

CAPÍTULO

4.13

Melanoma uveal. Tratamientos e indicaciones.
Algoritmo de manejo.

*Daniel Lorenzo Parra, Cristina Gutiérrez Miguélez, Andrea Slocker Escarpa,
Ángela Serrano Membrive*

CONSIDERACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL MELANOMA UVEAL

El objetivo principal del tratamiento del melanoma uveal, como tumor primario, es el de controlar localmente la replicación tumoral, y, por consiguiente, reducir la probabilidad de una migración celular a distancia (1). Sus características patogénicas (crecimiento lento, escasas mitosis, bajo número de mutaciones) y su localización (santuario inmunológico) lo hacen particularmente resistente a los tratamientos oncológicos convencionales con quimioterapia o radioterapia externa. Por otra parte, existe una preocupación exclusiva propia de estas lesiones en relación a la preservación del ojo y de la visión. Por todo ello, las estrategias de manejo inicial del tumor primario van enfocadas a la erradicación total del mismo mediante técnicas locales. Actualmente, los tratamientos más utilizados en nuestro medio son los catalogados como conservadores del globo ocular: técnicas

de radioterapia (braquiterapia, terapia de protones, radiocirugía estereotáctica) y las cirugías de exéresis tumoral (2). Tanto la braquiterapia como la terapia de protones han demostrado gran efectividad en el control local de la enfermedad con efectos secundarios similares, por lo que el uso de una u otra depende generalmente de su disponibilidad (3,4). Respecto a los procedimientos de resección quirúrgica, conviene destacar que se recomienda combinarlos con radioterapia adyuvante para minimizar el riesgo de recidiva local (5-8). Por otra parte, en ocasiones todavía se precisa de técnicas más agresivas como la enucleación y, raramente, la exenteración (tabla 1)(9-11). La evisceración está completamente contraindicada. La termoterapia transpupilar y la terapia fotodinámica, ampliamente utilizadas antaño en lesiones de pequeño tamaño, se consideran inapropiadas y con tendencia al desuso actual para el manejo inicial del melanoma por su alto número de fracasos terapéuticos (12).

Tabla 1. Tratamientos del melanoma uveal (como tumor primario)

	Tipos de tratamiento	Indicaciones generales
Conservador del globo ocular	Braquiterapia (Ru-106, I-125)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inicial de elección (si es posible) • <10-12 mm de altura • <18-20 mm de diámetro máximo • Deseo del paciente
	Terapia de protones	
	Resección quirúrgica local (endorresección, resección transescleral)	
	Radiocirugía estereotáctica (Gamma Knife, CyberKnife)	
No conservador del globo ocular	Enucleación	<ul style="list-style-type: none"> • >12 mm de altura • >18-20 mm de diámetro máximo • Rodea/infiltra > 180° el nervio óptico • Fracaso terapéutico o recidiva • Extensión extraescleral • Ojo ciego y/o doloroso • Ausencia de recursos asistenciales • Deseo del paciente
	Exenteración	

El tipo de tratamiento elegido depende principalmente del tamaño (altura, diámetro máximo) y características del melanoma (localización, complicaciones asociadas), así como de la disponibilidad del mismo (tipo de centro de tratamiento, país), y las características del paciente (edad, condición de salud general, estado del ojo contralateral, deseo personal). A lo largo del tiempo los procedimientos conservadores han ido ganando terreno y extendiendo sus indicaciones hacia lesiones mayores después que el estudio COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) definiera inicialmente su efectividad en tumores de pequeño y mediano tamaño (<10 mm de altura y <16 mm de diámetro máximo) (13,14). Estos presentan como ventajas los efectos estéticos y psicológicos de mantener el globo ocular, y a su vez, la preservación en mayor o menor grado de la agudeza visual (tabla 2). En la cabeza de los tratamientos situamos a la braquiterapia como el más utilizado en nuestro entorno, España, y en general, en el resto de países avanzados (15-17).

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO?

Lesiones coroideas melanocíticas de pequeño tamaño

Existe especial controversia acerca de cuándo iniciar el tratamiento de las llamadas lesiones coroideas melanocíticas sospechosas o de pequeño tamaño (definidas por unas dimensiones aproximadas: altura <3 mm y un diámetro máximo <10-12 mm). En el momento del diagnóstico inicial, estas incluyen a su vez tanto a nevus como melanomas pequeños imposibles de diferenciar entre ellos (18,19). Solamente el seguimiento clínico a lo largo del tiempo puede acabar catalogando como malignas aquellas con un aumento documentado de >0,3 mm de altura y de >0,5 mm de base en menos de un año. Los clásicos factores de riesgo de crecimiento pueden ser de gran utilidad a la hora de discernir aquellas lesiones que inicialmente sugieren una alta sospecha de transformación

Tabla 2. Ventajas y desventajas generales de las diferentes técnicas conservadoras del globo ocular en el tratamiento del melanoma uveal

	✓ Ventajas	✗ Desventajas
Braquiterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica de elección • Ampliamente extendida • Buen control de la enfermedad • Efectos secundarios previsibles según la localización y dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso terapéutico si no se emplaza correctamente • Límite de tratamiento en el diámetro de la placa • Difícil colocación en tumores que rodean al nervio óptico • Problemas de radioprotección
Terapia de protones	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor elección para tumores que rodean al nervio óptico • Tratamiento más localizado en los melanomas de iris • Buen control de la enfermedad • Efectos secundarios previsibles según la localización y dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos accesible que la braquiterapia (más cara, disponible en menos centros) • Complicaciones del segmento anterior más frecuentes que la braquiterapia • Requiere inmovilización de la cabeza y fijación ocular
Endorresección	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de tumores posteriores no tributarios de braquiterapia/protones • Limita los efectos secundarios de la radiación • Mejor visión final que la radioterapia sola 	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda braquiterapia/protones adyuvante • Requiere de varias cirugías • Limitado a diámetro máximo alrededor de 15 mm • El desprendimiento de retina es la principal complicación
Resección transescleral	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de lesiones anteriores no tributarias de braquiterapia/protones • Limita los efectos secundarios de la radiación • Mejor visión final que la radioterapia sola 	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda braquiterapia/protones adyuvante • Procedimiento largo (riesgo anestésico elevado según estado de salud general) • Requiere de varias cirugías • Limitado a diámetro máximo alrededor de 15 mm • El desprendimiento de retina es la principal complicación
Radiocirugía estereotáctica	Alternativa a la enucleación para tumores no resecables, ni candidatos a braquiterapia/protones	<ul style="list-style-type: none"> • No apta para tumores pequeños • Fracaso por la incorrecta inmovilización ocular • Número elevado de glaucomas neovasculares (requieren enucleación secundaria)

(grosor >2 mm, presencia de fluido subretiniano, disminución de agudeza visual, pigmento naranja, ángulo kappa en ecografía y diámetro >5 mm). La estimación de progresión a los 5 años es del 1% con 0 factores de riesgo, 11% con 1 factor, 22% con 2 factores, 34% con 3 factores y >50% con 4 factores (20-22). La observación inicial de dichas lesiones e indicación del tratamiento únicamente cuando se manifiesta crecimiento ha demostrado ser una forma de manejo segura. Muchos equipos abogan por esta opción que detecta transformación maligna en un 5-38% de los casos, evitando, de esta forma, intervenciones innecesarias con sus respectivos efectos secundarios (23,24). Asimismo, otros grupos defienden firmemente el tratamiento desde un inicio con el objetivo de prevenir el crecimiento y de esta forma minimizar el potencial metastásico (tabla 3) (1,25). En general, en la práctica clínica habitual, un término medio aceptado es el de recomendar tratamiento para aquellos casos con 3 factores predictivos de progresión. Mientras que para el resto se opta por seguimiento más o menos estrecho (sin factores de riesgo: entre 6-24 meses; <3 factores de riesgo: entre 2-6 meses) (algoritmo 1)(26).

Melanoma uveal

Tras el diagnóstico de melanoma uveal, se debe realizar de forma preferente un estudio de extensión dirigido especialmente al hígado (27). Tan pronto como se confirman los resultados negativos se aconseja iniciar el tratamiento del tumor primario. Raramente (1-3%), el melanoma debuta con metástasis sistémicas (28). En estas circunstancias, se requiere consensuar la estrategia terapéutica conjuntamente entre los distintos especialistas implicados.

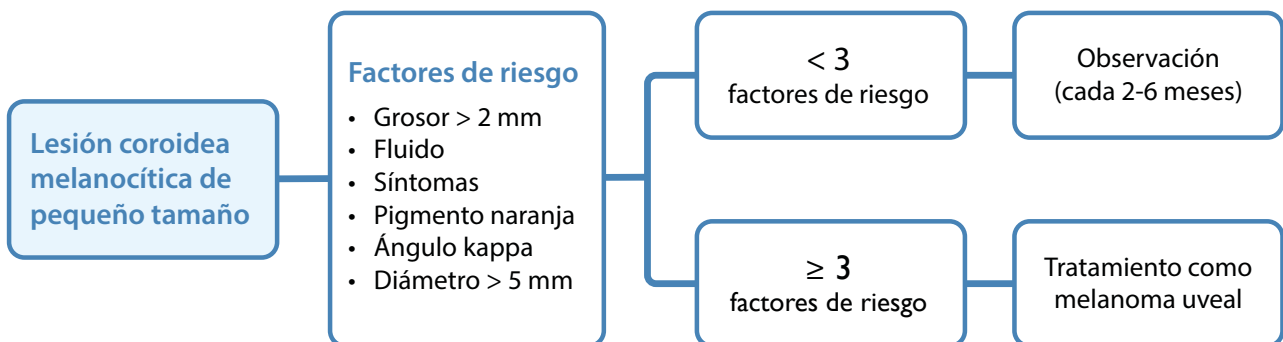
¿CÓMO TRATAR? ALGORITMOS TERAPÉUTICOS

Tumor primario

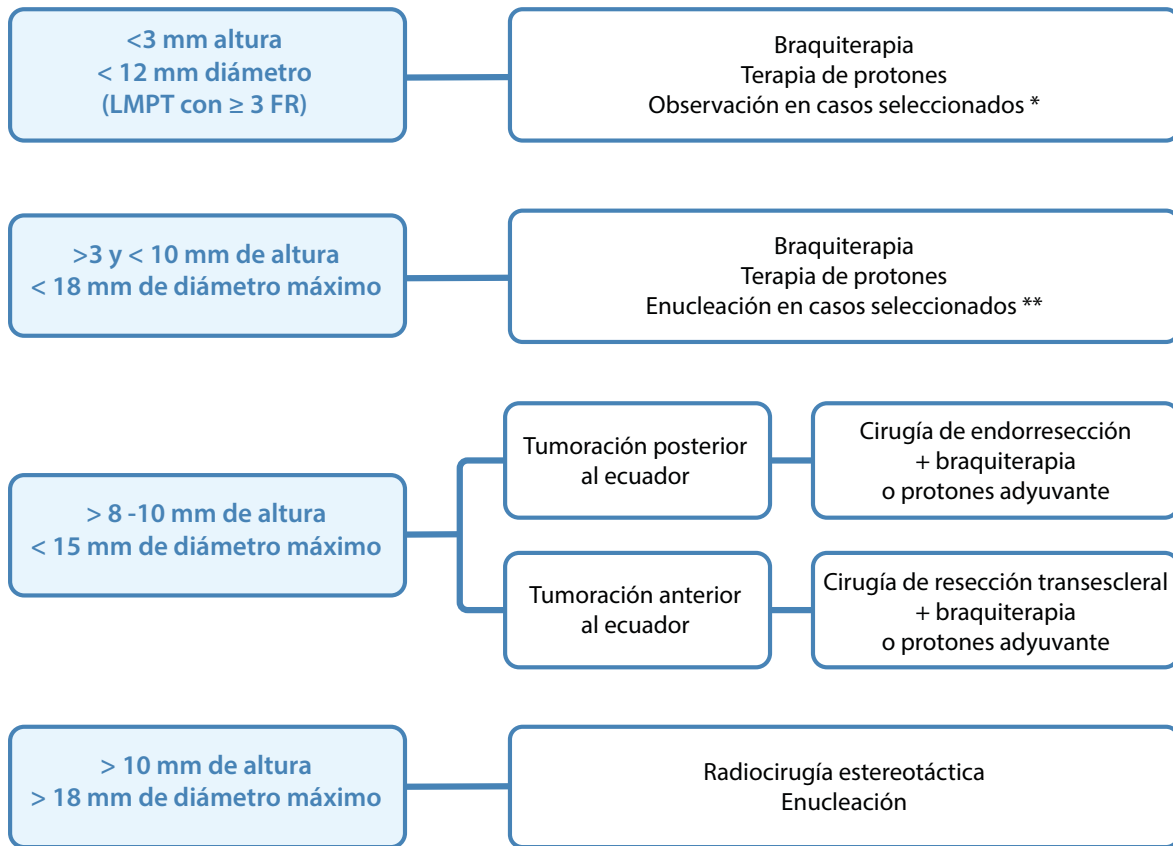
La indicación terapéutica del melanoma uveal primario toma como referencia principal el tamaño tumoral (algoritmo 2). Si bien, este aspecto es el más importante a la hora de seleccionar el tipo de tratamiento, no podemos obviar el consenso con el paciente y el acuerdo en comité oncológico.

Tabla 3. Aspectos a favor y en contra de la observación vs tratamiento precoz de las lesiones coroideas melanocíticas de pequeño tamaño

	✓ Ventajas	✗ Desventajas
Observación inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Evita el tratamiento de lesiones benignas • Reduce la yatrogenia • Retrasa la pérdida visual (especialmente en lesiones próximas a fovea y nervio óptico) 	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha demostrado que no se aumente el potencial metastásico
Tratamiento precoz	<ul style="list-style-type: none"> • Previene el crecimiento y teóricamente minimiza el riesgo de metástasis 	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha demostrado que disminuya el potencial metastásico • Aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento en lesiones benignas • Pérdida visual (especialmente en lesiones próximas a fovea y nervio óptico)



Algoritmo 1: Manejo inicial de las lesiones coroideas melanocíticas de pequeño tamaño.



Algoritmo 2: Esquema terapéutico general del melanoma uveal según el tamaño en el momento del diagnóstico inicial. LMPT: lesión melanocítica de pequeño tamaño. FR: Factores de riesgo. *Especialmente en aquellos tumores situados en mácula o cerca del nervio con implicación directa en una pérdida visual secundaria severa. Requerirán un seguimiento estrecho. ** Ojos con pérdida visual irreversible y/o dolor en contexto de glaucoma neovascular; deseo expreso del paciente.

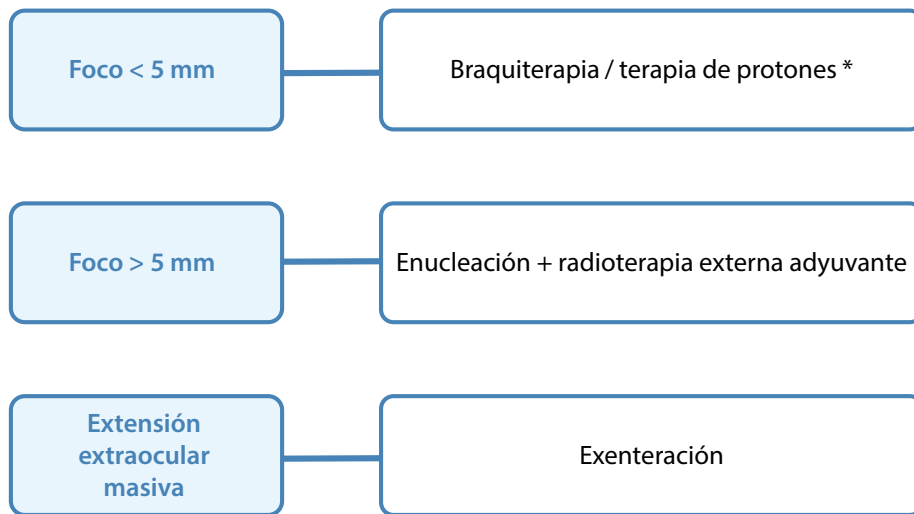
co con el resto de profesionales de la unidad. De esta forma cada procedimiento se debe individualizar según las características de la lesión, la agudeza visual inicial, el estado de salud general, las preferencias personales del paciente y los recursos disponibles (29).

Extensión extraescleral

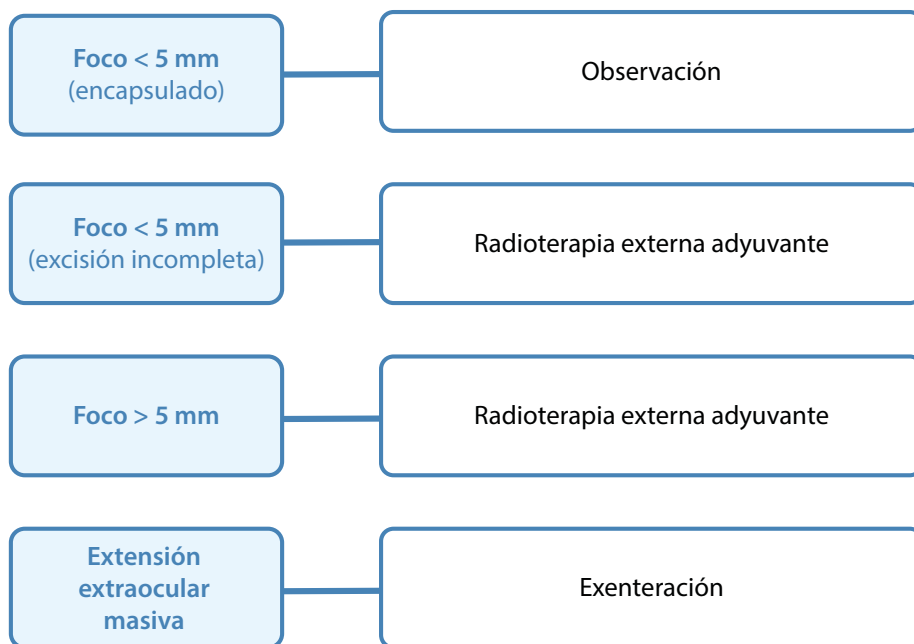
En la mayoría de ocasiones, para el control del tumor primario, no se precisan de tratamientos adicionales a los marcados en el algoritmo 2. Sin embargo, muy raramente se puede dar el caso de descubrir un foco de extensión extraescleral en el momento del diagnóstico del melanoma o después de la enucleación. En estos casos el pronóstico vital se complica desfavorablemente y la evidencia científica es reducida con unas recomendaciones inciertas acerca de cuál es la mejor actitud a adoptar (algoritmos 3 y 4)(30-32).

Recidiva del tumor primario

Se entiende por recidiva ocular a la reaparición de crecimiento tumoral después de un periodo de regresión adecuada de la enfermedad. Habitualmente se trata de recurrencias locales a nivel intraocular, aunque también pueden aparecer en forma de extensión extraescleral. Después de tratar el tumor primario con técnicas conservadoras se estima en <10% a los 5 años. Mientras que posteriormente a la enucleación se encuentra en <1%. En cualquier caso, la supervivencia empeora ya que el riesgo de metástasis aumenta de forma significativa. En esta situación, el manejo es controvertido sin existir una pauta de actuación predeterminada. La decisión terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta especialmente la extensión y la localización de la recidiva, así como el pronóstico visual (algoritmo 5)(33-35).



Algoritmo 3: Manejo terapéutico de la extensión extraescleral descubierta en el momento del diagnóstico del tumor primario. Los focos de extensión extraoculares pueden ser anteriores, de forma que serán diagnosticados en la exploración mediante lámpara de hendidura. Mientras que los posteriores se pueden detectar ecográficamente a partir >1,5 mm de diámetro. *Si el tamaño del tumor primario lo permite, según el Algoritmo 2.

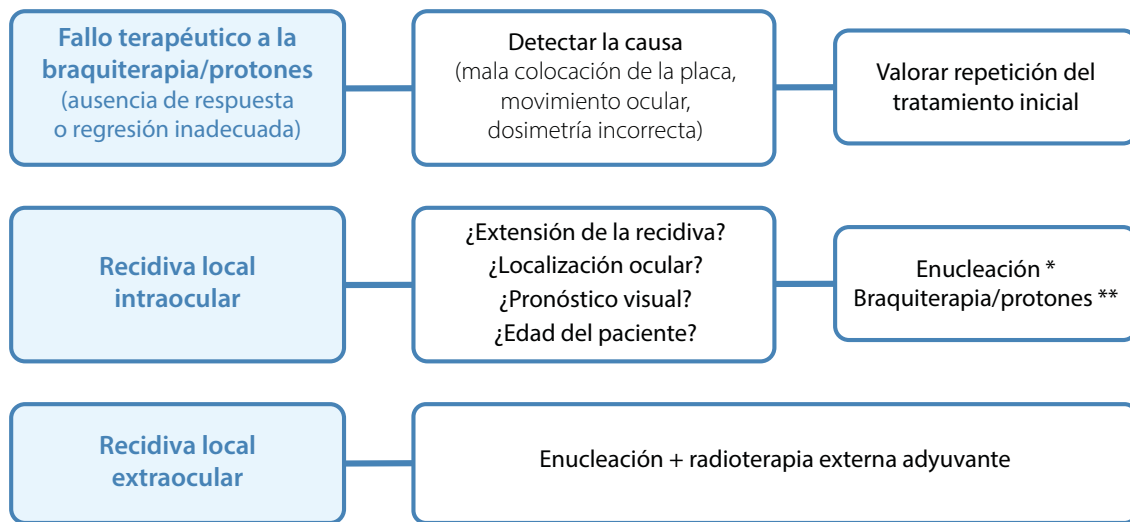


Algoritmo 4: Propuesta de manejo terapéutico para el descubrimiento de un foco de extensión extraescleral en el momento de la enucleación (confirmado por el análisis de anatomía patológica).

DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

No existe un consenso establecido acerca de si después del tratamiento del tumor primario se deben vigilar a todos los pacientes o solamente a aquellos con un riesgo aumentado. De hecho, ningún régimen de vigilancia de la enfermedad diseminada ha demostrado beneficio en términos de supervivencia (36). A pesar de ello, con la aparición de nuevos tratamientos sistémicos prometedores como adyuvantes en pacientes de alto riesgo para enfermedad metastásica o en caso de la enfermedad metastásica confirmada, el rastreo sistémico ha tomado actualmente un mayor protagonismo. Puesto que hasta el 50% de los casos acaban desarrollan-

minada ha demostrado beneficio en términos de supervivencia (36). A pesar de ello, con la aparición de nuevos tratamientos sistémicos prometedores como adyuvantes en pacientes de alto riesgo para enfermedad metastásica o en caso de la enfermedad metastásica confirmada, el rastreo sistémico ha tomado actualmente un mayor protagonismo. Puesto que hasta el 50% de los casos acaban desarrollan-



Algoritmo 5: Manejo de las recidivas y retratamientos.

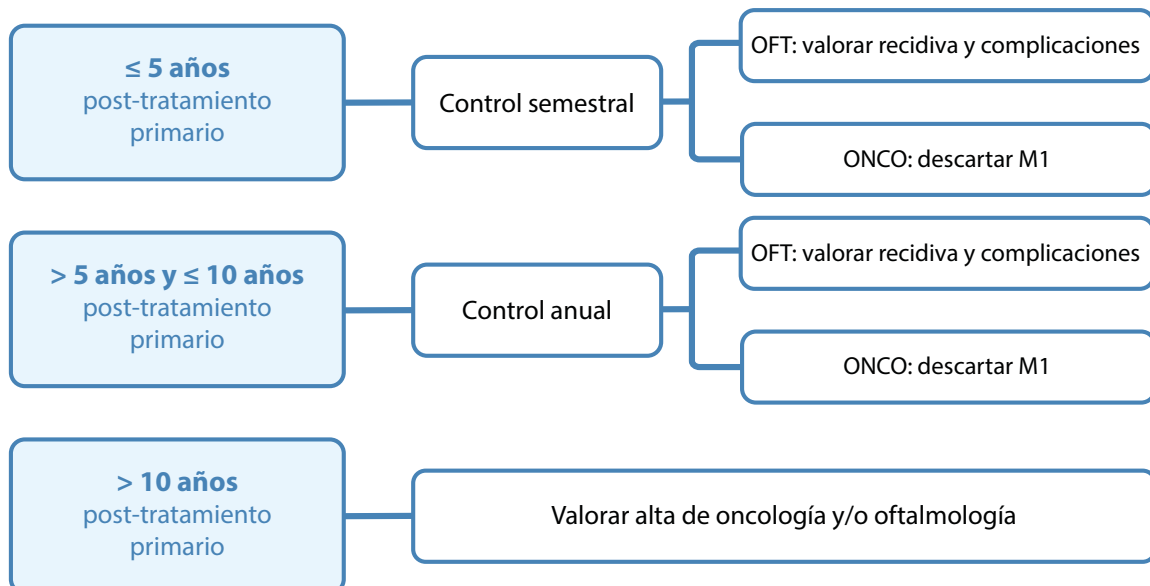
*Prioritario en edades jóvenes, pronóstico visual desfavorable, placa de difícil colocación o gran extensión.

**A considerar en caso de recidivas accesibles y con buen pronóstico visual.

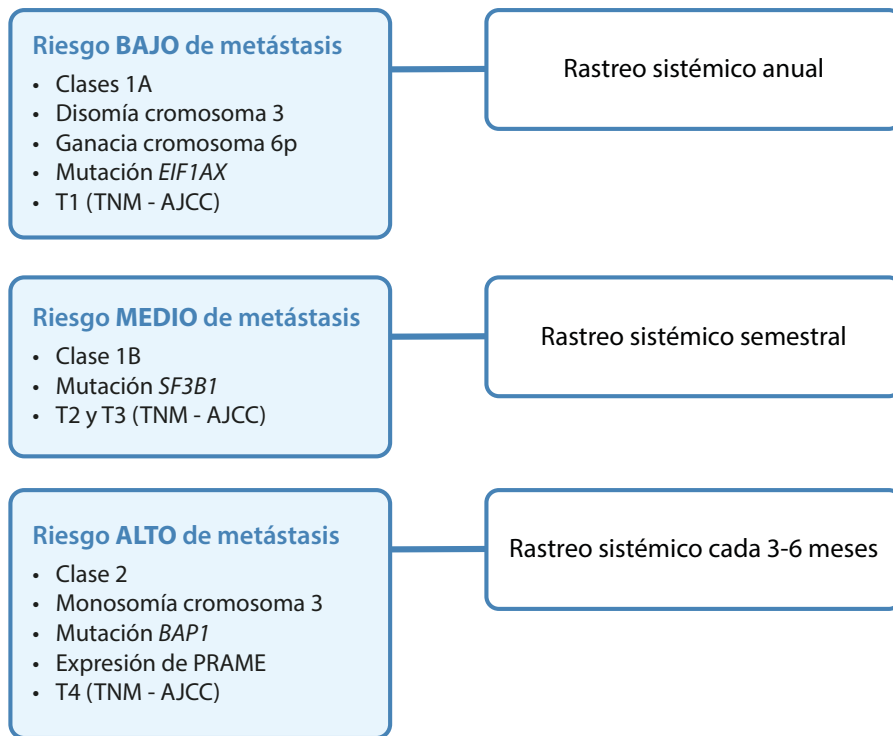
do metástasis a lo largo del seguimiento, generalmente se recomienda efectuar un estudio extensión con una frecuencia variable entre 6 y 12 meses con el objetivo de detectarlas en una fase precoz (29). El examen suele combinar la práctica de una prueba de imagen abdominal (habitualmente la ecografía) con una bioquímica de la función hepática y una radiografía de tórax (37). Se estima que la realización conjunta de estas pruebas de forma semestral detecta metástasis en alrededor del 95% de los pacientes asintomáticos (algoritmos 6 y 7)(38-40).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

El tratamiento sistémico de las metástasis del melanoma ocular mediante quimioterapia convencional o inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab) no ha demostrado resultados satisfactorios en términos de alargamiento de la supervivencia (41-46). Únicamente se ha aprobado durante el año 2022 el uso del tebentafusp en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal



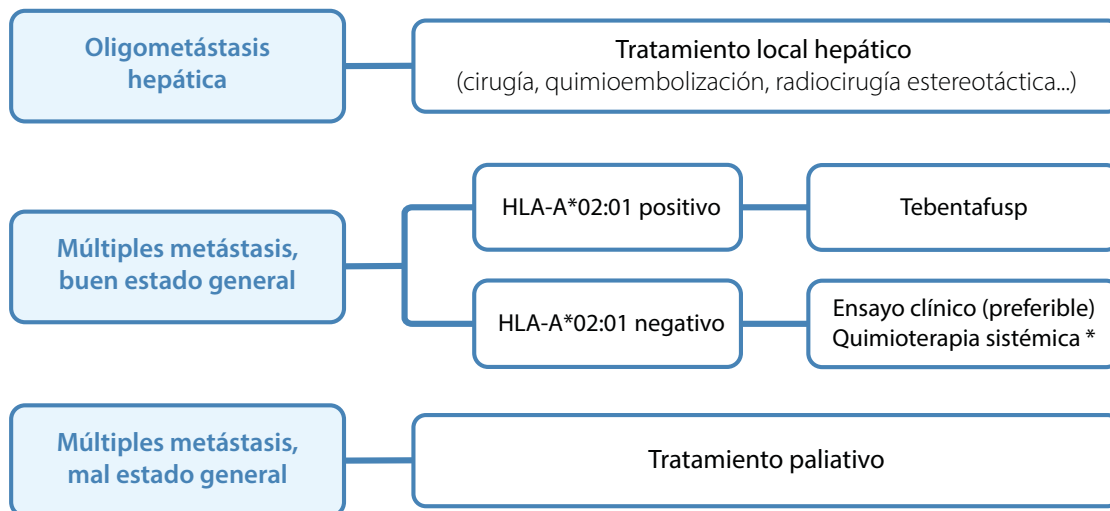
Algoritmo 6: Propuesta de seguimiento general de los pacientes tratados de melanoma uveal.



Algoritmo 7: Propuesta de rastreo sistémico personalizada según el riesgo de metástasis de cada paciente determinado por las características clínicas y moleculares del tumor primario.

metastásico en pacientes con antígeno leucocitario humano (HLA-A*02:01) positivo (47). Hasta la fecha, este reciente fármaco es el único que ha demostrado en los ensayos clínicos una prolongación de la supervivencia global en esta fase de la enfermedad (48-50). Por otra parte, la cirugía radical

y la ablación mediante radiofrecuencia, en sujetos con escasa enfermedad diseminada aptos para esta modalidad de tratamiento, han manifestado una prolongación de la supervivencia en estudios no aleatorios y sujetos a importantes sesgos de selección (51-55).



Algoritmo 8: Manejo del melanoma uveal metastásico. *Si no hay disponible ningún ensayo clínico o el paciente no cumple los criterios de inclusión se recomienda utilizar una o varias combinaciones de quimioterápicos sistémicos (inmunoterapia, agentes citotóxicos y terapias dirigidas).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Actualmente prevalece el concepto de minimizar el número de enucleaciones utilizando los tratamientos conservadores del globo ocular.
- La braquiterapia (con I-125 o Ru-106) es el tratamiento más utilizado en nuestro medio para el manejo del melanoma uveal primario.
- Las resecciones quirúrgicas (endorresección y resección transescleral) ofrecen un buen control de las tumora-ciones con gran altura y una base reducida, minimizando los efectos secundarios de la radiación (braquitera-pia/protones).
- Aparte del tamaño del tumor (altura y diámetro máximo) existen otros factores que influyen en la indicación terapéutica, tales como: posibilidad de visión y viabilidad ocular, estado de salud del paciente o disponibi-lidad del tratamiento.
- La radioterapia externa adyuvante es una buena alternativa a la exenteración en los casos de aparición de enfermedad focal extraescleral.
- Dada la ausencia de tratamientos eficaces de la enfermedad metastática del melanoma uveal se recomienda que, si es posible, el paciente participe en un ensayo clínico.
- El único fármaco que actualmente ha demostrado una mejora en la supervivencia global es el tebentafusp, del que solamente se pueden beneficiar aquellos pacientes con HLA-A*02:01.

BIBLIOGRAFÍA

- Shields C, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 989-998.
- Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: Past, present, and Future: The 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015; 122: 414-428.
- Appleton JP, Bridge P. Comparing plaque brachytherapy and proton therapy for choroidal melanoma: A review of the literature. *J Radiother Pract*. 2010; 9: 53-61.
- Trofimov A v., Aronow ME, Gragoudas ES, et al. A Systematic comparison of dose distributions delivered in 125I plaque brachytherapy and proton radiation therapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022.
- Caminal JM, Padrón-Pérez N, Arias L, et al. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye*. 2016; 30: 833-842.
- García-Arumi J, Leila M, Zapata MA, et al. Endoresec-tion technique with/without brachytherapy for manage-ment of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina*. 2015; 35: 628-637.
- Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumadell C, et al. Endore- section versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156: 334-342.
- Reichstein D, Karan K. Endoresection utilizing pars plana vitrectomy for benign and malignant intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019; 30: 151-158.
- Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2017; 6: 186-196.
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melano- ma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6: 24.
- Reichstein DA, Brock AL. Radiation therapy for uveal melanoma: A review of treatment methods available in 2021. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021; 32: 183-190.
- Maheshwari A, Finger PT. Laser treatment for choroidal melanoma: current concepts. *Surv Ophthalmol*. 2022.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS Randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS Report No. 28. *Arch Ophthal- mol*. 2006; 124: 1684-1693.
- Mahendraraj K, Lau CSM, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melano- ma: A population-based study of 7,516 patients from the surveillance, epidemiology, and end results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol*. 2016; 10: 2113-2119.
- Caminal JM, Ribes J, Clèries R, et al. Relative survival of patients with uveal melanoma managed in a single cen- ter. *Melanoma Res*. 2012; 22: 271-277.
- García-Álvarez C, Saornil MA, López-Lara F, et al. Epis- cleral brachytherapy for uveal melanoma: analysis of 136 cases. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14: 350-355.
- Cheveli N, Zuhour RJ, Messer JA, et al. Contemporary trends in management of uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy*. 2022; 14: 123-129.
- Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, Jacques R, Rundle PA, Ren- nie IG. Small Choroidal Melanocytic Lesions. Features Pre- dictive of Growth. *Ophthalmology*. 2006; 113(6): 1032-1039.
- Shields CL, Shields JA, Kiratli H, de Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal mel- anocytic lesions. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1351-1361.
- Shields CL, Dalvin LA, Yu MD, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma per millimeter increment in thickness using multimodal imaging in 2355 cases. *Re- tina*. 2019; 39: 1852-1860.
- Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. Choroi- dal nevus imaging features in 3,806 cases and risk factors for transformation into melanoma in 2,355 cases. *Retina*. 2019; 39: 1840-1851.
- Dalvin LA, Shields CL, Ancona-Lezama DA, et al. Combina- tion of multimodal imaging features predictive of cho- roidal nevus transformation into melanoma. *Br J Oph- thalmol*. 2019; 103: 1441-1447.
- Lane A, Egan K, Kim I, Gragoudas E. Mortality after diag- nosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128: 996-1000.

24. Vigués-Jorba L, Morwani R, Lorenzo D, et al. Survival in small choroidal melanocytic lesions with risk factors managed by initial observation until detection of tumour growth. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 49: 251-259.
25. Jouhi S, Jager MJ, de Geus SJR, et al. The small fatal choroidal melanoma study. A survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol*. 2019; 202: 100-108.
26. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye*. 2017; 31: 241-257.
27. Lorenzo D, Piulats JM, Ochoa M, et al. Clinical predictors of survival in metastatic uveal melanoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2019; 63: 197-209.
28. Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, Grossniklaus HE, Kivelä TT. Metastatic uveal melanoma: the final frontier. *Prog Retin Eye Res*. 2022; 90: 101041.
29. Swetter S, Thompson J, Albertini M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uveal Melanoma (Version 2.2022).; 2022. Accessed October 10, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf
30. Roelofs KA, Cohen VML, Sagoo MS, et al. Adjuvant external beam radiotherapy following enucleation of eyes with extraocular extension from uveal melanoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021; 3: S48-S53.
31. Bellmann C, Lumbroso-Le Rouic L, Levy C, et al. Uveal melanoma: management and outcome of patients with extraocular spread. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 569-574.
32. Apolo JAS, Conde I, Fernández D, et al. Identification of extraocular extension in uveal melanoma by ophthalmological ultrasound. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2022; 97: 70-76.
33. Seibel I, Cordini D, Rehak M, et al. Local recurrence after primary proton beam therapy in uveal melanoma: risk factors, retreatment approaches, and outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160: 628-636.
34. Sánchez-Taberner S, García-Alvarez C, Muñoz-Moreno MF, et al. Pattern of local recurrence after I-125 episcleral brachytherapy for uveal melanoma in a Spanish referral ocular oncology unit. *Am J Ophthalmol*. 2017; 180: 39-45.
35. Gallie BL, Simpson ER, Saakyan S, et al. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2016; 123: 86-91.
36. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152: 5-9.
37. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97: 159-163.
38. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Prause J, Kivelä T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer*. 1999; 85: 1151-1159.
39. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2438-2444.
40. Choudhary MM, Gupta A, Bena J, Emch T, Singh AD. Hepatic ultrasonography for surveillance in patients with uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134: 174-180.
41. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013; 2: 674-686.
42. Bedikian AY, Legha S, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: A review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995; 76: 1665-1670.
43. Agarwala SS, Eggermont AMM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer*. 2014; 120: 781-789.
44. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016; 15: 3344-3353.
45. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101: 38-44.
46. Piulats JM, De La Cruz-Merino L, Curiel García MT, et al. Phase II multicenter, single arm, open label study of nivolumab in combination with ipilimumab as first line in adult patients with metastatic uveal melanoma: GEM1402. *J Clin Oncol*. 2017;35: 9533.
47. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J of Med*. 2021; 385: 1196-1206.
48. Seth R, Messersmith H, Kaur ; Varinder, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 3947-3970.
49. Seth R, Messersmith H, Funchain P. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol*. 2022; 40: 2375-2377.
50. Reichstein D, Brock A, Lietman C, McKean M. Treatment of metastatic uveal melanoma in 2022: improved treatment regimens and improved prognosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022; 33: 585-590.
51. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004; 100: 122-129.
52. Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 1042-1046.
53. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42: 706-712.
54. Ben-Shabat I, Belgrano V, Ny L, Nilsson J, Lindnér P, Olofsson Bagge R. Long-term follow-up evaluation of 68 patients with uveal melanoma liver metastases treated with isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 1327-1334.
55. Ramos R, Cabré E, Vinyals A, et al. Orthotopic murine xenograft model of uveal melanoma with spontaneous liver metastasis. *Melanoma Res*. 2023; 33(1): 1-11.