

## CAPÍTULO

## 4.20

## Tumores metastásicos uveales

Silvia Méndez Martínez, María Pilar Ruiz del Tiempo, Óscar Ruiz Moreno

### DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las metástasis uveales se habían considerado poco frecuentes hasta que estudios *post-mortem* demostraron que hasta un 4-10% de los pacientes fallecidos por cáncer las presentaban (1), pudiendo ser el primer signo de diseminación del tumor primario. La prevalencia aumenta si ya existen metástasis en otras localizaciones (2).

La mayor parte de los casos se localizan en la coroides (88%), seguido del iris (9%) y cuerpo ciliar (2%) (fig. 1). La afectación de la retina es extremadamente rara (3). Las metástasis coroideas (MC) se localizan preferentemente en el polo posterior, afectando en el 40% de los casos a la región macular, ya que recibe mayor aporte de flujo sanguíneo (3).

La mayor parte de las MC son derivadas de carcinomas, destacando el de mama (40-53%) y el de pulmón (20-29%)(1) en mujeres y hombres, respectivamente (4). Con menor frecuencia se encuentran el tumor carcinoide de tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, tiroides, el carcinoma de células renales y el melanoma cutáneo (2). Sin embargo, en el 30,2% de los pacientes con MC no existe evidencia de tumor primario al diagnóstico de la metástasis (5). En estos casos, el despistaje sistémico localiza al tumor primario con mayor frecuencia en el pulmón (35-59%) y en la mama (7-15%), aunque entre un 17-50% de estos casos no se consigue diagnosticar el origen del tumor primario a pesar de un correcto despistaje (1,3,4,6).

El diagnóstico de MC está ligado a una baja supervivencia. Estudios recientes refieren una supervivencia a los 5 años del 23% (7), variable en función del tamaño y la estirpe del tumor primario. Los car-

cinomas mamarios tienen mejor pronóstico, mientras que en primarios pulmonares, pancreáticos o de melanoma la supervivencia es menor (4,7).

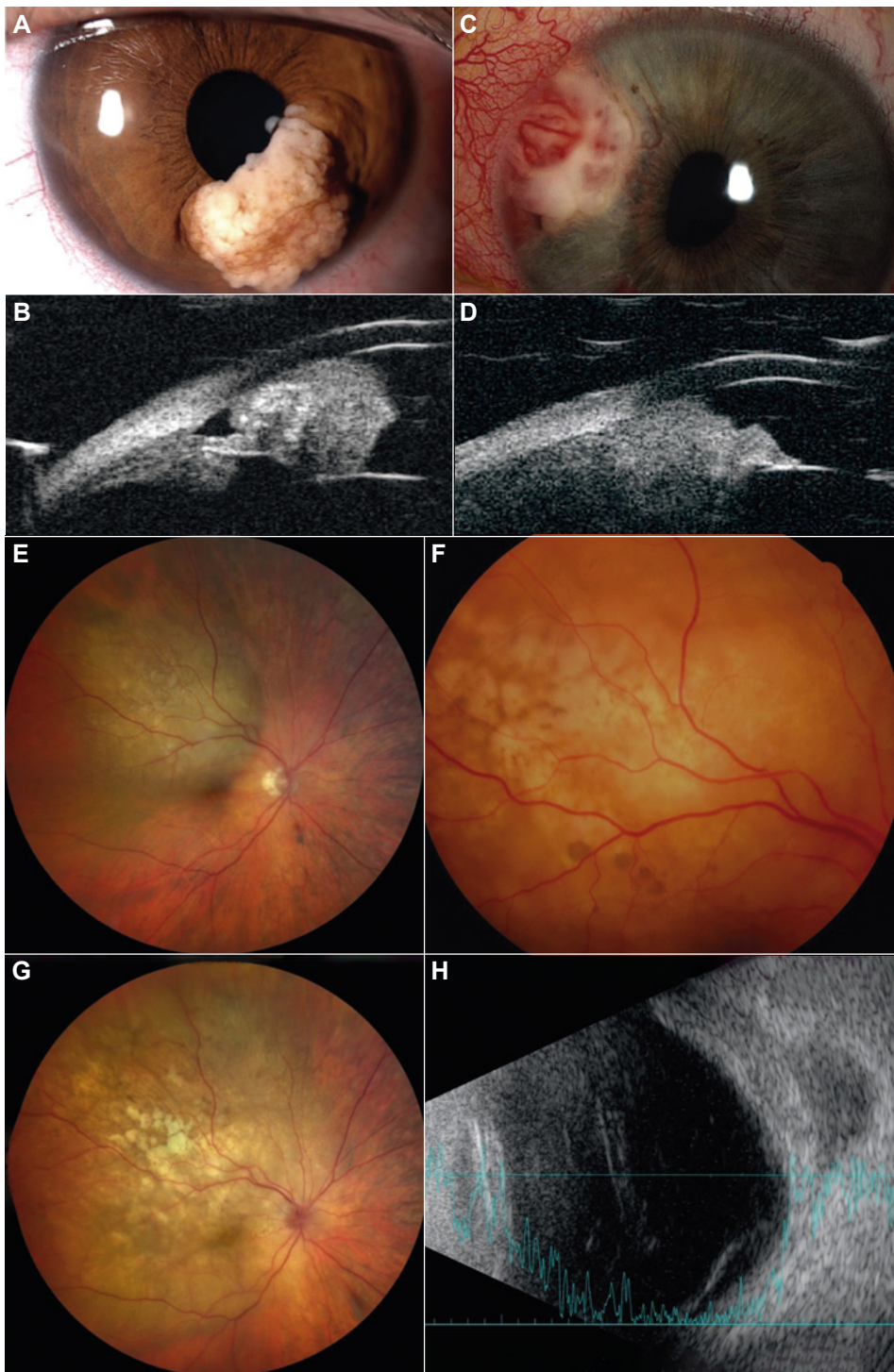
### FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de las MC es fisiopatológicamente complejo, lo que ha derivado en la elaboración de diversas hipótesis, no excluyentes entre sí.

– Hipótesis mecánica: Describe que las células tumorales viajan usando el torrente vascular y linfático desde el órgano primario del tumor hasta el órgano diana. En las MC, el abundante aporte de flujo sanguíneo de las arterias ciliares posteriores cortas a la zona posterior de la coroides explicaría la frecuente afectación macular, en detrimento de otras localizaciones uveales, como el iris o el cuerpo ciliar. Esta teoría justifica que la retina sea una localización infrecuente, gracias a la función de la barrera hematoretiniana (1).

– Hipótesis de la semilla y tierra: Describe que las metástasis no se desarrollan en todas las localizaciones donde llegan las células tumorales, sino que precisan un microambiente adecuado para su crecimiento y desarrollo.

Para apoyar esta hipótesis, y con el objetivo de comparar la capacidad de diferentes órganos diana para desarrollar metástasis, se utilizó el *índice de metástasis eficiente (MEI)*, donde se relaciona la incidencia de metástasis en diferentes órganos con su flujo sanguíneo (8). Las incongruencias encontradas entre los valores MEI y la prevalencia de las MC indican que hay otros factores que hacen más proclive a la coroides o «suelo» para que se depositen las células cancerígenas o «semillas» y se desarrollen las MC (8).



**Fig. 1: Metástasis en función de su localización.** **A y B.** Metástasis en iris secundaria a adenocarcinoma pulmonar. Se puede observar en la biomicroscopía ultrasónica la reflectividad interna irregular. **C y D.** Metástasis de iris y cuerpo ciliar secundario a carcinoma mamario. En la biomicroscopía electrónica se observa una masa de afectación irido-coroidea. **E y F** Paciente con tumor primario de carcinoma no microcítico escamoso no diferenciado de pulmón. **E.** Retinografía de campo amplio CLARUS 700™, Carl Zeiss Meditec Inc., California, USA). Se observa una masa de aspecto melanocítico, con drusas, pigmento naranja y alteraciones pigmentarias. **F.** Retinografía convencional con retinógrafo Canon CF-60 (Canon Inc. Tokio, Japan) realizada en la exploración oftalmológica del mismo día. Se observa la coloración amelanótica de una masa nodular irregular, con alteraciones pigmentarias y exudación subretiniana. **G.** Misma lesión 1 mes después de primera retinografía realizada con retinógrafo de campo amplio. Se observa infiltración del nervio óptico. **H.** Ecografía de 10 MHz un mes tras el diagnóstico, donde se objetiva una masa de ecogenicidad media, reflectividad interna irregular y extensión extraescleral.

– Hipótesis de proceso natural de reparación. En los tejidos tumorales se va a producir un daño tisular que va a dar lugar a la activación de oncogenes para la cicatrización y a la producción de citoquinas que no van a actuar solo localmente, sino que van a circular por el torrente sanguíneo activando otros oncogenes a distancia que, a su vez, van a reclutar células madre para la reparación (9). Si este daño tisular asociado al tumor persiste, la producción y liberación de citoquinas al torrente sanguíneo también persiste y el proceso de reparación se perpetúa. Así, las células activadas por estos oncogenes se transformarán y proliferarán exageradamente, produciendo focos metastásicos a distancia sin necesidad de migración de las propias células tumorales (1,9).

## CLÍNICA

La visión borrosa (55-70%), los defectos en el campo visual (15,6%), las miodesopsias y los fosfenos son las manifestaciones clínicas principales (2-5), debidas al efecto masa del tumor y al desprendimiento de retina exudativo. Sin embargo, hasta un 15-20% de los pacientes con MC son asintomáticos (2). Algunos pacientes experimentan dolor que no está relacionado con el desarrollo de un glaucoma o uveítis, especialmente en los tumores de pulmón (12%) y mama (5%)(5).

## DIAGNÓSTICO

Ante unos síntomas compatibles, especialmente en pacientes con antecedentes oncológicos, se debe descartar siempre la presencia de una metástasis uveal. El diagnóstico suele ser clínico, apoyado en la imagen multimodal, aunque se puede precisar la confirmación histológica en algunos casos. Se hará referencia principalmente a las MC por su frecuencia.

– **Estudio fotográfico** (fig. 1): La fotografía basal es fundamental para documentar el característico crecimiento rápido y realizar un seguimiento tras el tratamiento.

Las metástasis pueden presentar diferentes morfologías, desde pequeñas y planas hasta grandes masas abigarradas. Pueden experimentar un crecimiento de tipo difuso, nodular, multinodular, sesil o en champiñón (más típico del melanoma coroideo).

Las MC típicamente son masas no pigmentadas, amarillentas o blancas, pero pueden:

– Mostrar pigmentación cuando el primario es un melanoma cutáneo, de mucosas o uveal.

– Presentar coloración anaranjada en los tumores carcinoides bronquiales, carcinomas tiroideos o carcinomas renales (1); ser serosanguinolentas en los primarios de colon y próstata, entre otros; presentar un moteado pigmentario en patrón de piel de leopardo o anaranjado, que recuerda al melanoma coroideo (1) y que destaca por su autofluorescencia (figs. 1F y 2B).

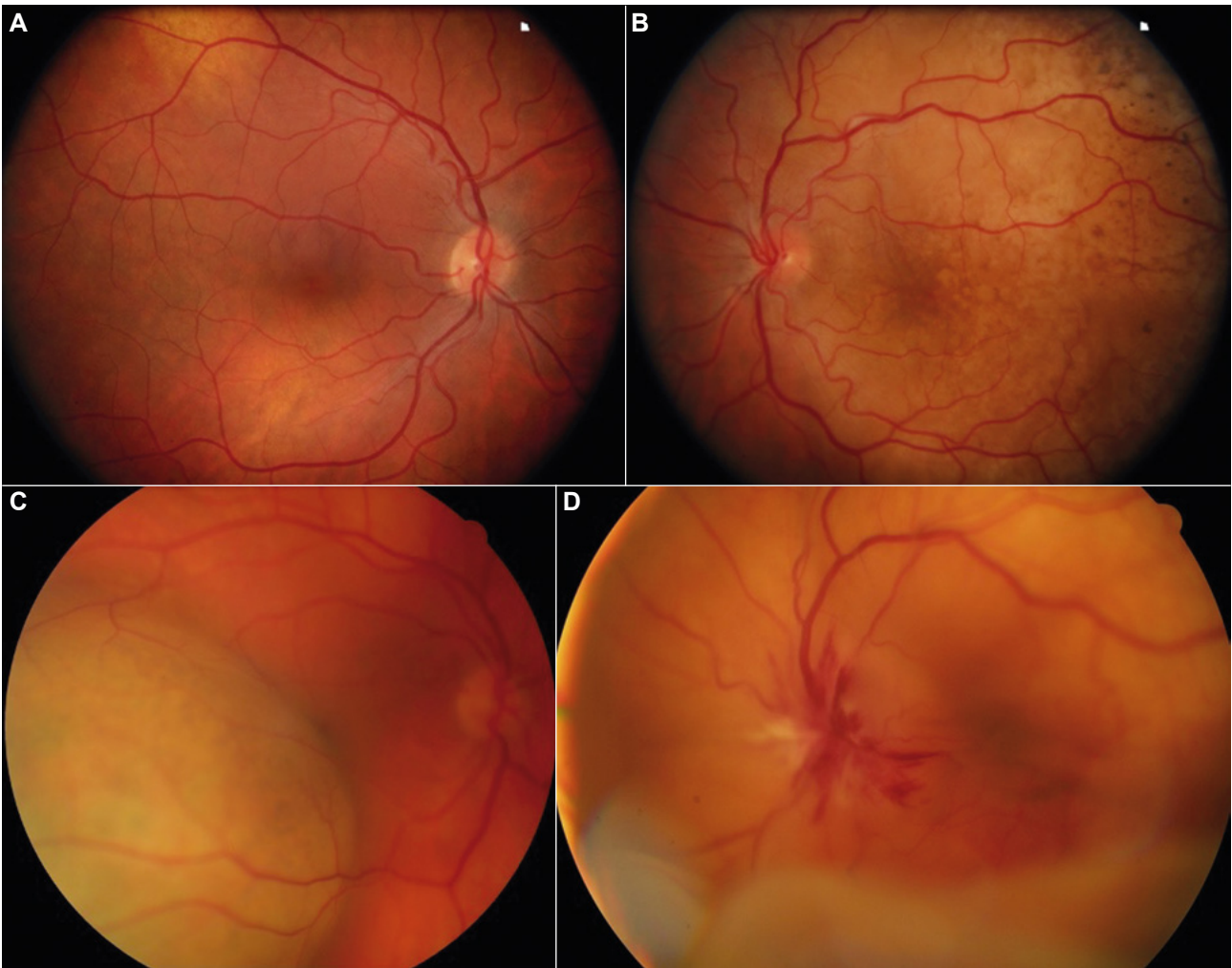
Las MC suelen ir acompañadas de desprendimiento de retina exudativo (fig. 2D).

Aunque no hay duda de la gran utilidad de las retinografías de campo amplio en el diagnóstico y seguimiento de las MC, nunca pueden sustituir la exploración cuidadosa del fondo de ojo porque la visualización de los colores hacia una tonalidad más pigmentada puede dificultar el diagnóstico diferencial (fig. 1E y F).

– **Autofluorescencia de fondo (AFF):** La lipofuscina depositada sobre la masa o bajo el fluido subretiniano (FSR) muestra una hiperautofluorescencia intensa, clásicamente en patrón de piel de leopardo. También se pueden ver áreas de hipoautofluorescencia (fig. 3B)(1).

– **Angiografía:** Las MC no tienen un patrón angiográfico específico. Suelen ser hipofluorescentes en la fase arterial o venosa precoz con hiperfluorescencia progresiva posterior. La clave en el diagnóstico de las MC es que la hiperfluorescencia de la masa tumoral aparece de forma más tardía de lo que aparece en el hemangioma o melanoma (4). También pueden presentar un punteado hiperfluorescente o *pinpoints* (3), como en el melanoma. El verde indocianina muestra una masa hipocianescente constante en todas las fases, sin el patrón de doble circulación del melanoma coroideo, y de mayor extensión que lo que se aprecia en el examen clínico o en la angiografía (3).

– **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** Dada la presentación más frecuente de las MC en el polo posterior, la *Enhance Depth Imaging OCT* (EDI-OCT) o el *Swept Source OCT* (SS-OCT) pueden resultar de gran utilidad en las metástasis más pequeñas, diagnosticando incluso metástasis subclínicas. Los signos claves en OCT se pueden observar en la tabla 2 y figura 3 (1,10-13). En estos casos, el tamaño de la masa puede valorarse de



**Fig. 2: Retinografías de metástasis coroides.** A y B. Metástasis multifocal bilateral de un carcinoma de mama diagnosticado por las metástasis oculares. C. Metástasis nodular y multifocal de aspecto melanocítico de carcinoma neuroendocrino de pulmón, estadio IV y adenocarcinoma pulmonar. D. Metástasis con desprendimiento de retina exudativo secundaria a cáncer de vejiga estadio IV.

manera más exacta con OCT, ya que la ecografía sobrestima el grosor en los tumores más pequeños (1).

– **OCT-Angiografía (OCT-A):** En las MC raramente hay flujo evidente en la lesión por un efecto pantalla del EPR o por la diferencia en la velocidad de flujo (14).

– **Ecografía:** Instrumento clave para reconocer una MC en un desprendimiento de retina exudativo o ante la falta de transparencia de medios y también para documentar su crecimiento rápido. En las masas anteriores al ecuador se debe usar la ecografía de alta frecuencia (BMU) que ofrece imágenes de gran resolución, a expensas de una menor penetración (fig. 1B y D).

Los ultrasonidos analizan la caracterización ecográfica del tejido, muy útil en el diagnóstico diferen-

cial (tabla 1); las MC de tejido mamario contienen nodos epiteliales sólidos o estructuras glandulares, que actúan como interfaces productoras de eco, lo que resulta en una alta reflectividad y una estructura interna irregular. Las estirpes celulares con disposición celular densa, como en el melanoma, dan lugar a pocas interfaces productoras de eco y, por ello, presentan una reflectividad baja y una estructura interna regular (figs. 1H y 3D y E)(15).

Características ecográficas:

– Ecografía modo A: ecogenicidad interna medio-alta y reflectividad interna variable.

– Ecografía en modo B: estudia la morfología plana o nodular-plana, multilobular, sesil, así como el desprendimiento de retina exudativo.

– Eco-doppler: hipervascularidad sin vaso dominante (patrón periférico)(16).

Tabla 1. Principales patologías en el diagnóstico diferencial de las metástasis coroideas: (4,16,28-31)

Prueba	Nevus	Melanoma coroideo	Hemangioma coroideo	Metástasis
<b>Color</b>	Más frecuente pigmentado	Más frecuente pigmentado	Naranja, pigmento	Más frecuente amelanótico, amarillento pero variable
<b>Morfología</b>	Nodular	Nodular o champiñón	Nodular	Irregular más plano
<b>Ecografía</b>	Reflectividad = / ↑ El homogénea	Reflectividad = / ↓ Ángulo kappa El homogénea Excavación coroidea (2/3)	Reflectividad ↑ El homogénea	Reflectividad = / ↑ El heterogénea Excavación coroidea poco frecuente
<b>Eco Doppler</b>	No flujo	Hipervascular 33% Vaso dominante (patrón central)		Hipervascular 100% Sin vaso dominante (patrón periférico)
<b>AGF</b>	Inicial: ↓ Tardía: ↑ focal si drusas o alteración EPR Sin vasos intrínsecos	Inicial: ↓ y <i>pinpoints</i> Tardía: ↑ heterogénea y fuga Sin vasos intrínsecos	Inicial: ↑ Tardía: ↑ heterogénea. Fuga	Inicial: ↓ y <i>pinpoints</i> Tardía: ↑ heterogénea y fuga pero tardíamente Vasos intrínsecos tumorales
<b>AVI</b>	↓	<i>Pinpoints</i> Doble circulación	Inicial: ↑ Tardía: ↓	↓ Mayor tamaño
<b>AFF</b>	=	↑ ↓		↑ ↓
<b>OCT</b>	Raro FSR Cúpula regular El homogénea Sombra menos frecuente No <i>Shaggy FR</i> Coriocalpilar adelgazada	FSR 92% Cúpula regular El heterogénea Sombra 97% <i>Shaggy FR</i> 49% Compresión coriocalpilar 100% ↓ CNE	FSR 70% Cúpula reg. El panal = / ↓ Sombra 90%  No compresión coriocalpilar Fluido CNE	FSR 67-100% Plano, <i>Lumpy-bumpy</i> 64% El heterogénea ↓ Sombra posterior 86% <i>Shaggy FR</i> 78% Compresión coriocalpilar 93% Fluido CNE
<b>OCT-A</b>	↑ Áreas avasculares MNV	Vascularización densa e irregular: Áreas avasculares y bucles	Vascularización densa e irregular Patrón en <i>noodle-like</i>	Vascularización densa e irregular
<b>RMN</b>	T1: ↑ T2: ↓	T1: ↑* T2: ↓ Realce homogéneo	T1: ↓ T2: ↑ Realce ↑↑↑	T1: = ↑ T2: ↑ Realce heterogéneo
<b>Evolución</b>	Estable	↑↑	Estable o ↑	↑↑↑↑

El: estructura interna; EPR: epitelio pigmentario de la retina; AGF: angiografía, AVI: angiografía verde indocianina, AFF: autofluorescencia de fondo; OCT: tomografía coherencia óptica; FSR: fluido subretiniano; FR: fotorreceptores; OCT-A: OCT angiografía; CNE: Capa nuclear externa; RMN: resonancia magnética nuclear; =: iso; ↑: hiper; ↓: hipo; \*salvo amelanóticos, dificultando el diagnóstico diferencial con metástasis coroideas.

– **Otras técnicas radiológicas:** No suelen ser necesarias para el diagnóstico diferencial, pues el diagnóstico se suele realizar con las pruebas previamente mencionadas. Sin embargo, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear (RMN) también pueden ser útiles en casos atípicos, sin transparencia de medios, o ante un desprendimiento de retina exudativo. Permiten calcular el tamaño o determinar si existe invasión escleral. Su utilidad es limitada en el diagnóstico diferencial con el hemangioma o el melanoma (tabla 1).

– **Biopsia:** Cuando las pruebas de imagen no permiten establecer el diagnóstico ocular o no se localiza el tumor primario, la biopsia diagnóstica confirma el diagnóstico de la MC y puede guiar el despistaje sistémico al reflejar la histopatología del tumor primario (5). Sin embargo, el rendimiento diagnóstico depende del manejo adecuado de las muestras, recomendándose su estudio en equipos multidisciplinares expertos en oncología ocular (17). En general, si existen metástasis en otras localizaciones sistémicas más accesibles se debe evitar la biopsia ocular. La técnica quirúrgica más

**Tabla 2. Características de la tomografía de coherencia óptica (OCT) de las metástasis coroideas:**

Características en OCT <sup>1</sup>	Frecuencia (%)
A. Compresión coriocapilar	93-100%
B. Fluido subretiniano*	67-95%
C. Superficie irregular ( <i>lumpy bumpy</i> )	64-81%
D. Cambios en el epitelio pigmentario de la retina	43-80%
E. Fotorreceptores desfilcados ( <i>shaggy photoreceptors</i> )	79%
F. Reflectividad interna baja	71%
G. Alteración en la zona elipsoides	27-57%

\*Fluido subretiniano, perilesional o posicional, con motas hiperreflectivas o speckles (segmentos externos de los fotorreceptores), con densidad óptica baja (menos proteínas que en el melanoma uveal por un diagnóstico más temprano y una mayor permeabilidad de la masa). Posible fluido intraretiniano (32).

utilizada es la *punción aspiración con aguja fina*, con un abordaje *transretiniano* mediante vitrectomía si la localización es posterior, o *transescleral* si es anterior al ecuador. Realmente, esta técnica obtiene un muestreo citológico, por lo que se debe estar alerta ante la posibilidad de un falso negativo (5).

La histopatología varía en función del tumor primario, del tipo de metástasis (difuso, focal) o del grado de diferenciación. Si el tejido está pobremente diferenciado no permite el diagnóstico del tumor primario, siendo las pruebas de inmunohistoquímica más esclarecedoras. La *biopsia líquida* puede identificar biomarcadores de diseminación tumoral microscópica, como células cancerosas o ADN tumoral circulante, entre otros (2).

– **Estudio sistémico ante la ausencia de diagnóstico de tumor primario.** En general, es recomendable un estudio inicial con placa de tórax, mamografía o ecografía mamaria y examen ginecológico preferentes (despistaje cáncer pulmón y mama por su frecuencia). En función de los resultados, se pueden solicitar pruebas de imagen más sensibles. El PET/TAC de cuerpo completo puede ser necesario si no existe una sospecha de primario conocido. La RMN craneal se debe solicitar si se sospecha linfoma o cáncer de mama, ya que suelen tener metástasis uveales y cerebrales coincidentes en el tiempo (18).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

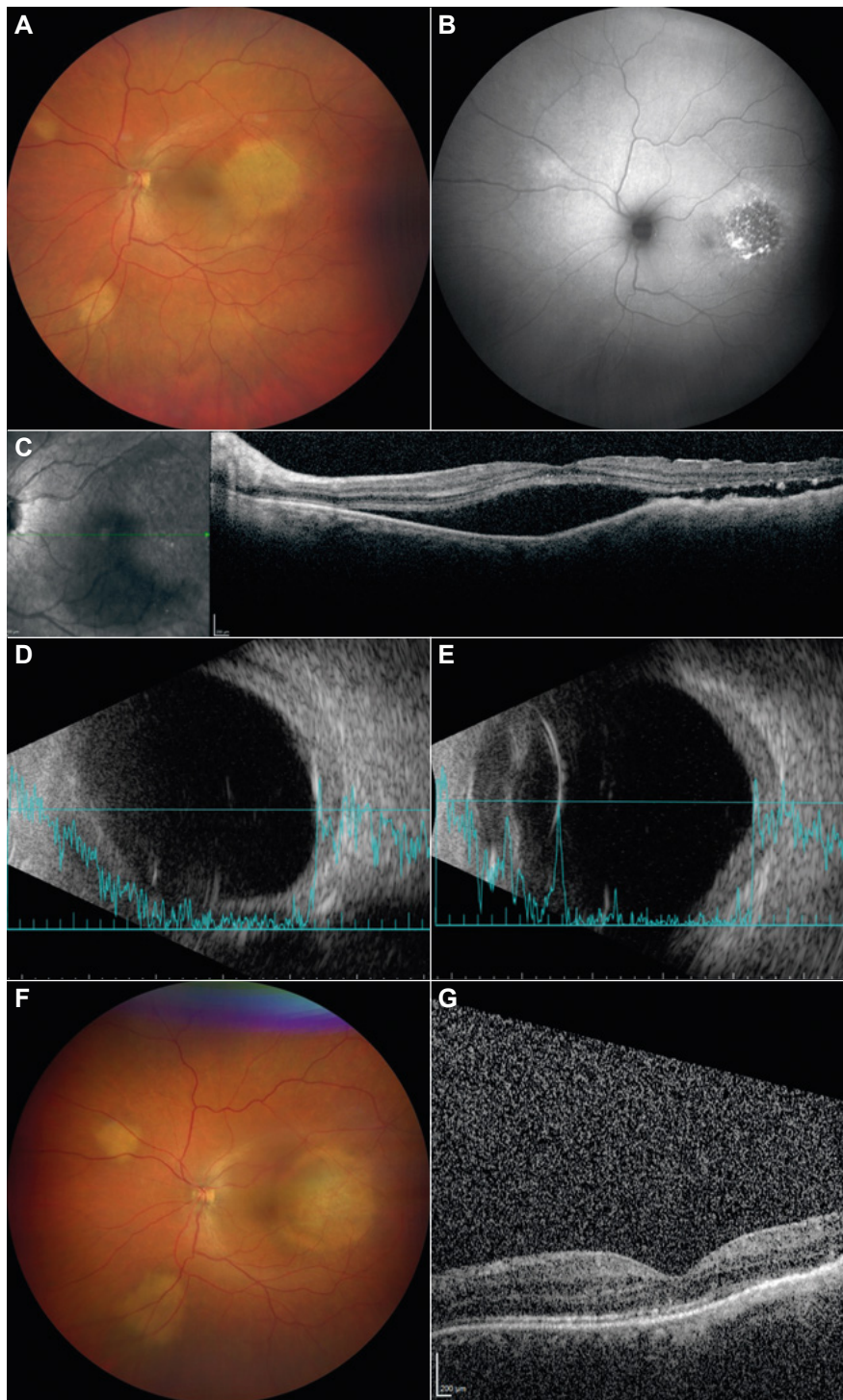
El principal diagnóstico diferencial se realiza con el melanoma coroideo, las lesiones coroideas indeterminadas y los hemangiomas coroideos (ver tabla 1). Masas como el leiomioma, schwannoma o el osteoma coroideo deben tenerse en consideración. Otras enfermedades como la sarcoidosis también deben entrar en el diagnóstico diferencial (19).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las metástasis se considera complejo, multimodal y paliativo con dos objetivos: preservar la visión y evitar el dolor. La comunicación interdisciplinar es clave para elegir la mejor estrategia terapéutica. El origen del tumor primario, el estado metastásico, el tamaño de la MC y la presencia de síntomas marcarán los objetivos del tratamiento. En general, no están recomendadas estrategias agresivas si la esperanza de vida es limitada, aunque con los avances terapéuticos en oncología médica el paradigma está cambiando.

– **Quimioterapia** (fig. 3): es la mejor opción terapéutica si las metástasis sistémicas afectan a varios órganos (1). La alta permeabilidad de la coroides gracias a su endotelio fenestrado permite la entrada de los agentes quimioterápicos a la coroides extravascular. La elección del fármaco depende del oncólogo, e incluye quimioterápicos clásicos, terapia hormonal, inmunoterapia o tratamientos antiangiogénicos entre otros, pudiendo llegar a estadios de regresión completa, especialmente en los carcinomas de mama, algunos tumores de colon y los carcinomas pulmonares de células pequeñas (1).

No conviene olvidar que algunos tratamientos oncológicos, como los inhibidores de MEK (vía MAPK / ERK), producen afectación retiniana con FSR, engrosamiento de los elipsoides, depósitos granulares subretinianos, alteraciones en el EPR y atrofia de capas externas retinianas, por lo que los oftalmólogos debemos estar en alerta ante la presencia de estos signos y comunicarnos con los oncólogos para adecuar las pautas de tratamiento (20,21).



**Fig. 3: Metástasis coroides multifocales por carcinoma ductal infiltrante de mama, asociado a metástasis cerebrales y evolución a lo largo de 18 meses tras tratamiento con quimioterapia y radioterapia. A.** Retinografía al diagnóstico. Masas nodulares amelanóticas multifocales. **B.** Autofluorescencia de fondo donde se observa patrón en piel de leopardo. **C.** Tomografía de coherencia óptica (OCT) donde se observa: masa de reflectividad interna baja, con compresión de la coriocapilar y superficie irregular, que causa cambios en el epitelio pigmentario de la retina. Se observa también fluido subretiniano, fotorreceptores desfilcados, motas hiperreflectivas y alteración en la zona de los elipsoides. **D y E.** Ecografía donde se observa una masa de bordes mal definidos, de ecogenicidad media y estructura interna irregular. Altura menor a 2 mm. **F.** Retinografía 18 meses después, tras tratamiento con quimioterapia y radioterapia holocraneal. Se observa cierto crecimiento de la masa en diámetro. **G.** La OCT muestra la resolución del fluido subretiniano y la disminución de la altura de la masa, con subsecuente recuperación de la regularidad del atrofia del epitelio pigmentario perilesional.

– **Radioterapia** (fig. 3): se suele realizar en combinación con tratamientos quimioterápicos del tumor primario, especialmente en las metástasis de carcinomas mamarios y pulmonares por su radiosensibilidad. Existen diversas formas de radioterapia y esquemas de fraccionamiento según la extensión local de la enfermedad, su proximidad a la mácula, el número de lesiones a tratar, el pronóstico general y los objetivos del tratamiento. En general, la dosis de radioterapia necesaria es menor a la del melanoma uveal (2). La *radioterapia de haz externo tridimensional fraccionada* es de las más usadas en el tratamiento de las metástasis uveales. Con esta estrategia se suele preservar la agudeza visual hasta en un 80% de los pacientes (22). Los efectos secundarios más frecuentes son el eritema cutáneo y la conjuntivitis y suelen ser transitorios. Las complicaciones a largo plazo (catarata, retinopatía y neuropatía) son menos relevantes, por la menor dosis y por la supervivencia de estos pacientes. El *haz de protones* no ofrece beneficios frente a la radioterapia externa, y tiene un coste mayor (2). La *braquiterapia* es de elección en tumores uveales localizados y solitarios, al ser un tratamiento más corto que la radioterapia externa y con menores efectos adversos (2).

– **Terapia fotodinámica con verteporfin**: útil en casos seleccionados localizados en polo posterior, planos y con poco FSR. Las ventajas son claras: mejores agudezas visuales, menos complicaciones

en tejidos circundantes y tratamiento mucho más rápido (23).

– **Tratamiento intravítreo**: se han reportado series de casos de MC de pequeño tamaño sin FSR tratados con *antiangiogénicos*, especialmente bevacizumab, con cierta respuesta, aunque siempre asociadas a otros tratamientos (24,25).

– **Termoterapia transpupilar**: tiene indicación en masas pequeñas de polo posterior con poco FSR, asociado o no a tratamientos antiangiogénicos (26).

– **Enucleación**: de elección ante un ojo doloroso por el propio tumor o complicado por un desprendimiento de retina masivo o un glaucoma neovascular. Permite la confirmación histológica y mejora la calidad de vida a medio plazo (2).

– **Observación**: es la mejor alternativa terapéutica en aquellos pacientes asintomáticos con escaso riesgo de pérdida visual, o si la supervivencia esperada es corta y no existen complicaciones asociadas o dolor (27).

### Seguimiento tras tratamiento

Las retinografías seriadas permiten observar la evolución en diámetro y el aspecto menos activo de las masas. En ecografía se puede evaluar la disminución en la altura y el aumento en la ecogenicidad. En la OCT, el aumento de la reflectividad interna, la resolución del FSR y la disminución del grosor son signos de respuesta al tratamiento (fig. 3F y G).

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Las metástasis uveales se consideran el tumor maligno intraocular más frecuente.
- La sospecha clínica rápida es clave, incluso en pacientes donde no existen antecedentes oncológicos, pues hasta en un tercio de los casos puede haber un tumor primario no conocido y el diagnóstico precoz puede tener relevancia en la supervivencia del paciente.
- La imagen multimodal permite realizar el diagnóstico de las MC incluso en estadios subclínicos.
- Las fotografías seriadas y la ecografía son las pruebas clave en el diagnóstico diferencial, ya que documentan el rápido crecimiento y analizan la típica ecogenicidad medio-alta y la estructura interna irregular, respectivamente.
- La EDI-OCT o SS-OCT también muestra la compresión de la coriocalpilar, el FSR, o la superficie irregular (*lumpy bumpy*) con fotorreceptores desflcados (*shaggy photoreceptors*).
- La biopsia puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico o localizar el tumor primario.
- Todo oftalmólogo debe tener unas nociones básicas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las MC y de las complicaciones asociadas a los tratamientos oncológicos.
- La comunicación interdisciplinar con los servicios de oncología médica y la radioterapia facilitan el manejo global de estos pacientes para elegir de forma individualizada el tratamiento más adecuado, que mejore la supervivencia y calidad de vida del paciente.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mathis T., Jardel P., Loria O., Delaunay B., Nguyen A-M., Lanza F., et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res.* 2019; 68: 144-76,
2. Damato, Bertil & Singh, A.D. (2014). *Clinical Ophthalmic Oncology: Uveal Tumors.* 10.1007/978-3-642-54255-8.
3. Konstantinidis L., Damato B. Intraocular metastases - A review. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2017:208-14,
4. Shields JA., Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook.* 3rd editio. Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
5. Konstantinidis L., Rospond-Kubiak I., Zeolite I., Heimann H., Groenewald C., Coupland SE., et al. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):92-8,
6. Shields CL., Shields JA., Gross NE., Schwartz GP., Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology.* 1997;104(8):1265-76.
7. Shields C., Welch R., Malik K., Acaba-Berrocá L., Selzer E., Newman J., et al. Uveal metastasis: Clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(2):81-90.
8. Weiss L. Analysis of the incidence of intraocular metastasis. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(3):149-51.
9. Meng X., Zhong J., Liu S., Murray M., Gonzalez-Angulo AM. A new hypothesis for the cancer mechanism. *Cancer Metastasis Rev.* 2012:247-68
10. Cennamo G., Romano MR., Breve MA., Velotti N., Reibaldi M., De Crechio G., et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: Enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye.* 2017;31(6):906-15
11. Al-Dahmash SA., Shields CL., Kaliki S., Johnson T., Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina.* 2014;34(8):1588-93
12. Demirci H., Cullen A., Sundstrom JM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis. *Retina.* 2014;34(7):1354-9
13. Al-Dahmash SA., Shields CL., Kaliki S., Johnson T., Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina.* 2014;34(8):1588-93,
14. Cennamo G., Romano MR., Breve MA., Velotti N., Reibaldi M., de Crechio G., et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye.* 2017;31(6):906-15
15. Sobottka B., Schlote T., Krumpaszky HG., Kreissig I. Choroidal metastases and choroidal melanomas: Comparison of ultrasonographic findings. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(2):159-61
16. Neudorfer M., Waisbourd M., Anteby I., Liran A., Goldenberg D., Barak A., et al. Color flow mapping: A non-invasive tool for characterizing and differentiating between uveal melanomas and choroidal metastases. *Oncol Rep.* 2011;25(1):91-6
17. Cohen VML., Dinakaran S., Parsons MA., Rennie IG. Transvitreal fine needle aspiration biopsy: The influence of intraocular lesion size on diagnostic biopsy result. *Eye.* 2001;15(2):143-7
18. Wiegel T., Kreusel KM., Bornfeld N., Bottke D., Stange M., Foerster MH., et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: Results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1159-61
19. Shields JA., Shields CL., Eagle RC. Choroidal metastasis from lung cancer masquerading as sarcoidosis. *Retina.* 2005;25(3):367-70
20. Méndez-Martínez S., Calvo P., Ruiz-Moreno O., Pardiñas Barón N., Leciñena Bueno J., Gil Ruiz MDR., et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors. *Retina.* 2019;39(8)
21. Urner-Bloch U., Urner M., Jaberg-Bentele N., Frauchiger AL., Dummer R., Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer.* 2016;65:130-8
22. D'Abbadie I., Arriagada R., Spielmann M., Lê MG. Choroid metastases: Clinical features and treatments in 123 patients. *Cancer.* 2003;98(6):1232-8
23. Shields CL., Khoo CTL., Mazloumi M., Mashayekhi A., Shields JA. Photodynamic Therapy for Choroidal Metastasis Tumor Control and Visual Outcomes in 58 Cases: The 2019 Burnier International Ocular Pathology Society Lecture. *Ophthalmology Retina*, vol. 4. Elsevier Inc; 2020. p. 310-9.
24. Karimi S., Arabi A., Shahraki T. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as an adjuvant therapy for choroidal carcinoma metastasis. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32(4):420-2
25. Kourie HR., Antoun J., Schakal A., Nasr E., Sahyoun M., Kattan J. Complete Disappearance of Choroidal Metastasis from Lung Adenocarcinoma Treated with Bevacizumab and Chemotherapy. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2015;2015:1-4
26. Lin CJ., Tsai YY. The effect of intravitreal bevacizumab and transpupillary thermotherapy on choroidal metastases and literature review. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(1):37-41
27. Arepalli S., Kaliki S., Shields CL. Choroidal metastases: Origin, features, and therapy. *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 63. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2015. p. 122-7.
28. Blanco Teijeiro MJ., Piñeiro Ces A., Burnier Jr MN., Callejo S., Capeans Tomé C., Bande Rodríguez M., et al. *Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo: Melanoma Uveal.* 1ª Ed. Madrid: SERV; 2016.
29. Obuchowska I., Konopińska J. Importance of Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in the Imaging and Differentiation of Choroidal Melanoma: A Review. *Cancers (Basel).* 2022; 14: 3354
30. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD FF. *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye.* New York: Springer-Verlag; 1995.
31. Padrón-Pérez N., Lorenzo D., Arias L., Caminal JM. Noodle-like vascular pattern on swept-source optical coherence tomography angiography in circumscribed choroidal haemangioma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Aug;48(6):842-844.
32. Leshno A., Vishnevskia-Dai V., Barak A., et al. Optical density ratio of the subretinal fluid in choroidal melanoma and metastasis. *Retina.* 2019;39(4):685-91