

CAPÍTULO

5.1

Clasificación y epidemiología de los tumores de la retina y el epitelio pigmentario de la retina

Rafael Martínez-Costa Pérez, Romana García Gil, Anselmo Feliciano Sánchez

Para la descripción de los tumores de la retina, se ha utilizado la Clasificación de la OMS, es una clasificación topográfica e histológica, no ordenada por criterios de frecuencia sino de origen de capa retiniana yendo desde dentro hacia afuera. La revisión actual, cuarta edición es de 2018 (tabla 1)(1). Algunos tumores, se ven en otros capítulos por lo que no se trataran.

TUMORES DEL NEUROEPITELIO RETINIANO

Hamartoma astrocítico y astrocitoma*Definición y epidemiología. Factores de riesgo*

También denominados como glioma intraocular, facoma o astrocitoma retiniano adquirido (CIE-O 9400/3). De bajo grado de malignidad, se desarrolla a partir de la retina o de la papila. Se asocia a facomatosis, y especialmente Esclerosis Tuberosa (del 25 al 75% de estos pacientes los tienen) y Neurofibromatosis (más raro), apareciendo a partir del primer año, aunque pueden a cualquier edad (2). También ha sido descrita asociada a retinosis pigmentaria (3). Casos aislados son raros.(4).

Patología

Lesiones circunscritas con tres patrones (5):

- Un primer patrón que presenta fascículos de astrocitos fusiformes GFAP (Proteína ácida fibrilar glial) positivos con núcleos uniformes no pleomórficos. En el fondo de ojo se ven con aspecto algo donoso, traslúcido o grisáceo (6). Son el 70% de casos (7).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de los tumores de la retina y epitelio pigmentado

| Tumores del neuroepitelio retiniano | Tumores del epitelio pigmentado retiniano |
|-------------------------------------|--|
| Retinoblastoma | Adenocarcinoma del epitelio pigmentario |
| Retinocitoma | Adenoma del epitelio Pigmentario |
| Hamartoma astrocítico y astrocitoma | Hiperplasia reactiva |
| Gliosis retiniana nodular y masiva | Hamartomas simples y combinados |
| Hemangioblastoma | Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario |
| Hemangioma cavernoso | |
| Linfoma vitreoretiniano | |
| Infiltración leucémica | |
| Tumores secundarios | |

- Un segundo patrón (55%) de células grandes con citoplasmas eosinófilo y núcleos redondeados con nucleolos llamativos. Este subtipo, se denomina astrocitoma de células gigantes y suele asociar necrosis y calcificación, son sobreelevados de imagen en granos de uva (6).

- Hay descrito un tercer patrón (9%)(7). denominado transicional, con características de ambos (8,9).

No suelen crecer y no muestran muchas mitosis, aunque hay casos agresivos (10).

Clínica

Se presentan como lesiones pequeñas, extrafoveolares, blanco amarillentas y cerca de arcadas.

Raras en periferia y en vecindad del nervio óptico, no invaden vitreo, si bien, excepcionalmente lo hacen (10). Pueden coexistir los tres tipos en el mismo paciente, únicos o múltiples (6). Cuando se asocian a esclerosis tuberosa, son bilaterales en la mitad de los casos y múltiples en el 40% (11,12). Su imagen en la OCT, también se ha estudiado (6,13).

El curso es benigno, aunque pueden producir desprendimiento de retina e incluso glaucoma neovascular (fig. 1)(14).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El fondo de ojo es característico y más si conocemos la enfermedad de base.

La autofluorescencia los muestra como hiperfluorescentes, si tienen calcificaciones (15).

La angiografía fluoresceínica (AGF) revela una red de pequeños vasos en la fase venosa con tinción tardía débil. La ecografía detecta calcificaciones mostrando placa calcificada similar a la de los retinoblastomas u osteomas de coroides (16).

La OCT, muestra, en el tipo 1, una tumoración en cúpula o en meseta muy reflectiva que se encuentra sobre la capa de fibras nerviosas o por encima de ella causando cierta desestructuración de la retina (7,17). En los tipos 2 y 3, se afecta además la retina externa o toda la retina respectivamente. En todos los casos se asocia sombra posterior (6,12).

El tipo 2 son lesiones sobreelevadas con zonas ópticamente vacías en su interior que representan

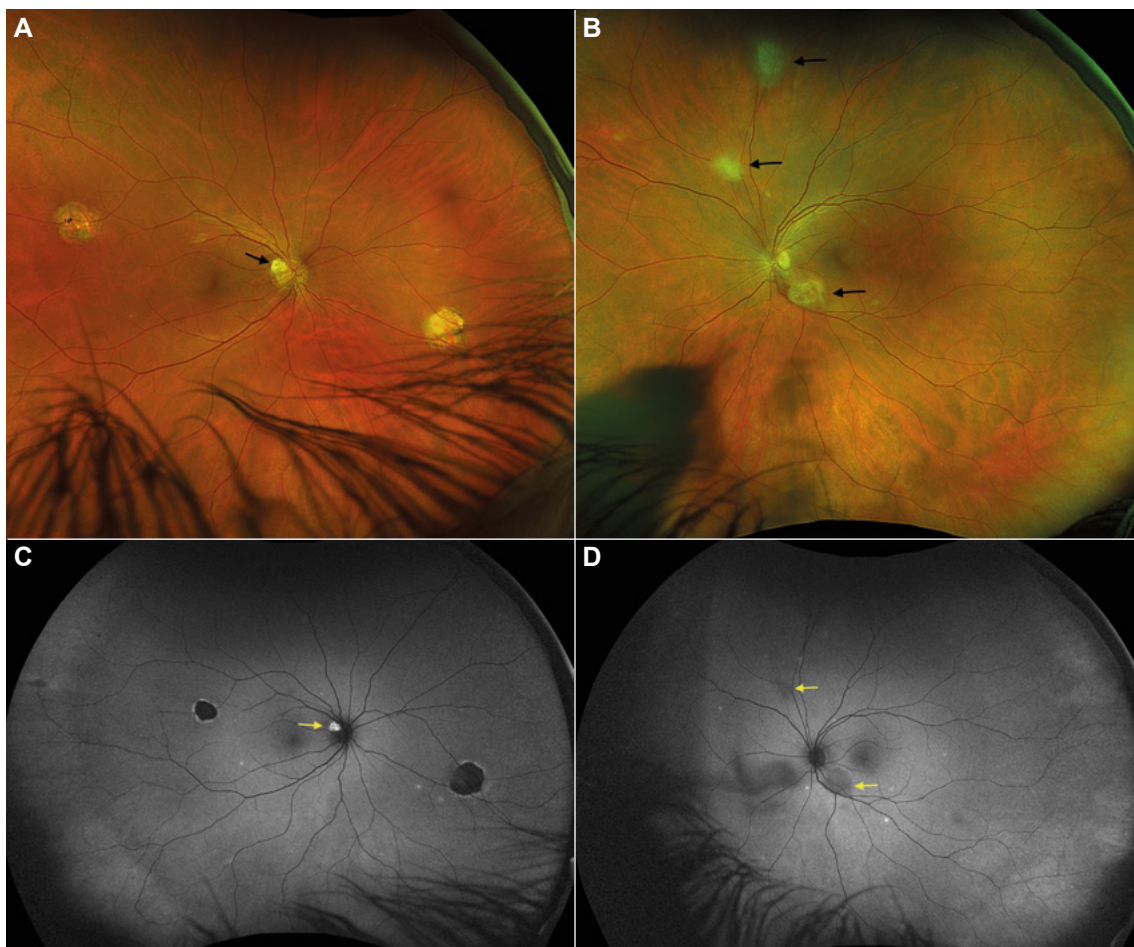


Fig. 1: Hamartoma astrocítico-Astrocitoma retiniano. Paciente con Esclerosis tuberosa que presenta múltiples astrocitomas bilaterales con distinto patrón. **A.** Retinografía OD: lesión sobreelevada papilar en forma de mora (flecha negra). **B.** Retinografía OI: múltiples lesiones sobreelevadas de aspecto translúcido y algodonoso (flechas negras). **C.** Autofluorescencia OD: lesión hiperautofluorescente a nivel papilar, como consecuencia de la calcificación de la lesión (flecha amarilla), además de dos parches de atrofia retiniana hipofluorescentes y pequeñas lesiones dispersas hiperautofluorescentes. **D.** Autofluorescencia OI: se aprecia la leve hipofluorescencia de estas lesiones (flechas amarillas), acompañados de pequeñas lesiones dispersas hiperautofluorescentes, que corresponden a pequeños astrocitomas.

las calcificaciones con el aspecto muriforme o en granos de uva o tapioca ya referido (6).

Debemos considerar en el diagnóstico diferencial, las proliferaciones astrocíticas reactivas de la retina, el retinoblastoma (en los pacientes pediátricos), el melanoma amelanótico y las metástasis de tumor primario.

Tratamiento y seguimiento

No requieren tratamiento. Los agresivos pueden tratarse con crioterapia, laser e incluso radioterapia. En algún caso, con terapia fotodinámica (18-20).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

Hamartoma, astrocítico y astrocitoma

- Benignos raras formas graves.
- Tres tipos clínicos e histológicos.
- Blanquecinos, amarillentos o traslúcidos.
- Generalmente no tratamiento.
- Asociados a esclerosis tuberosa.
- Pueden tener calcificaciones.
- Únicos o múltiples.
- Terapia fotodinámica, láser, crio.

Glios retiniana nodular masiva, tumor vasoproliferativo

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Son un grupo de lesiones con proliferaciones gliales no neoplásicas que rodean a los vasos de la retina, pudiendo a veces adoptar aspecto nodular (21,22).

La lesión más característica, es el tumor vasoproliferativo, en pacientes adultos de mediana edad, descrito y estudiado hasta entonces como angiomas periféricos retinianos adquiridos (23). Término inexacto, ya que la proliferación vascular no es su característica predominante, por eso se propuso llamarlo: tumor astrocítico reactivo retiniano (24).

Son tumores benignos, idiopáticos o secundarios a otras patologías (uveítis, neurofibromatosis, retinopatía del prematuro, crioterapia, infecciones, retinosquias ligada al sexo etc) y además de la proliferación puede aparecer exudación (16,25).

Patología

Hay pocos estudios histológicos y los que existen, casi siempre están enmascarados por los tratamientos realizados antes de la enucleación. Están formados por astrocitos de bajo índice de replicación sin evidencias ni genéticas ni histoquímicas de neoplasia. Tienen pocos vasos. El exudado subretiniano proteináceo y con colesterol, que producen, causa

metaplasia fibrosa y ósea del epitelio pigmentado de la retina, responsable del daño retiniano (24).

Clínica

Adultos de mediana edad, y localizados en periferia pre-ecuatorial temporal inferior, pueden producir: miodesopsias, metamorfopsias, y/o pérdida de visión o ser asintomáticos (16,22,23). La lesión es única, de color amarillento o asalmonado, puede tener vasos nutricios. Es muy característica la abundante exudación subretiniana (1,16).

Las formas secundarias a enfermedad previa, son bilaterales y múltiples y pueden verse en cualquier parte de la retina (fig. 2)(6,22).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El fondo de ojo es evocador. La AGF muestra un relleno rápido, pero no tan intenso como en el angioblastoma ni tampoco con su morfología de vaso aferente y eferente.

La ecografía demuestra una lesión habitualmente nodular y hiperecogénica (16).

Tratamiento y seguimiento

Debe tranquilizarse al paciente por su benignidad. No hay acuerdo sobre el tratamiento más eficaz (25,26).

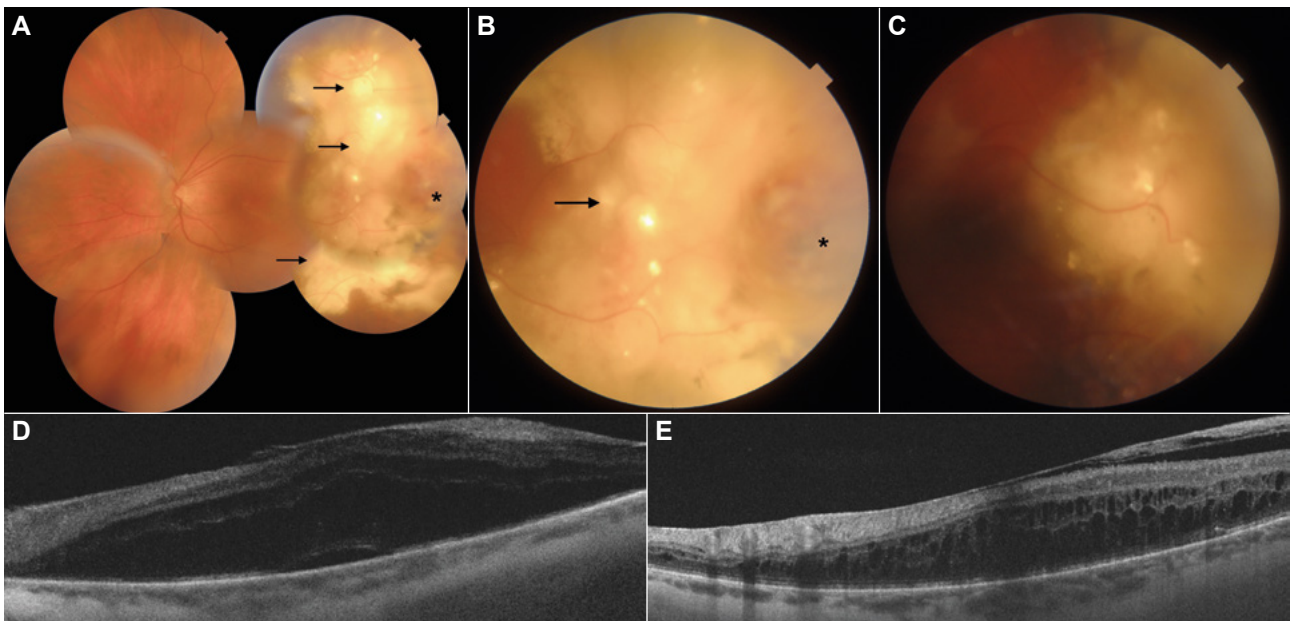


Fig. 2: Tumor Vasoproliferativo. **A.** Retinografía mosaico: lesión sobrelevada anaranjada temporal (asterisco), rodeada de importante componente exudativo (flechas). **B.** Retinografía pre Braquiterapia: lesión sobrelevada anaranjada temporal (asterisco), componente exudativo (flechas). **C.** Retinografía post Braquiterapia: reducción de la exudación perilesional. **D.** OCT pre Braquiterapia: gran aumento del grosor retiniano, con fluido intrarretiniano y desprendimiento del neuroepitelio. **E.** OCT post Braquiterapia: disminución del grosor retiniano y desaparición del desprendimiento del neuroepitelio tras 1 mes del tratamiento.

Los pacientes asintomáticos no se tratan, en caso de presentar hemorragia o exudación la crioterapia puede ser efectiva. Si son pequeños, fotocoagulación láser. La vitrectomía sirve, combinán-

dola con láser o crioterapia (27). La braquiterapia y la radiocirugía, también se emplean (25,26,28). La terapia fotodinámica se ha usado en casos aislados (23,29).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

Gliosis retiniana y tumor vasoproliferativo

- Asintomáticos muchos.
- Idiopáticos o secundarios.
- Pocos vasos, pero hemorragia y exudación.
- Seguimiento si no tratamiento.
- Riesgo visual por exudación.
- Adultos y temporal inferior.
- Únicos o múltiples (formas secundarias).
- Crio, laser, vitrectomía, radioterapia, PDT.

Tumores secundarios

Las metástasis retinianas son muy raras y generalmente se cree que son el inicio de las metástasis en el vítreo. Se pueden confundir con retinitis y hay casos raros de vasculitis oclusiva y trombosis venosa (16). Es característica en ellas la bilateralidad (30).

Las series publicadas son muy escasas y se han descrito secundarias a melanomas cutáneos, cáncer de mama, esófago y pulmón (31,32).

TUMORES DEL EPITELIO PIGMENTARIO RETINIANO

Adenocarcinoma y adenoma del epitelio pigmentario

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Aunque en algunas publicaciones se diferencian ambos tumores (1), sólo se distinguen por criterios histológicos, por ello habitualmente se consideran conjuntamente (16,33,34).

El adenocarcinoma, es maligno, derivado de células del epitelio pigmentado de la retina (epitelioma maligno del epitelio pigmentado). Se ven en adultos, con predilección en mujeres, poco frecuentes y normalmente solitarios, difíciles de diferenciar del melanoma de coroides. Puede aparecer espontáneamente, o sobre lesiones retinianas previas (traumatismo, DMAE, hipertrofias del epitelio pigmentado, melanocitomas...)(34-36).

Patología

Proliferaciones de células del epitelio pigmentado en cordones o túbulos (patrón túbulo-acinar), algunas tienen células poco diferenciadas y otras bien diferenciadas siendo este uno de los criterios diferenciales entre adenoma y adenocarcinoma. Tampoco muestran excesivo número de mitosis. Invaden la retina y la coroides (16,33,34).

Clínica

Unilaterales, solitarios, bien delimitados localizadas en la retina preecuatorial, fuertemente hiperpigmentados de bordes abruptos y en los que a veces pueden observarse vasos nutricios. Pueden asociar desprendimiento exudativo de la retina o solo exudación, especialmente los adenocarcinomas, siendo esta última una característica importante. No tienen pigmento naranja (30,36).

Son asintomáticos, o según localización dan pérdida de visión, miodesopsias, y metamorfopsias (por exudación, edema macular o membrana epirretiniana) (33).

También se ven en panuveítis crónica (35).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Por el fondo de ojo, hiperpigmentación, exudación, ausencia de pigmento naranja y vasos nutricios (16). La AGF muestra hiperfluorescencia temprana e hipofluorescencia tardía, ausencia de doble circulación y no visualización de los vasos coroides a través del tumor (36).

La ecografía es importante, con imagen de bordes abruptos que se ha comparado a un sombrero de derby (36). Es típica la elevada sonolucencia intratumoral y solidez acústica del tumor (33,36), similar a la que se ve en los melanomas cuando responden a la radioterapia.

La transiluminación es indistinguible del melanoma de coroides, así como la RM.

Es importante la ecografía, la AGF y la punción biopsia con aguja fina si es posible.

No metastatizan y su propagación suele ser por infiltración local, pero rara vez salen del globo (33,37).

Tratamiento y seguimiento

El seguimiento es el tratamiento más efectivo en la mayoría de los casos (34). Es la exudación la que indica tratamiento por edema macular o membrana epirretiniana.

La radioterapia tiene efecto solo en casos aislados (38).

La resección local, teóricamente es más problemática por la infiltración retiniana de estos tumores, se ha realizado con éxito en algunos casos, sea por vía transescleral o intraocular (33,34).

La enucleación está indicada cuando son grandes y se asocian a desprendimiento exudativo (33,34).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

Adenoma y adenocarcinoma del EPR

- Hiperpigmentados, solitarios, unilaterales.
- Exudación y vasos nutricios.
- No metastatiza.
- Seguimiento si no complicaciones.
- Pueden darse sobre lesiones previas (HCEP).
- Ecografía y AGF son importantes.
- Difícil diferenciar de melanoma.
- Eucleación.

Hiperplasia reactiva del epitelio pigmentario

Proliferación de células del epitelio pigmentado primaria o reactiva. Puede ocurrir a cualquier edad y en cualquier localización de la retina (1).

Cuando es secundaria, lo es a anomalías congénitas, inflamaciones, enfermedades degenerativas, intoxicaciones, radiación, desprendimiento de retina crónico, hemorragia subretiniana, traumatismos... (39-41).

Lesiones difusas, sésiles o nodulares. Puede plantearse el diagnóstico diferencial con el melanoma en algún caso pero no se asocian a desprendimiento de retina exudativo, no presentan atenuación acústica y tienen hipofluorescencia en el angiograma en fases iniciales e hiperreflectividad en la OCT (16).

Su tratamiento es la observación.

Hamartoma simple del epitelio pigmentario de la retina

Se presenta como un nódulo solitario que puede protruir en la cavidad vítrea y que no suele ser mayor de un milímetro y hasta 2,5 mm de espesor. Suele estar localizado en el área macular. Es similar a la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado y sus características clínicas, diagnósticas y complicaciones, raras se describen en revisiones, pequeñas series y casos aislados en la literatura (42,43).

No se conoce su histología dada su benignidad, se supone formado por células hipertróficas del epitelio pigmentado que dan una imagen característica en la OCT con hiperreflectividad anterior y vacío óptico posterior a la lesión (44).

No tiene tratamiento y su la mejor actitud es la observación.

Hamartoma combinado del epitelio pigmentario de la retina

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Afectan al epitelio pigmentado y a células de la retina conjuntamente.

Unilateral y de localización yuxta-papilar, raro en otras localizaciones. Se suponen congénitos no hereditarios y de causa desconocida (41).

Asociados excepcionalmente a Neurofibromatosis, pudiendo en estos casos ser bilaterales (síndrome del carcinoma basocelular nevoide -Gorlin- y síndrome branquio-óculo-facial)(16,41,45). En la neurofibromatosis, pueden coexistir con astrocitos de la retina (46).

Patología

Formados por tejido glial desorganizado mezclado con vasos y células del epitelio pigmentado que proliferan dando túbulos y cordones. Suelen tener membrana glial en superficie (1,16).

Clínica

Masa grisácea con vasos en superficie y muchas veces rectificación del trayecto de los vasos vecinos por la tracción que producen las proliferaciones gliales. Es raro, pero en la periferia pueden aparecer membranas neovasculares por isquemia. El tamaño es entre uno y diez milímetros (fig. 3)(16).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Ante una leucocoria, estrabismo o ambliopía en un niño en edad escolar.

El fondo de ojo y la OCT con imagen de tejido retiniano «en dientes de sierra» son característicos (41).

Tratamiento y seguimiento

Se puede extirpar quirúrgicamente la proliferación glial y relajar la tracción, pero su resultado es pobre (16,41).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

Hamartoma combinado del EPR

- Unilaterales Peri papilares.
- Tracción, vasos anómalos color grisáceo.
- Neovascularización periférica a veces.
- Bilateral sospechar Neurofibromatosis.
- OCT imagen dientes de sierra.
- No tiene tratamiento.

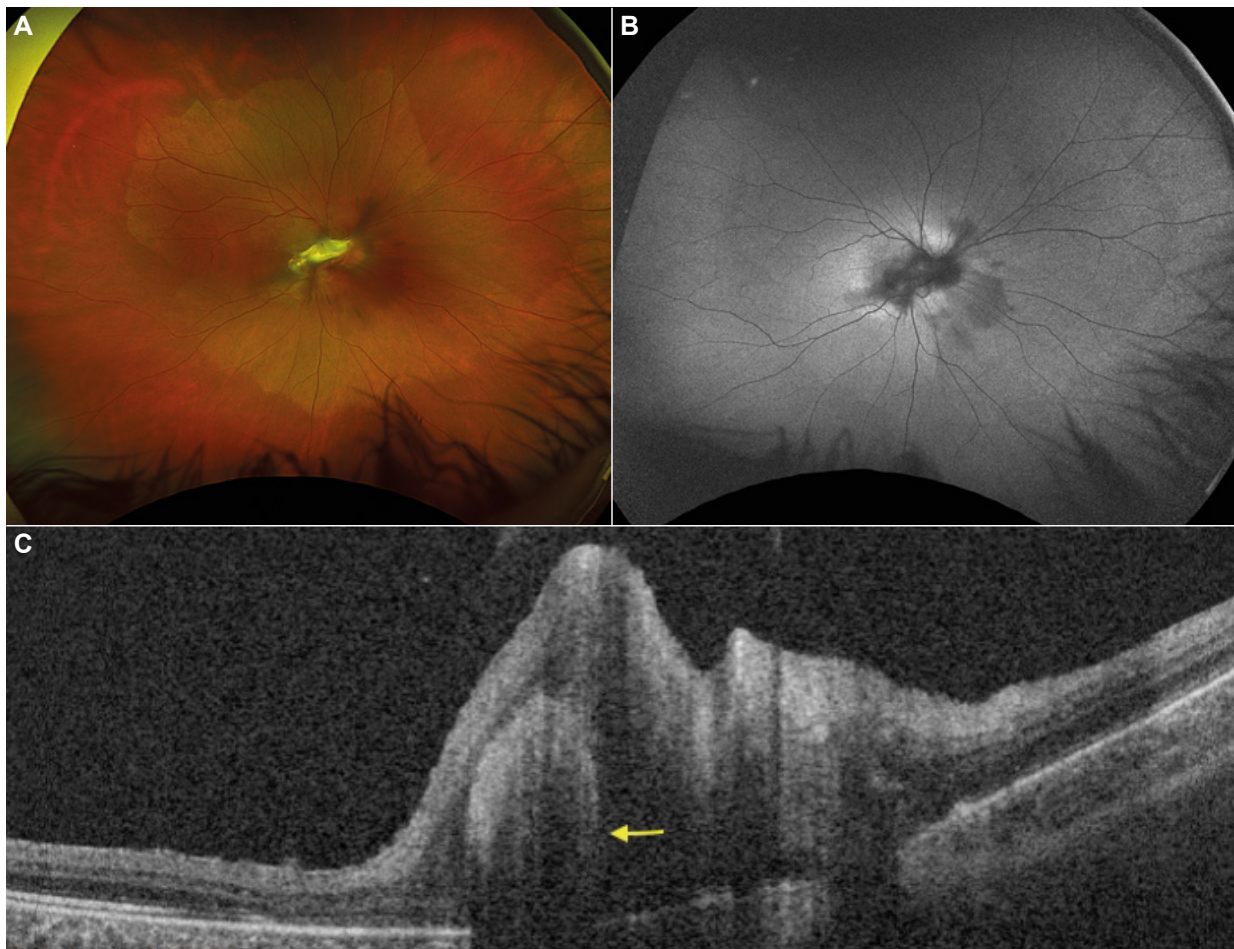


Fig. 3: Hamartoma Combinado de la retina y epitelio pigmentado de la retina. **A.** Retinografía: lesión peripapilar temporal sobre elevada con vasos tortuosos y membrana epirretiniana; **B.** Autofluorescencia: tumoración hipoautofluorescente a nivel del nervio óptico; **C.** OCT: distorsión de la arquitectura retiniana dentro de los límites de la lesión, pliegue retiniano (flecha amarilla).

Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Son lesiones hiperpigmentadas solitarias o múltiples. Se cree que son congénitas. Mas frecuente en mujeres. No tienen trascendencia, aunque algunos pueden asociarse a poliposis cólica y neoplasias de colon. No suelen malignizarse (16). Algunos autores incluyen aquí, la pigmentación en «huellas de oso» como una forma de hipertrofia múltiple.

Patología

Presentan atrofia de los fotorreceptores, e hipertrofia de las células del epitelio pigmentado con

abundantes melanosomas esféricos en su interior (en las células normales del EP, son elípticos) (41). En las manchas en huella de oso, los melanosomas mantienen morfología elíptica (1).

Clínica

Son lesiones redondeadas, hiperpigmentadas, en la periferia media, aunque en un 2% pueden encontrarse en el área macular (16).

No todas son hiperpigmentadas, pudiendo mostrar zonas redondeadas de hipopigmentación en su interior y a veces halo alrededor. Hay un 12% de hipo pigmentados. Pueden experimentar crecimiento a lo largo de los años (16). Es raro que malignicen a adenocarcinoma del epitelio pigmentado (fig. 4)(33).

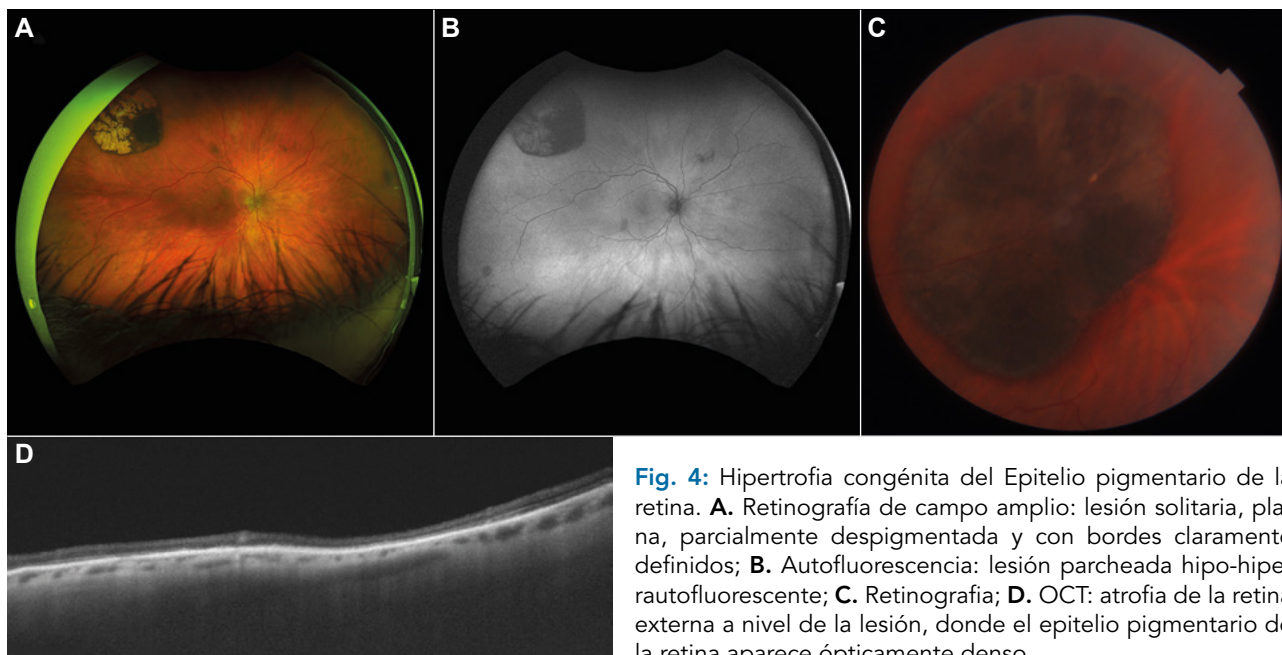


Fig. 4: Hipertrofia congénita del Epitelio pigmentario de la retina. **A.** Retinografía de campo amplio: lesión solitaria, plana, parcialmente despigmentada y con bordes claramente definidos; **B.** Autofluorescencia: lesión parcheada hipo-hiperautofluorescente; **C.** Retinografía; **D.** OCT: atrofia de la retina externa a nivel de la lesión, donde el epitelio pigmentario de la retina aparece ópticamente denso.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El fondo de ojo es típico. En la AGF y el verde de Indocianina dan efecto pantalla, la autofluorescencia, presenta una imagen negra sin pigmento naranja, la OCT da una discreta hiperreflectividad de la lesión con efecto sombra atenuado posterior. Por último, la ecografía no detecta estas lesiones. El campo visual puede

evidenciar desde un defecto relativo a un escotoma absoluto (16).

Tratamiento y seguimiento

No requieren tratamiento, solo si hubiera exudación o fluido subretiniano, se puede hacer laser o crioterapia (16).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

Hipertrofia Congénita del EPR

- Únicas o múltiples.
- Asociación enfermedades del colon.
- Pueden crecer algo.
- Asintomáticas, hallazgo casual.
- Más frecuente en mujeres.
- Solo tratamiento si complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. HE G, C E, T K. WHO classification of tumours of the eye [Internet]. [cited 2022 Jul 9]. 223 p. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Eye-2018>
2. Pfirmann P, Combe C, Rigotherier C. Sclérose tubéreuse de Bourneville : mise au point. Rev Médecine Interne. 2021; 42: 714-21.
3. Loukianou E, Kisma N, Pal B. Evolution of an astrocytic hamartoma of the optic nerve head in a patient with retinitis pigmentosa - Photographic documentation over 2 years of follow-up. Case Rep Ophthalmol. 2011; 2: 45-9.
4. Ulbright TM, Fulling KH, Helveston EM. Astrocytic tumors of the retina. Differentiation of sporadic tumors from phakomatosis-associated tumors. Arch Pathol Lab Med. 1984; 108: 160-3.
5. Pusateri A, Margo CE. Intraocular astrocytoma and its differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138: 1250-4.
6. Sauvan L, Sampo M, Stolowy N, Matonti F, Hoffart L. Hamartomes astrocytaires rétinien. J Fr Ophtalmol. 2017; 40: 442-3.

7. Rowley SA. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 420-3.
8. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 420.
9. Radhakrishnan DM, Jose A, Kumar N, Warriar AR, Shree R. Retinal astrocytic hamartoma-ophthalmologic marker of tuberous sclerosis. *QJM Int J Med.* 2019; 112: 451-2.
10. Cohen VML, Shields CL, Furuta M, Shields JA. Vitreous seeding from retinal astrocytoma in three cases. *Retina Phila Pa.* 2008; 28: 884-8.
11. Aronow ME, Nakagawa JA, Gupta A, Traboulsi EI, Singh AD. Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings. *Ophthalmology.* 2012; 119: 1917-23.
12. Zhang C, Xu K, Long Q, et al. Clinical features and optical coherence tomography findings of retinal astrocytic hamartomas in Chinese patients with tuberous sclerosis complex. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258: 887-92.
13. Shields CL, Benevides R, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomography of retinal astrocytic hamartoma in 15 cases. *Ophthalmology.* 2006; 113: 1553-7.
14. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in four patients with tuberous sclerosis complex. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102: 139-47; discussion 147-148.
15. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours: *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24: 222-32.
16. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: an atlas and textbook.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
17. Zhang C, Xu K, Long Q, et al. Clinical features and optical coherence tomography findings of retinal astrocytic hamartomas in chinese patients with tuberous sclerosis complex. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258: 887-92.
18. Eskelin S, Tommila P, Palosaari T, Kivelä T. Photodynamic therapy with verteporfin to induce regression of aggressive retinal astrocytomas. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2008; 86: 794-9.
19. Tuncer S, Cebeci Z. Dramatic regression of presumed acquired retinal astrocytoma with photodynamic therapy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014; 21: 283-6.
20. House RJ, Mashayekhi A, Shields JA, Shields CL. Total regression of acquired retinal astrocytoma using photodynamic therapy. *Retin Cases Brief Rep.* 2016; 10: 41-3.
21. Winiewicz A, Urbaniak-Wasik S, Urbaniak A, et al. Review on retinal gliosis illustrated with a series of massive glioses and focal nodular gliosis cases in regard to potential pitfalls of ocular reactive tumor-like lesions of this type. *Folia Med (Plovdiv).* 2018; 60: 30-8.
22. Jakobiec FA, Thanos A, Stagner AM, Grossniklaus HE, Proia AD. So-called massive retinal gliosis: A critical review and reappraisal. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61: 339-56.
23. Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1995; 113: 615-23.
24. Poole Perry LJ, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. Reactive retinal astrocytic tumors (so-called vasoproliferative tumors): histopathologic, immunohistochemical, and genetic studies of four cases. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155: 593-608.e1.
25. İpek ŞC, Tunç M, Oysul K, Yaman A, Saatci AO. CyberKnife Stereotactic Radiotherapy in Secondary Vasoproliferative Tumor of the Retina. *Case Rep Ophthalmol.* 2021; 12: 264-9.
26. Case MJ, Lentz C, Duffy EW, Magrath GN, Cooper SL. Large Vasoproliferative retinal tumor refractory to cryotherapy treated with salvage I-125 plaque radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2022; 7: 100972.
27. Zhang W, Qiang Z, Song H, et al. Management of vasoproliferative tumors of the retina with macular complications by pars plana vitrectomy combined with episcleral cryotherapy. *J Ophthalmol.* 2021; 2021: 1-8.
28. Brockmann C, Rehak M, Heufelder J, et al. Predictors of treatment response of vasoproliferative retinal tumors to ruthenium-106 brachytherapy. *Retina.* 2016; 36: 2384-90.
29. Onishi AC, Jampol LM, Fawzi AA. Optic nerve head reactive retinal astrocytic tumor treated with photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 19: 100827.
30. Piria R, Rommel F, Zimbelmann M, et al. Retinale tumoren im erwachsenenalter – Teil 2: Nichtvaskuläre tumoren der retina und des retinalen pigmentepithels. *Ophthalmol.* 2021; 118: 1153-60.
31. Shields CL, McMahon JF, Atalay HT, Hasanreisoglu M, Shields JA. Retinal metastasis from systemic cancer in 8 cases. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132: 1303-8.
32. Marks S, Woods B, Higgins M, Connell P. Small cell lung cancer recurring in the retina. *Oxf Med Case Rep.* 2022; 2022: omac038.
33. Sreenivasan J, Rishi P, Das K, Krishnakumar S, Biswas J. Retinal pigment epithelium adenoma and adenocarcinoma: A review. *Ocul Oncol Pathol.* 2021; 7: 121-32.
34. Williams BK, Di Nicola M, Acaba-Berocal LA, et al. Adenoma and adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium: A review of 51 consecutive patients. *Ophthalmol Retina.* 2020; 4: 829-39.
35. Finger PT, McCormick SA, Davidian M, Walsh JB. Adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium: a diagnostic and therapeutic challenge. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1996; 234 Suppl 1: S22-27.
36. Shields JA, Shields CL, Gündüz K, Eagle RC. Neoplasms of the retinal pigment epithelium: the 1998 Albert Ruedemann, Sr, memorial lecture, Part 2. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1999; 117: 601-8.
37. Williams BK, Di Nicola M, Lucio-Alvarez JA, Lally DR, Shields CL. Choroidal melanoma simulating adenoma of the retinal pigment epithelium arising at the site of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Ocul Oncol Pathol.* 2020; 6: 39-43.
38. Naseripour M, Sedaghat A, Abdolalizadeh P, Azizi E. Treatment outcome of acquired retinal pigment epithelial tumors with ruthenium-106 plaque radiotherapy: experience on two cases. *J Curr Ophthalmol.* 2020; 32: 297-301.
39. Frayer WC. Reactivity of the retinal pigment epithelium: an experimental and histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1966; 64: 586-643.
40. Heegaard S, Larsen JN, Fledelius HC, Prause JU. Neoplasia versus hyperplasia of the retinal pigment epithelium. A comparison of two cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79: 626-33.
41. Shields JA, Shields CL. Tumors and related lesions of the pigmented epithelium. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa.* 2017; 6: 215-23.

42. Stavrakas P, Vachtsevanos A, Karakosta E, Kozeis N, Triantafylla M, Tranos P. Full-thickness macular hole associated with congenital simple hamartoma of retinal pigment epithelium (CSHRPE). *Int Ophthalmol*. 2018; 38: 2179-82.
43. Tripathy K, Bandyopadhyay G, Basu K, Vatwani KK, Shekhar H. Congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium with depigmentation at the margin in an Indian female. *GMS Ophthalmol Cases*. 2019; 9: Doc23.
44. Shukla D, Ambatkar S, Jethani J, Kim R. Optical coherence tomography in presumed congenital simple hamartoma of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 945-7.
45. Firestone BK, Arias JD, Shields CL, Shields JA. Bilateral combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium as the presenting feature of neurofibromatosis type 2 (Wishart type). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 28]; 51. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/01913913-20140521-02>
46. Rishi P, Hirawat R, Verma A. Association of bilateral, multiple presumed retinal astrocytic proliferations with combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium in a 9-year-old male child with neurofibromatosis type 2. *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64: 850.