 1997 Jun;123(6):798-809. PubMed PMID: 9535624.
65. Turell ME, Singh AD. Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2010 Jul;17(3):191-200. PubMed PMID: 20844673. Pubmed Central PMCID: 2934709.

66. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Aug;36(6):564-78. PubMed PMID: 18954321.
67. Rummelt V, Folberg R, Rummelt C, Gruman LM, Hwang T, Woolson RF, et al. Microcirculation architecture of melanocytic nevi and malignant melanomas of the ciliary body and choroid. A comparative histopathologic and ultrastructural study. *Ophthalmology*. 1994 Apr;101(4):718-27. PubMed PMID: 8152768.
68. Klingenstein A, Schaumberger MM, Freeman WR, Folberg R, Mueller AJ, Schaller UC. MuSIC report III: tumour microcirculation patterns and development of metastasis in long-term follow-up of melanocytic uveal tumours. *Acta ophthalmologica*. 2016 Mar;94(2):175-81. PubMed PMID: 26426375.
69. Maloca P, Gyger C, Hasler PW. A pilot study to image the vascular network of small melanocytic choroidal tumors with speckle noise-free 1050-nm swept source optical coherence tomography (OCT choroidal angiography). *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2016 Jun;254(6):1201-10. PubMed PMID: 26847040.
70. Callaway NF, Mruthyunjaya P. Widefield imaging of retinal and choroidal tumors. *Int J Retina Vitreous*. 2019;5(Suppl 1):49. PubMed PMID: 31890289. Pubmed Central PMCID: 6907111.
71. Say EA, Shah SU, Ferenczy S, Shields CL. Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors. *Journal of ophthalmology*. 2012;2012:385058. PubMed PMID: 23008756. Pubmed Central PMCID: 3139893.
72. Mueller AJ, Bartsch DU, Folberg R, Mehaffey MG, Boldt HC, Meyer M, et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. *Archives of ophthalmology*. 1998 Jan;116(1):31-9. PubMed PMID: 9445206.
73. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, Velotti N, Reibaldi M, de Crecchio G, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye*. 2017 Feb 17. PubMed PMID: 28211879.
74. Ghassemi F, Mirshahi R, Fadakar K, Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clinical ophthalmology*. 2018;12:207-14. PubMed PMID: 29403262. Pubmed Central PMCID: 5784746.
75. Angi M, Versluis M, Kalirai H. Culturing Uveal Melanoma Cells. *Ocular oncology and pathology*. 2015 Apr;1(3):126-32. PubMed PMID: 27171555. Pubmed Central PMCID: 4847689.

76. Miller AR, Roisman L, Zhang Q, Zheng F, Rafael de Oliveira Dias J, Yehoshua Z, et al. Comparison Between Spectral-Domain and Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiographic Imaging of Choroidal Neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017 Mar 1;58(3):1499-505. PubMed PMID: 28273316. Pubmed Central PMCID: 5361583.
77. Pellegrini M, Corvi F, Invernizzi A, Ravera V, Cereda MG, Staurenghi G. SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN CHOROIDAL MELANOMA: An Analysis of 22 Consecutive Cases. *Retina*. 2019 Aug;39(8):1510-9. PubMed PMID: 29863536.
78. Kita Y, Hollomicron G, Murai A, Kita R, Hirakata A. Optical coherence tomography angiography findings of an optic disc melanocytoma in a glaucoma eye. *International ophthalmology*. 2019 Mar;39(3):677-82. PubMed PMID: 29392641.
79. Skalet AH, Li Y, Lu CD, Jia Y, Lee B, Husvogt L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Characteristics of Iris Melanocytic Tumors. *Ophthalmology*. 2017 Feb;124(2):197-204. PubMed PMID: 27856029. Pubmed Central PMCID: 5272860.
80. Allegrini D, Montesano G, Pece A. Optical Coherence Tomography Angiography of Iris Nevus: A Case Report. *Case reports in ophthalmology*. 2016 Sep-Dec;7(3):172-8. PubMed PMID: 27790134. Pubmed Central PMCID: 5075749.
81. Say EAT, Ferenczy S, Magrath GN, Samara WA, Khoo CTL, Shields CL. IMAGE QUALITY AND ARTIFACTS ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: Comparison of Pathologic and Paired Fellow Eyes in 65 Patients With Unilateral Choroidal Melanoma Treated With Plaque Radiotherapy. *Retina*. 2017 Sep;37(9):1660-73. PubMed PMID: 27893622.
82. Valverde-Megias A, Say EA, Ferenczy SR, Shields CL. Differential Macular Features on Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Choroidal Nevus and Melanoma. *Retina*. 2017 Apr;37(4):731-40. PubMed PMID: 27437999.