

Evaluación oftalmológica de los pacientes tratados con braquiterapia por melanoma uveal

Xènia Acebes Roldan

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA DE LOS PACIENTES
TRATADOS CON BRAQUITERAPIA POR MELANOMA UVEAL**

DOCTORANDO: XÈNIA ACEBES ROLDAN

DIRIGIDA POR: DR JOSEP MARIA CAMINAL MITJANA

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES CLÍNiques

UNIVERSITAT DE BARCELONA

AÑO 2010

Dedicada a los que me acompañan en el camino de la vida, definen el marco de mi existencia y de mi yo; y en especial a los que abandonaron mi senda.

In memoriam. A mis raíces

AGRADECIMIENTOS

“Nuestro saber por mucho que se multiplique, no acaba en un punto final, sino en un signo de interrogación. Un plus de saber significa un plus de preguntas, y cada una de éstas suscita a su vez nuevas interrogaciones”.

Herman Hesse
Cartas Inéditas

Pretender hacer una lista exhaustiva de todas las personas que han hecho posible que este trabajo tenga un punto de partida y un punto final, podría ser de todo menos completa. Es difícil relatar y resumir lo que ha significado el proceso de elaboración y escritura de esta tesis doctoral.

No por ello quiero dejar de mostrar mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas:

Al Dr Josep Maria Caminal Mitjana por depositar en mí su confianza y concederme el privilegio de realizar este trabajo bajo su dirección. Sin él, el resto ya no tendría sentido.

Al Dr Jorge Arruga Ginebreda, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital de Bellvitge, por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo además de su apoyo y oportunos consejos en el transcurrir de mi vida profesional, de cuyo sentido y rigor he podido disfrutar.

A los Dres Joan Pera Fàbregas y Vicente Polo de la Unidad de Braquiterapia del Institut Català d'Oncologia. Este trabajo es el reflejo escrito de la estrecha colaboración entre los dos servicios, y es el fruto de su trabajo y generosa profesionalidad.

A Valentí Navarro por prestarme una ayuda de valor incalculable en la elaboración de los resultados estadísticos. Estaré en deuda permanente contigo. A Raquel por compartir esos primeros pasos en este largo camino.

A los compañeros del servicio de oftalmología, hay un poquito de vuestro esfuerzo en las líneas de este trabajo.

Al Dr Fabián Isamat de la Riva, quién hace ya muchos años, en mi época de estudiante de cuarto de Medicina, me aleccionó sobre lo importante que era llegar hasta aquí.

Por supuesto a mis padres Àurea y Juanjo, sin los que hoy no sería nada de lo que soy. Os debo la identidad y la vida que con vuestra inteligencia, sabiduría y que hacer habéis construido para mí. Mi pasado, mi presente y mi futuro tienen vuestra inconfundible huella. Este es también vuestro éxito. Todas las palabras de agradecimiento no podrán hacer justicia a vuestra contribución.

A mis cuatro abuelos, que se marcharon pero dejaron a mis padres y en mi infancia su recuerdo, su amor y su presencia.

A Andreu, quién participó activamente en mi infancia y mi adolescencia ejerciendo el rol de hermano mayor, me enseñó a leer a Italo Calvino y me hizo partícipe de sus historias y cuentos.

Y por supuesto a Isaac, quien me enseñó lo que de verdad importa y por lo que uno debe luchar, por quien bebo los vientos. Cuya integridad, paciencia y

equilibrio demostrados durante estos años son dignos de mi admiración. Para ti va todo esto, que eres todo tolerancia.

A todos los que ocupan un lugar en mi memoria, mi más cálido agradecimiento, pues sin vuestra colaboración el esfuerzo hubiese sido yermo.

Xènia Acebes Roldan

Febrero 2010

1.-INTRODUCCIÓN.....	9
1.1.-DEFINICIÓN DEL MELANOMA MALIGNO	9
1.2.-VISIÓN HISTÓRICA DEL MELANOMA MALIGNO.....	9
1.3.-ASPECTOS SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD UVEAL/MELANOMA UVEAL	11
1.4.-ASPECTOS SOBRE LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD UVEAL.....	15
1.4.1.-LA ÚVEA: CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES Y ANATÓMICAS... 15	
1.4.2.-EXAMEN MACROSCÓPICO DEL MELANOMA	17
1.4.3.-CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....	18
1.4.4.-ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN CELULAR.....	21
1.4.5.-EFECTOS LOCALES DEL TUMOR SOBRE LOS TEJIDOS CIRCUNDANTES.....	23
1.5.-ASPECTOS SOBRE EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	23
1.6.-ASPECTOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	25
1.6.1.- CLÍNICA	25
1.6.2. -EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	29
1.6.2.1-EXPLORACIÓN OFTALMOSCÓPICA	29
1.6.2.2- EXPLORACIONES POR IMAGEN	30
1.6.2.2.1- ANGIOGRAFÍA	30
1.6.2.2.2- ECOGRAFÍA	33
1.6.2.2.3.- TC Y RM.....	35
1.6.3.- FNAB (BIOPSIA ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA):.....	35
1.7.-PERSPECTIVA SOBRE EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD.....	37
1.7.1.-OBSERVACIÓN PERIÓDICA	38
1.7.2.-LASERTERAPIA	39
1.7.3.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	41
1.7.3.1.-RESECCIÓN LOCAL	41
1.7.3.2.-ENDORRESECCIÓN.....	43
1.7.3.3.-ENUCLEACIÓN	44
1.7.3.4.-EXANTERACIÓN ORBITARIA.....	46
1.7.4.-BRAQUITERAPIA.....	46
1.7.5.-TRATAMIENTO CON OTRAS PARTÍCULAS CARGADAS: PROTONES Y CIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA	54
1.8.-EL COLLABORATIVE OCULAR MELANOMA STUDY	60
2.-HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	68
3.-OBJETIVOS	70
3.1.-PRINCIPALES	70
3.2.- SECUNDARIOS	70
4.-MATERIAL Y MÉTODOS	72
4.1.-CONSIDERACIONES GENERALES	72
4.2.-ESTUDIO INICIAL DE LOS PACIENTES	77
4.3.-PACIENTES TRIBUTARIOS DE BRAQUITERAPIA COMO TRATAMIENTO PRIMARIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO ..	78
4.4.- PLANIFICACIÓN DOSIMÉTRICA	79
4.5.-IMPLANTE DE LA PLACA EPIESCLERAL CON I ¹²⁵	80
4.6.-ESTUDIO Y CONTROLES OFTAMOLÓGICOS SUCESIVOS	88

4.7.-PARÁMETROS DE NORMALIDAD.....	92
4.8.-TABLA DE CONVERSIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL EN UNIDADES LOGMAR ¹⁷³	94
4.9.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	95
4.9.1.-ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	95
4.9.2.-ESTADÍSTICA INFERENCIAL Y COMPARATIVA	95
4.9.3.-NORMAS GENERALES	96
5.-RESULTADOS.....	98
5.1.-ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA POBLACIÓN.....	98
5.2.-CLÍNICA DE PRESENTACIÓN: AGUDEZA VISUAL Y FONDO DE OJO.....	100
5.3.-LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA DE LOS TUMORES TRATADOS.....	101
5.4.-EXTENSIÓN TUMORAL.....	107
5.5.-ECOGRAFÍA: RESULTADOS	110
5.6.-CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	111
5.7.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.....	115
5.8.-COMPLICACIONES.....	117
5.8.-COMPLICACIONES.....	118
5.8.1.-COMPLICACIONES DERIVADAS DEL IMPLANTE DE LA PLACA.....	118
5.8.2.-COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA RADIOTERAPIA.....	118
5.8.2.1.-EVOLUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL.....	118
5.8.2.2.-DESARROLLO DE MACULOPATÍA, RETINOPATÍA y NEUROPATÍA.....	143
5.8.2.3.-DESARROLLO DE GLAUCOMA NEOVASCULAR Y HEMOVÍTREO.....	148
5.8.2.4.-APARICIÓN DE DESPRENDIMIENTO DE RETINA	149
5.8.2.5.- DESARROLLO DE CATARATA RADIOINDUCIDA.....	149
5.8.2.6.-ENUCLEACIÓN SECUNDARIA.....	149
5.8.2.7.- OTRAS COMPLICACIONES.....	153
5.9.-SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE TRATADA	154
5.10.-COMPARACIÓN DE LA COHORTE CON LA POBLACIÓN ESTUDIADA POR EL COMS.....	163
6.-DISCUSIÓN.....	167
6.1.-SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE ESTUDIADA	169
6.2.-CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y FRACASO TERAPÉUTICO	171
6.3.-COMPLICACIONES	174
6.4.-FÓRMULA DE REGRESIÓN	183
6.5.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	188
6.6.-PERSPECTIVAS DE FUTURO	189
7.-CONCLUSIONES.....	192
8.-BIBLIOGRAFÍA.....	195

1.-INTRODUCCIÓN

1.1.-DEFINICIÓN DEL MELANOMA MALIGNO:

El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos, células que embriológicamente derivan del neuroectodermo. En el ojo los derivados de esta hoja son la retina, la coroides, el cuerpo ciliar y el iris.

En cortes teñidos con hematoxilina y eosina los melanocitos se localizan en el estrato basal de la piel, y se presentan como células con núcleos alargados rodeados de citoplasma claro. La melanina también es visible mediante la tinción de Fontana-Mason¹. Los gránulos de melanina son visibles con el microscopio electrónico de transmisión¹.

1.2.-VISIÓN HISTÓRICA DEL MELANOMA MALIGNO:

Con la ayuda del Carbono 14, Arteaga y colaboradores pudieron situar la primera referencia de la presencia de melanoma en el siglo V antes de Cristo, en unas momias de la era Colombina pertenecientes a la civilización Inca en Perú¹. El mismo grupo sugirió que fue Hipócrates quien acuñó por primera vez el término melanoma en el siglo V A.D¹. A pesar de la antigüedad de esta primera referencia, la siguiente data de 400 años más tarde y es atribuida al griego Rufus de Éfeso¹.

El vínculo entre la salud y el sol, fue establecido ya en tiempos de la mitología griega mediante las figuras de Apolo, Dios del Sol y su hijo, Esculapio, Dios de la Medicina. Durante los siglos XVII y XVIII en Europa existía verdadera fascinación por las lesiones cutáneas pigmentadas a las que se llegaron incluso a atribuir propiedades mágicas y connotaciones religiosas³. La influencia de dichas creencias, ambas las mitológicas y las mágicas retrasaron hasta 1984 la publicación de los primeros artículos científicos sobre los efectos secundarios de la exposición solar⁴.

La primera descripción de un caso de melanoma, aunque no llamado así por el autor que lo describió, data de 1787 a cargo de John Hunter que, en el Royal College of Surgeons of England, conservó un espécimen de lo que él describió como “una masa esponjosa, elástica y negra parecida a una excrescencia fúngica cancerosa”³. Cuando dicho espécimen fue revalorado bajo el microscopio por Bordenham en 1968, se confirmó que se trataba de un melanoma metastático, siendo el melanoma primario desconocido.

Existe cierta controversia sobre quién fue el primero que históricamente atribuyó al melanoma maligno la categoría de entidad patológica. Algunos abogan por Dupuytren, mientras que otros lo hacen por René Laennec, quien al parecer lo hizo en 1806 y en 1812 utilizó por primera vez el término melanosís. En 1820, William Norris describió el primer caso de melanoma recogido en la literatura inglesa y apuntó hacia alguna de las características epidemiológicas y anatomopatológicas que siguen siendo válidas en la actualidad como por ejemplo, la mayor incidencia en individuos de raza blanca, la existencia de historia familiar en algunos casos y que los insultos traumáticos pueden

acelerar el crecimiento tumoral. En cuanto a las características patológicas apuntó a su variable grado de pigmentación, su forma nodular o pedunculada, la existencia de lesiones satélites alrededor de la lesión primaria, así como la capacidad del tumor para afectar de forma metastásica los pulmones, el hígado, los huesos y la duramadre. Apuntó también que el melanoma afectaba predominantemente a hombres fumadores y que al contrario que la tuberculosis, era una enfermedad que cursaba sin fiebre. Sugirió que para su abordaje terapéutico no bastaba con realizar una escisión mínima, sino que había que tratar los tejidos circundantes, dado que si existía recidiva o la enfermedad adquiría un estado diseminado el desenlace era fatal.

Fue en 1840 cuando Samuel Cooper reseñó por primera vez que la única oportunidad para “la curación” era la intervención precoz sobre las lesiones; principio que sigue siendo vigente casi 170 años después⁵. No fue hasta medio siglo más tarde, en concreto en 1892 cuando el concepto de linfadenectomía asociada a la cirugía del melanoma fue introducida por H. Snow⁶.

1.3.-ASPECTOS SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD UVEAL/MELANOMA UVEAL

Las causas subyacentes del melanoma uveal siguen siendo desconocidas. Es una enfermedad rara con una incidencia aproximada de 6 casos por millón de habitantes y año^{7,8} (frente a una incidencia del melanoma cutáneo de 5 a 77 casos por 100.000 habitantes⁹). La incidencia aumenta claramente con la edad

del sujeto y habitualmente se diagnostica en la sexta década de la vida. Se calcula que aproximadamente uno de cada 2500 blancos caucásicos desarrollará melanoma.

El melanoma uveal es la neoplasia ocular primaria más frecuente y la segunda localización de melanoma en frecuencia. Se trata de una enfermedad esporádica, aunque hay descritos algunos clusters familiares¹⁰.

Hay estudios realizados sobre varias poblaciones que muestran una incidencia alrededor de los 6 casos por millón de habitantes y año (ver TABLA 1.1) ^{11,12}. Como en el caso del melanoma cutáneo, la incidencia es mucho menor en la raza negra que en la blanca con una relación de 1:8¹³.

TABLA 1.1 - Tasas de incidencia de Melanoma Coroideo según diferentes poblaciones

AUTOR	PAÍS	INCIDENCIA POR 10 ⁶ HABITANTES	
		Incluyendo melanoma de iris	Excluyéndolo
Regiones/Estados de los EUA			
Shammas	Iowa	5.6	4.9
Wilkes	Minnessota	7	-
Seddon	New England	-	7.4
Ganley	Washington	-	6.6
Mahoney	New York	4.9	-
Otros paises fuera de EUA			
Raivio	Finlandia	5.3	-
Teikari	Finlandia	7.6	-
Birdsell	Canadá	6.0	5.5
Jensen	Dinamarca	7.4	7.1
Osterlind	Dinamarca	7.5 (hombres) 6.0 (mujeres)	-
Abrahamsson	Suecia	-	7.2
Mork	Noruega	8.0	-
Vidal	Francia	7.3	-
Iscovich	Israel	-	5.7 (judíos) 1.6 (otros)

El melanoma coroideo es una enfermedad rara en niños¹⁵ y presenta un claro predominio por el sexo masculino¹². La incidencia es variable según la edad del sujeto, siendo ésta de 2-3 por millón de habitantes y año en franjas de edad comprendidas entre 15 y 44 años, de 15 casos por millón de habitantes y año en franja de edad de 45 a 64 años y de 25,3 casos por millón de habitantes y año en sujetos mayores de 65 años¹¹.

A pesar de que el mecanismo de herencia mendeliana puede explicar sólo una pequeña proporción de casos de melanoma, estudios citogenéticos han demostrado que la monosomía del cromosoma 3 y la expansión del cromosoma 8q se asocian con un aumento de mortalidad relacionada con el desarrollo de metástasis^{16,17,18,19,20,21}.

Existen múltiples referencias en la literatura que relacionan la presencia de melanoma uveal con la presencia de nevus ocular, nevus cutáneo previo y melanocitosis, haciendo hincapié en el hecho de que la mayoría de melanomas malignos crecen sobre un nevus preexistente²² y que entidades como la melanositis oculi y el nevus de Ota predisponen a padecer melanoma uveal^{23,24}. A pesar de que la exposición a la luz ultravioleta parece un factor claro para el desarrollo de melanoma maligno cutáneo, el melanoma de iris y el melanoma conjuntival²⁵, esta relación es mucho menos clara en el caso del melanoma de coroides²⁶.

1.4.-ASPECTOS SOBRE LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD UVEAL

1.4.1.-LA ÚVEA: CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES Y ANATÓMICAS

La úvea comprende tres estructuras, la coroides, el cuerpo ciliar y el iris formando éstas una capa continua.

La coroides deriva tanto del ectodermo como del mesodermo. Es el tejido vascularizado y pigmentado que forma la parte posterior del tracto uveal. Se extiende en sentido antero-posterior, desde la ora serrata hasta el margen del disco óptico. Es más gruesa en su porción posterior.

Macroscópicamente tiene un aspecto marrón y esponjoso, y microscópicamente consta de cuatro capas, que de más exterior a interior son la supracoroides, el estroma, la coriocalilar y finalmente la membrana de Bruch. La capa más externa, la supracoroidea alberga la concentración más importante de melanocitos, aunque estos también se encuentran la coriocalilar.

La capa más externa contacta de forma holgada con la esclera a través de la lámina supracoroidea, que forma un espacio virtual. Internamente está fuertemente adherida al epitelio pigmentario de la retina.

Estructuralmente consiste en una extensa red de capilares con sus pequeñas arterias y venas que aportan flujo sanguíneo. El flujo a través de dichos capilares es elevado, de modo que a una presión intraocular de 15-20 mmHg, es necesaria una presión venosa de 20 mmHg para mantener la

circulación. Parece ser que el elevado flujo de la coroides puede tener algún efecto refrigerante para la retina.

La lámina supracoroidea tiene unas 30 micras de espesor y está formada por láminas de colágeno y elastina. Es avascular y entre las láminas anteriormente mencionadas podemos encontrar plexos neurales.

Por delante de la coroides se extiende el cuerpo ciliar, que queda posterior a la cara posterior del iris. A pesar de ser parte de la úvea, su papel está relacionado con la acomodación del cristalino, su soporte así como de la producción de humor acuoso, que nutre las estructuras del polo anterior. Posteriormente contacta con el cuerpo vítreo y probablemente produce alguno de los glucosaminoglicanos que componen a este humor. En el cuerpo ciliar confluyen las arterias ciliares largas y la arteria ciliar anterior. Se extiende desde 1,5 milímetros posterior al limbo hasta 7,5-8 milímetros en la parte temporal y 6,5-7 milímetros en la parte nasal. Por su porción interior se continúa con la retina, en concreto con la ora serrata.

El cuerpo ciliar también tiene un alto contenido en melanocitos en su capa profunda epitelial, con lo cual tiene aspecto marronáceo. La porción anterior tiene un aspecto plicado, por la presencia de los procesos ciliares y se conoce como pars plicata, y la parte más posterior se conoce como pars plana. La pars plana rodea de forma circunferencial al iris. El cuerpo ciliar tiene tres capas el epitelio ciliar, el estroma y el músculo ciliar. Por delante del cuerpo ciliar encontramos el iris, que en senso estricto es un diafragma que se contrae y relaja alrededor de un orificio llamado pupila. Para disminuir el diámetro pupilar el músculo esfínter, cuyas fibras se disponen de forma concéntrica a la pupila,

se contrae, mientras que para la dilatación pupilar es necesario que las fibras longitudinales del músculo dilatador de la pupila se contraigan. El iris no tiene epitelio propiamente dicho en su porción más anterior, sino que está formado por un estroma que modifica su estructura histológica en la capa más superficial del iris y a lo largo del reborde pupilar²⁷.

1.4.2.-EXAMEN MACROSCÓPICO DEL MELANOMA

La mayoría de tumores presenta un patrón de crecimiento local en forma oval o fusiforme, creciendo de forma endofítica e intrarretiniana hacia el espacio vítreo. Cuando producen una rotura en la membrana de Bruch dan lugar a lesiones en forma de champiñón (lo que equivale al término anglosajón "mushroom-shaped"). En el caso de los melanomas de cuerpo ciliar acostumbran a presentar forma semicupuliforme, pero también existen casos descritos de melanomas que tienen forma anular. A pesar de que los patrones de crecimiento focal son los más frecuentes algunos crecen de forma difusa. En estos casos, el diagnóstico es más dificultoso, el crecimiento tiene tendencia a seguir un patrón infiltrativo y además el comportamiento es más agresivo²⁸. En cualquiera de los patrones anteriores, encontrar cavidades quísticas en el seno del tumor es muy raro²⁹. Se han descrito casos de melanomas multicéntricos e incluso bilaterales²⁹.

Como ya apuntó William Norris en 1820, los melanomas pueden presentar grados variables de pigmentación que cambian entre tumores e incluso en

diferentes áreas de un mismo tumor³⁰. El estudio COMS concluyó que los más pigmentados tienden a presentar mayor grado de necrosis intratumoral³¹, pero no se considera el grado de pigmentación como un factor pronóstico³⁰. Pueden presentar acúmulos de pigmento naranja, que corresponden a gránulos de lipofuscina a nivel del epitelio pigmentario de la retina afecto por el tumor³². También pueden hallarse rodeados de desprendimiento retiniano de tipo seroso³².

1.4.3.-CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La mayoría de melanomas expresan la proteína s-100, el HMB-45 y el NKI-C3¹.

Callender³³ en 1931 estableció por primera vez una clasificación anatomopatológica del melanoma maligno uveal, que originariamente comprendía 6 grupos³⁴:

- Fusiforme A: formado por células en forma de huso que contienen nucleolos elongados no visibles con fibras de cromatina muy prominentes, que corresponden a un pliegue de la membrana nuclear. Actualmente se considera una forma benigna.
- Fusiforme B: las células también tiene aspecto de huso y contienen núcleos prominentes, nucleolos redondos visibles y únicos. En estos tumores las células también se distribuyen formando bandas o fascículos con los núcleos agrupados.

- Fascicular: recibe este nombre dado que las células se agrupan formando fascículos o fibras.
- Epiteliode: Las células son pleomorfas, de aspecto poligonal. Contienen citoplasma abundante de aspecto eosinófilo, núcleo prominente y varios nucleolos visibles. En esta variedad los bordes intercelulares están bien diferenciados. Algunas células pierden dicha diferenciación de los bordes intercelulares y se clasifican como células epitelioides intermedias.
- Mixto: contiene componentes variables de los tipos anteriores
- Necrótico

Actualmente se ha modificado dicha clasificación de modo que sólo se contemplan 4 grupos: epiteliode, fusiforme, mixto y necrótico (ver TABLA 1.2³¹). De los 1527 ojos enucleados en el estudio COMS el 9% de los melanomas analizados fueron fusiformes, el 86% mixtos y el 5% epitelioides³¹. Se considera que la clasificación que propuso Callender tiene valor pronóstico y que los tumores que contienen sólo células fusiformes presentan menor mortalidad que los que tienen necrosis y/o células epitelioides^{35,36}. Existen unas células llamadas claras en las que el citoplasma presenta una acumulación de glucógeno en el citoplasma³⁷. Las células baloniformes corresponden a una degeneración lipídica de los melanocitos, y fueron identificadas hasta en un 70% de los tumores analizados en el estudio COMS³¹.

TABLA 1.2- CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS TIPOS CELULARES

TIPO CELULAR	TAMAÑO Y FORMA CELULAR	CITOPLASMA	NÚCLEO	NUCLEOLO	OTROS
FUSIFORME A	Elongadas Membrana celular (MEC) no visible	Escaso	Elongado Cromatina en disposición lineal	No visible	Mitosis raras
FUSIFORME B	Elongadas ó redondas MEC visible a veces	Escaso	Nucleolo grande Cromatina dispersa	Bien definido Tiñe ++ Excéntrico	Disposición fascicular Mitosis ocasionales
EPITELIOIDE	Pleomorfas y poligonales MEC visible	Abundante	Grande, pleomorfo, multinucleado Cromatina marcada y marginal	Eosinófilo y grande Central	Pérdida de cohesividad Celúlas separadas Mitosis

1.4.4.-ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Los siguientes parámetros han demostrado estar relacionados con una mayor tasa de proliferación celular:

- Aumento del número de mitosis. Según resultados que se desprenden del estudio COMS este parámetro no tiene relación con el tipo celular³¹. Dicho estudio objetivó entre 1,9 y 3,6 mitosis por campo de alta resolución, que en tumores mayores el número de mitosis era también mayor y que la radiación administrada de forma previa a la enucleación conseguía reducir el número de mitosis observadas por campo.
- Áreas de organización nucleolar (NOR o *nuclear organizer regions* en inglés). Se pueden poner de manifiesto mediante tinción con plata y se relacionan con mayor número de mitosis y tamaño tumoral^{29,38}.
- Presencia de aneuploidía y en especial de monosomía 3. Esta alteración cromosómica se encuentra en más de la mitad de melanomas y se ha asociado a un aumento de incidencia de enfermedad metastásica y un pronóstico peor^{17,18,19,20,21}.
- Duplicidad del cromosoma 8q²⁰.
- Grado de vascularización tumoral. La angiogénesis resulta crítica para todo crecimiento tumoral. Frecuentemente los melanomas presentan estructuras angioides en forma de lagos vasculares o

incluso de vasos. En el estudio COMS el 92% de los tumores analizados bajo el microscopio se objetivó presencia de lagunas vasculares³¹. No se hallaron diferencias en la proporción de lagunas vasculares y el tipo celular, pero sí que se constató que los tumores con células epitelioides, los tumores mixtos y los considerados grandes presentaban vasos abundantes³¹. Dichas redes de estructuras vasculares están compuestas por laminita lo que les confiere una tinción positiva para el Ácido Periódico de Shift (PAS). En el microscopio electrónico se pueden observar las estructuras electrondensas correspondientes a las fibras de laminina.

- Infiltración de la estructura tumoral por linfocitos. Los melanomas uveales pueden presentar un grado variable de infiltración por linfocitos, que acostumbran a ser mayoritariamente de estirpe T, siendo los de estirpe B muy minoritarios. En el análisis efectuado por el COMS se concluyó que el número de linfocitos que infiltraban los tumores se correlacionaba con el tamaño tumoral, y que además dicho número era mayor en los melanomas con células epitelioides³¹.
- Inmunohistoquímica. Los estudios inmunohistoquímicos basados en anticuerpos monoclonales pueden ser realizados en piezas anatomopatológicas incluidas en parafina. Tanto el PCNA (antígeno de células nucleares en proliferación) como el Ki-67 son expresados por células que están en fase de replicación. La inmunoreactividad positiva para el Mib-1, anticuerpo que se une al Ki-67, así como

para el PC-10 (que se une al PCNS), han demostrado ser factores pronósticos independientes para la supervivencia¹⁷.

1.4.5.-EFECTOS LOCALES DEL TUMOR SOBRE LOS TEJIDOS CIRCUNDANTES

En el ápex tumoral se acostumbra a encontrar una degeneración de los fotorreceptores y un adelgazamiento de la retina con posibilidad de presentar desprendimiento de retina de tipo seroso. El epitelio pigmentario de la retina del ápex puede presentar atrofia o hiperplasia, y cuando se acumulan melanófagos en el espacio subretiniano aparece el pigmento naranja²⁹.

1.5.-ASPECTOS SOBRE EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

En el apartado de patología del melanoma de coroides ya se han puesto de manifiesto la mayoría de los factores histopatológicos e inmunogenéticos que afectan negativamente al pronóstico de los enfermos afectados de melanoma uveal. En las siguientes líneas se resumen algunos de ellos y se añaden otros:

- Presencia de células epitelioides^{35,37}. Recordemos que los melanomas con predominio de este tipo celular tienen mejor pronóstico

- Aneuploidía (presenta un valor predictivo positivo del 100% para el aumento de mortalidad)²⁹
- Fracción de células que se encuentran en la fase S del ciclo²⁹
- Monosomía 3 y duplicidad de 8q²⁰
- Presencia de determinados patrones de matriz extracelular^{17,39} y asas vasculares cerradas (loops en término anglosajón)
- Extensión extraescleral. Jensen⁴⁰ estudió una serie de enfermos afectos de melanoma y objetivó que la supervivencia a largo plazo en pacientes con extensión extraescleral era del 29%. Kujala demostró una mortalidad asociada al melanoma del 77% en pacientes con extensión extraescleral y una odds ratio del 2,27, demostrando ser la extensión extraescleral un factor independiente para la mortalidad⁴¹
- Altura tumoral y mayor diámetro basal. Flocks y colaboradores⁴² fueron los primeros en reconocer la importancia de la altura tumoral y su implicación pronóstica. Tras ellos muchos autores han propuesto combinaciones de este factor con otros^{43,44,45,46}
- Localización del margen tumoral anterior al ecuador⁴⁷
- Regresión tumoral tras la aplicación de braquiterapia. Kaiserman y colaboradores, estudiaron 147 ojos de 147 pacientes afectos de melanoma a los que trataron con braquiterapia, y apuntaron mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariante de Cox que aquellos tumores con una regresión de la lesión de 0,7 milímetros al mes o mayor (lo que equivale a una reducción del

10% de la altura tumoral al mes) presentaban mayor mortalidad relacionada con el melanoma a los 5 años⁴⁸

1.6.-ASPECTOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La historia clínica, la exploración oftalmoscópica y la exploración ultrasonográfica son los mejores instrumentos para realizar un buen diagnóstico y evitar los falsos positivos^{43,55,56}. Clásicamente se decía que el 20% de las enucleaciones que se practicaban por sospecha de melanoma corioidea eran falsos positivos.

La probabilidad de diagnosticar mediante las exploraciones anteriores, un melanoma de más de 4 milímetros de altura es muy elevada, mientras que la probabilidad de llegar a dicha conclusión en caso de melanomas de menos de 3 milímetros de altura es mucho más variable y difícil de precisar. La capacidad de diagnosticar de forma precisa lesiones pigmentadas dependientes de la coroides también se ve influida en gran parte por la experiencia del observador.

1.6.1 CLÍNICA

En un tercio de los casos el melanoma se diagnostica en el curso de una exploración rutinaria⁵⁷. La disminución de agudeza visual, referida en forma de visión borrosa, es el motivo de consulta más frecuente de los pacientes,

mientras que las miodesopsias acompañadas o no de fotopsias corresponden al segundo síntoma más frecuente. Generalmente los síntomas clínicos son de aparición tardía, y tanto más cuanto más periférico sea el tumor. Cuando hay afectación de la agudeza visual, normalmente es secundaria a la afectación de la papila y/o la mácula por crecimiento tumoral, o a la presencia de desprendimiento de retina de tipo exudativo. En los casos en los que el tumor se halla en un estado muy avanzado y presenta grados variables de necrosis, puede manifestarse en forma de endoftalmitis, hemovítreo, glaucoma secundario e incluso panuveítis, lo que se conoce como síndrome de mascarada⁵⁸.

En el caso de los melanomas de cuerpo ciliar también se presentan con sintomatología tardía. Pueden producir alteraciones de la posición en el eje anteroposterior del cristalino con lo que se altera la refracción y consecuentemente la visión. En algunos casos, este desplazamiento a lo largo del eje antero posterior puede ser tan importante como para provocar el cierre secundario de las estructuras angulares y causar un glaucoma agudo por cierre angular, aunque la causa más frecuente de aumento de presión es el sangrado que se puede producir en la cámara anterior (hipema ó hifema)⁵⁸.

La historia clínica no revela en la mayoría de los casos síntomas que sugieran de forma específica el diagnóstico de melanoma coroideo, dado que hay muchas otras patologías retinianas que pueden cursar con disminución de la agudeza visual. Así por ejemplo la patología vascular retiniana puede cursar con grados variables de disminución de agudeza visual, que de igual modo ocurre en el desprendimiento de retina regmatógeno, en la degeneración

macular asociada a la edad, en las uveítis posteriores o intermedias e incluso en otras lesiones tumorales retinianas.

En el caso de los melanomas de localización muy anterior, éstos pueden debutar también con alteración cuali o cuantitativa de la agudeza visual, pero dado que están cerca de estructuras angulares, si el crecimiento tumoral altera la fisiología del humor acuoso, pueden cursar con glaucoma agudo de ángulo cerrado y consecuentemente generar crisis de dolor ocular⁵⁹.

Lo que sí es importante es realizar un interrogatorio clínico y una exploración oftalmológica adecuados para descartar aquellas lesiones que pueden simular un melanoma, y con las que es muy importante realizar un correcto diagnóstico diferencial que se muestra en la TABLA 1.3⁵⁹.

TABLA 1.3- LESIONES QUE PUEDEN SIMULAR UN MELANOMA

Nevus coroideo
Hemangioma coroideo
Metástasis coroideas
Melanocitoma del disco óptico
Lesiones del Epitelio pigmentario de la retina (hipertrofia congénita, hiperplasia reactiva, hamartomas)
Lesiones vasculares hemorrágicas (degeneración macular asociada a la edad, hemorragia coroidea, macroaneurismas)

Es importante durante la confección de la historia clínica, preguntar sobre los antecedentes oftalmológicos y la presencia de enfermedades sistémicas con repercusión oftalmológica (sobretudo diabetes mellitus, hipertensión arterial, colagenosis...), dado que cuando la historia para estas enfermedades es positiva, el diagnóstico diferencial debe ampliarse. En cualquier caso una historia positiva de neoplasia extraocular, ante la presencia de una lesión coroidea pigmentada o no, nos obliga a descartar en primer lugar una metástasis ocular.

Pueden presentar dudas en cuanto al diagnóstico diferencial, aquellos melanomas no pigmentados, acompañados de desprendimiento de retina muy extenso, mucha reacción inflamatoria o bien casos con una opacidad de medios que dificulte la exploración (ver TABLA 1.4⁵⁹).

TABLA 1.4-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL MELANOMA

Metástasis coroidea
Nevus coroideo
Hemorragia subretiniana asociada a membrana neovascular (DMAE pseudotumoral)
Efusión coroidea
Hemangioma coroideo
Calcificaciones esclerocoroideas

1.6.2. -EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1.6.2.1-EXPLORACIÓN OFTALMOSCÓPICA

En manos de un oftalmólogo experto, el 99%⁶⁰ de los melanomas coroideos pueden ser diagnosticados correctamente con oftalmoscopia indirecta. El melanoma típicamente se presenta como una masa dependiente de la coroides, de tamaño variable que oscila entre los 3 y 15 milímetros de altura. Acostumbra a crecer hacia la cavidad vítrea, de color marrón oscuro o verdoso y de contorno ovalado o redondo. Cuando perfora la membrana de Bruch adopta forma de champiñón. Hasta un 25% de los tumores pueden ser amelánicos⁵⁹.

Lo más frecuente es que los bordes de la lesión estén bien definidos. En algunos casos existe líquido subretiniano perilesional que provoca grados variables de desprendimiento de retina de tipo exudativo y que se acostumbra a localizar en la base de la lesión, aunque puede presentarse también en el apex tumoral⁵⁹. En el vértice de la lesión se puede acumular lipofucsina, que tiene un color anaranjado, por lo que recibe el nombre de pigmento naranja, y es también un signo muy sugestivo de melanoma.

Clásicamente se decía que el melanoma de coroides podía asociarse a degeneración pétreo del globo ocular, o bien a la presencia de una catarata hipermadura o brunesciente, a neovasos en el iris y también al hemovítreo (presencia de sangre en el espacio vítreo) de etiología desconocida. Cabe destacar que estos signos se asociaban a lesiones muy avanzadas, y que en las series actuales son hallazgos anecdóticos ya que los pacientes tienen mejor

acceso a la sanidad, y un nivel de educación sanitaria mayor, lo cual explica que consulten antes al profesional de la salud y que el diagnóstico se produzca en fases más tempranas.

TABLA 1.5⁵⁷- HALLAZGOS EXPLORATORIOS DE APARICIÓN TARDÍA EN PACIENTES CON MELANOMA

Vaso centinela
Catarata madura
Hemovítreo
Rubeosis iridis
Pigmento naranja
Degeneración pétrea del globo ocular

1.6.2.2- EXPLORACIONES POR IMAGEN

1.6.2.2.1- ANGIOGRAFÍA

La angiografía es una prueba complementaria de tipo dinámico, en la que una solución acuosa que contiene contraste a base de fluoresceína sódica se inyecta en la vena antecubital del paciente. Esta sustancia, por su bajo peso

molecular (375,27 daltons) difunde a través de todos los espacios tisulares y la coriocapilar, por su alta unión a las proteínas (más del 80%) pero no puede atravesar el epitelio pigmentario de la retina ni el endotelio vascular retiniano intacto.

La base teórica de esta prueba es la luminiscencia, que es la emisión de luz por cualquier fuente que no esté a altas temperaturas. La luminiscencia ocurre cuando una emisión de radiación electromagnética es absorbida y reemitida en una frecuencia diferente. La fluorescencia no es otra cosa que la luminiscencia mantenida mediante excitación continua.

Tras la inyección del contraste se toman fotografías del fondo de ojo, con la ayuda de una cámara que tiene un filtro que excita la fluoresceína mediante luz azul de entre 465 a 490 nm y otro que hace de barrera y recoge la luz emitida por la fluoresceína, también mediante luz verde-amarilla de entre 525 a 530 nm.

La fluoresceína, se distribuye a través de la circulación coroidea, después por las arterias retinanas y finalmente por las venas. Se considera que el llenado coroideo se produce entre los 10 y los 15 segundos tras la inyección. A partir de aquí la fluorescencia coroidea aumenta hasta hacerse muy brillante y empieza a desvanecerse a los 30 segundos de la inyección. La arteria central de la retina es visible a los 15 segundos de la inyección. Tras llenar las arterias, llena las arteriolas, los capilares y posteriormente las vénulas postacapilares y las venas. Cuando el contraste empieza a llenar la red venosa, podemos observar un flujo laminar. Entre los 3 y 5 minutos post-inyección la red

coroidea y vascular se van vaciando, y quedan completamente vacíos de contraste a los 10 minutos de la inyección aproximadamente⁶¹.

Los melanomas de gran tamaño presentan una circulación tumoral intrínseca, con arterias y venas nutricias (llamada "doble circulación" por ser una segunda circulación a parte de la que se encuentra de forma normal en la retina). Estas lesiones presentan difusión de contraste ("leakage") y de "hot spots" (puntos hiperfluorescentes)⁵⁹. Lamentablemente muchas otras entidades tienen el mismo comportamiento angiográfico, y sólo un pequeño número de melanomas presenta las características antes mentadas. De este modo la angiografía sólo nos permite hablar de exploración compatible o incompatible con el diagnóstico de melanoma⁵⁸.

En consecuencia, pensamos que el papel más importante de la angiografía es excluir el diagnóstico de melanoma, lo que resulta especialmente importante en lesiones con gran componente hemorrágico, ya que los melanomas con componente hemorrágico no muestran efecto pantalla (atenuación de la hiperfluorescencia de la coroides por presencia de sangre u otros tejidos) en la angiografía. En cambio las lesiones vasculares (degeneración macular, retinopatía diabética, oclusiones vasculares retinanas) con el mismo grado de componente hemorrágico presentan dicho efecto pantalla.

1.6.2.2.2- ECOGRAFÍA

La ecografía fue usada por primera vez para el diagnóstico en el campo de la oftalmología en la segunda mitad de los años 50 por Mundt y Hugues⁶². Desde entonces, dado que es una técnica sencilla, indolora, no invasiva, dinámica, técnicamente asequible y con un coste-efectividad más que aceptable se ha popularizado mucho.

La ecografía en modo A es una representación unidimensional vertical de los ecos reflejados sobre la sonda, de modo que el espacio entre cada espícula de ecos depende del tiempo que éstos tardan en alcanzar una interficie concreta y resonar hasta volver a la sonda que los capta. Este tiempo puede ser "traducido" a una distancia, y la altura de la espícula a la intensidad o amplitud del eco recibido. La ecografía en modo estandarizado A requiere la utilización de una sonda de cómo mínimo 8 megahertzios (Mhz) que emita ultrasonidos paralelos.

El modo B se diferencia del modo A por ser una representación bidimensional. Cada eco se representa con un punto en el espacio que tiene una intensidad determinada. La coalescencia de múltiples ecos en el espacio da lugar a la representación en dos dimensiones de la estructura estudiada. Para realizar un estudio en modo B estandarizado es necesaria un sonda de unos 10 Mhz con un haz de ultrasonidos colimado.

El estudio ultrasonográfico en modo estandarizado B de las lesiones compatibles con melanoma coroideo, muestra típicamente una lesión ocupante de espacio y abombante hacia el cuerpo vítreo ("mushroom shaped") con

superficie hiperecoica, contenido tumoral homogéneo anecoico o hipoecoico (lo que indica que la estructura tumoral es regular) y sombra orbitaria posterior. La ecografía es capaz de detectar lesiones de unos 0,75 mm, pero el diagnóstico es más fiable cuando los melanomas tienen entre 2 y 2,5 milímetros de altura⁶³.

La reflectividad interna de la lesión a estudio contribuye al diagnóstico diferencial (ver TABLA 6), pues nos permite diferenciar el melanoma de otros tumores como el osteoma, las metástasis coroideas y la degeneración macular pseudotumoral que tienen todas, una reflectividad interna muy alta⁶³.

La ecografía también es capaz de detectar, de forma más sensible y específica la extensión extraescleral, cuando ésta es mayor de 1,5 mm, que la RM o la TC. Los nódulos de extensión extraescleral de melanoma uveal se caracterizan por ser masas bien circunscritas de reflectividad media y normalmente adyacentes a la masa intraocular⁶³.

La exploración en modo estandarizado A, pone de manifiesto el ángulo kappa que se caracteriza por la aparición de un pico de ecos de alta resonancia correspondientes a la superficie tumoral, los cuales decaen bruscamente mostrando la baja ecogenicidad del contenido tumoral. A pesar de que el ángulo kappa no es patognomónico, junto a una exploración fundoscópica compatible, sugiere altamente el diagnóstico de melanoma coroideo⁶³(ver TABLA 1.6).

TABLA 1.6⁶³- REFLECTIVIDAD ECOGRÁFICA INTERNA DE LAS LESIONES COROIDEAS

BAJA REFLECTIVIDAD	REFLECTIVIDAD MEDIA-ALTA
Melanoma	Membrana neovascular
Nevus	Metástasis
Desprendimiento de coroides	Hemangioma cavernoso
	Osteoma

1.6.2.2.3 TC Y RM

La tomografía axial computarizada no ofrece un diagnóstico más preciso que la exploración ultrasonográfica, y muchas veces no diagnostica correctamente la presencia de extensión extraescleral. En la resonancia magnética el melanoma presenta una señal hiperintensa respecto al vítreo en T1 e hipointensa en T2. Ésta se diferencia de la tomografía en que es más sensible que para diagnosticar extensión extraescleral⁵⁴.

1.6.3 FNAB (BIOPSIA ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA)

La FNAB se practica en casos en que el diagnóstico de melanoma no está claro, a pesar de haber utilizado todas las herramientas de diagnóstico no

invasivas de que disponemos, o bien en pacientes que desean una confirmación histológica de la enfermedad antes de someterse a tratamiento alguno.

Las técnicas de biopsia con aguja fina se introdujeron en los años 50, después de que las técnicas practicadas con agujas de mayor calibre (14 y 16 G) presentaran una tasa de dispersión tumoral muy elevada posterior a la biopsia.

La seguridad de la técnica ha quedado ampliamente demostrada en estudios con otros tipos de neoplasias⁶⁴. Existe algún estudio que demuestra mediante análisis de Cox que la práctica de biopsia-aspiración con aguja fina (de 25G ó menor) no modifica el pronóstico del melanoma⁶⁵. Los inconvenientes de la técnica incluyen la posibilidad de siembras celulares⁶⁶, complicaciones intraoculares derivadas de la misma punción o errores en el diagnóstico por toma de muestras inadecuadas^{64,67}.

La realización de una FNAB implica la utilización de una aguja de entre 22 y 30 G, con una longitud que depende de la localización de la lesión a biopsiar. La vía de abordaje puede ser transescleral o transvítrea entrando a la cavidad vítrea a través de la pars plana, de forma que la aguja introducida se conecta a un sistema tubulado y éste a una jeringa convencional. La finalidad de usar un sistema tubulado entre la aguja y la jeringa es que cuando se ejerza un movimiento de succión en el émbolo de la segunda, no haya movimiento inducido en la punta de la primera⁶⁴. Las complicaciones de la técnica incluyen sangrado tanto en cavidad vítrea y en cámara anterior, como en el espacio subretinano, además de lesiones retinanas como desgarros y proliferación vítreo-retinana⁶⁴.

1.7.-PERSPECTIVA SOBRE EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD:

A pesar de que la enucleación era el tratamiento más popular⁶⁸ para el manejo de los melanomas en la década de los 70, Zimmerman y colaboradores pusieron en duda la efectividad de dicho abordaje terapéutico para prevenir la enfermedad metastásica⁶⁹; lo que inició una corriente de pensamiento alternativa que se alejaba de la enucleación como tratamiento primario del melanoma uveal para acercarse a tratamientos localmente más conservadores.

Tanto fue así que en 1986 se puso en marcha un estudio multicéntrico en los Estados Unidos de América, conocido por las siglas COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study); cuya conclusión principal y más importante de cara al trabajo que hoy nos ocupa, fue que en el grupo de los melanomas medianos el tratamiento con braquiterapia y la enucleación tenían supervivencias equivalentes⁷⁰, presentando el primero respecto al segundo la ventaja de conservar las estructuras oculares y la visión en grados variables⁷¹.

En la literatura podemos ver descritas varias opciones de tratamiento radical o conservador, sobre las cuales se profundizará a continuación. Para la elección de una u otra técnica hay que tener en cuenta los siguientes parámetros:

- Diámetros y altura del tumor, extensión y localización del mismo
- Efectos secundarios del tumor sobre los tejidos oculares
- Patología oftalmológica concurrente (glaucoma, retinopatía diabética, neuropatías ópticas...)

- Estado general del paciente y esperanza de vida del mismo
- Preferencias del paciente

1.7.1.-OBSERVACIÓN PERIÓDICA:

La observación periódica es una opción aceptada para los tumores pequeños (menores de 3 milímetros de altura) hasta que se documente su crecimiento^{46,72}. La observación periódica incluye realización de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica, fotografías de fondo de ojo y ecografía en modos A y B (ver TABLA 1.7). En caso que existan otros factores de riesgo o de mal pronóstico (entre los cuales podríamos incluir la presencia de pigmento naranja, proximidad al disco óptico o a la mácula, presencia de líquido subretinano...) se considera indicado tratar las lesiones antes de que se documente dicho crecimiento⁴⁵.

TABLA 1.7- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS QUE HAY QUE REALIZAR DE FORMA PERIÓDICA

Exploración funduscópica bajo midriasis
Retinografías
Ecografía en modo A y B

1.7.2.-LASERTERAPIA:

Esta opción de tratamiento conservador se considera válida para lesiones pequeñas (menores de 3 milímetros de altura y menores de 12 milímetros de diámetro máximo) que estén localizadas a más de 3 milímetros de la foveola. Presenta la ventaja de ser un tratamiento relativamente fácil de aplicar (se puede realizar en la consulta externa), relativamente indoloro y con necesidad de escasos cuidados posteriores.

Clásicamente se realizaba con una fuente de xenon^{73,74,75,76}, pero el láser de argón primero y la termoterapia transpupilar con láser de diodo después, lo han suplantado^{68,77,78,79,80,81,82}.

La técnica de termoterapia transpupilar consiste en aplicar láser de diodo con una amplitud de onda de 810 nm, en forma de spot de unos 3 milímetros y una exposición de 60 segundos. Se requiere una lente de campo amplio de contacto para visualizar el fondo de ojo y administrar la energía; que al contrario que con el láser de argón se administra en el centro de la lesión y no alrededor de la misma⁸³. Se necesitan unas 3 ó 4 sesiones y unos 6 ó 9 meses para objetivar la regresión del tumor que queda sustituido por una lesión atrófica con grados variables de pigmento, a través de la cual es posible visualizar la esclera⁸⁴. La ventaja del diodo sobre el láser de argón es su menor daño sobre la retina sensorial. En la mayor de las series publicadas se obtuvieron buenos resultados en cuanto al control de las lesiones mediante su tratamiento con termoterapia transpupilar⁸⁴. Shields y colaboradores hablan de control de la lesión neofomativa en más del 90% de los casos con una tasa de

recurrencia del 9% después de tres sesiones de termoterapia, y una tasa estimada de recurrencia del 4% al año, de 12% a los dos años y del 22% a los tres años de seguimiento⁸⁴. A pesar de la excelente tasa de control local tumoral el tratamiento con este tipo de láser térmico también puede presentar complicaciones como obstrucción de rama venosa de la retina, tracciones retinianas^{85,86}, isquemia periférica, que en series como las de Shields llega casi a un 50% de los casos⁸⁴.

La terapia con láser de argón así como la termoterapia se pueden utilizar como adyuvantes en la resección local ab externo y en la braquiterapia^{87,88,89,90,91,92}. La finalidad de la aplicación de la laserterapia como tratamiento adyuvante depende del momento del tratamiento en que este se aplique y de las preferencias del autor. Así por ejemplo, para aquellos melanomas que son tratados con resección externa, algunos autores como Naumann⁹³ preconizan la utilización de fotocoagulación con láser argón en la base tumoral y en la retina pre-oral para evitar en desprendimiento de retina. En cambio, autores como Damato⁹⁴ rechazan esta idea y reservan la aplicación de láser argón o termoterapia en casos en los que se detecte presencia de tumor residual tras la resección externa de modo que se disminuye el riesgo de recrecimiento y diseminación tumoral. En cuanto a la utilización de laserterapia de forma adyuvante a la braquiterapia (llamada terapia en "sandwich") ésta tiene la finalidad de eliminar el tejido tumoral residual y minimizar así las posibilidades de recrecimiento.

Existen algunas referencias en la literatura, aunque muy limitadas en número de pacientes, de melanomas tratados con terapia fotodinámica^{95,96}. Las

primeras tentativas para tratar tumores oculares con terapia fotodinámica con hemoporfirina se hicieron en los años 70 y 80⁹⁶ pero se abandonaron por la ausencia de selectividad de la sustancia. La terapia fotodinámica, es una técnica que combina la aplicación de un láser de diodo de longitud de onda de 692 nm en la retina y la administración endovenosa de una sustancia fotosensible llamada verteporfirina a una dosis de 6 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal. Este tipo de terapia, a diferencia del láser de argón o diodo, tiene como ventaja que se basa en una reacción química no térmica, por lo cual teóricamente no produce un escotoma en la zona donde se aplica⁸³. La base fisicoquímica radica en la diferencia de acumulación de la verteporfina en los vasos retinianos normales respecto a los neoplásicos⁸³. La literatura publicada recoge casuísticas muy limitadas, no habla de resultados visuales a largo plazo y propone esta terapia como adyuvante.

1.7.3.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

1.7.3.1.-RESECCIÓN LOCAL

La primera referencia de tratamiento quirúrgico para el melanoma de coroides data de 1925⁹⁴. No fue hasta 1973 que Foulds desvinculó la aplicación de esta técnica al estado del ojo adelfo⁹⁷.

La resección local consiste en realizar un colgajo escleral superficial en la zona suprayacente al tumor, seguida de una esclerouvectomía que permita la

escisión en bloque de la masa y la realización de una vitrectomía parcial^{94,82}. Esta opción terapéutica se acostumbra a reservar para tumores de unos 6 milímetros de altura y de localización anterior, pues en estos casos la braquiterapia tiene una alta tasa de catarata radioinducida por la proximidad del cristalino al ápex tumoral y por tanto a la zona de prescripción. También se puede realizar en los casos en los que el tumor se acompaña de un desprendimiento exudativo extenso. Los grupos de Damato y Bechrakis han demostrado que en los casos anteriormente citados la resección local presenta mejores resultados visuales que la braquiterapia^{98,99}, con supervivencia libre de enfermedad y tasa de recidiva similares a ésta.

A pesar de lo anterior hay que destacar que la resección local está contraindicada en tumores mayores de 16 milímetros de diámetro, pues en estos casos el colgajo escleral que hay que resecar es demasiado extenso como para mantener la arquitectura y función del ojo⁹⁴. Esta técnica también está contraindicada en tumores a distancia al disco óptico menor de un diámetro de disco pues esto significa que el tumor es posterior y la creación de un colgajo escleral que incluya toda la base tumoral es tarea difícil. En casos en los que se detecte presencia de extensión extraescleral tampoco es una buena opción terapéutica dado que no podemos asegurar que tras la cirugía los márgenes de resección estén libres de enfermedad⁹⁴. Por último, deberemos declinar esta opción quirúrgica en aquellos pacientes en los que existan contraindicaciones para la anestesia pues durante la realización de la esclerouvectomía hay que inducir una hipotensión arterial sistémica⁹⁴ para evitar sangrados masivos y hemorragias expulsivas.

1.7.3.2.-ENDORRESECCIÓN

Esta técnica consiste en crear un abordaje a la cavidad vitrea mediante el establecimiento de 3 vías a través de la pars plana, realizar una vitrectomía extensa con la ayuda de un vitreotomo mecanizado. Posteriormente se realiza una retinotomía sobre la retina suprayacente al tumor y se desprende dicha retina, para exponer el tumor, con la ayuda de inyección de aire en el espacio subretiniano. Una vez que se ha expuesto el tumor se procede a extirparlo con la ayuda del mismo vitreotomo con el que se realizó la vitrectomía. Después de extirpado el tumor, se realiza intercambio aire-fluido dentro del espacio vítreo para poder efectuar fotocoagulación del lecho tumoral (algunos autores lo llaman pseudocoloboma por carecer de retina) y de sus bordes para evitar el desprendimiento de la retina circundante, tras lo que se procede a intercambio fluido-aire y aire-silicona intraocular^{82,100,101,102}. Finalmente se aplica crioterapia en las esclerotomías^{82,100} para evitar tanto el desprendimiento de retina por incarceration de vítreo o retina en las esclerotomías, así como para evitar la siembra de células neoplásicas en las mismas.

A pesar de ser un tratamiento conservador con unos resultados visuales aceptables a corto plazo, no puede ser considerado como un estándar de tratamiento dado que no existen series largas de pacientes tratados mediante endorresección ni estudios prospectivos randomizados que comparen éste con otros tratamientos validados (braquiterapia, resección local, enucleación).

Incluso algunos autores como Robertson⁶⁸ relegan esta técnica quirúrgica a la esfera experimental para el tratamiento de esta patología, pues conceptualmente y desde un punto de vista oncológico, violar la integridad del tumor dentro de una cavidad podría favorecer la siembra de células neoplásicas y el desarrollo de metástasis locales como se ha comprobado en el caso de la biopsia con aguja fina⁶⁶.

1.7.3.3.-ENUCLEACIÓN

La enucleación ha sido clásicamente el tratamiento de elección para el melanoma de coroides, sobretodo cuando las técnicas modernas de braquiterapia no estaban disponibles⁸². Tras las conclusiones arrojadas por el estudio COMS y ante la perspectiva de un manejo conservador la proporción de enucleaciones primarias para el tratamiento de esta afección ha disminuido considerablemente⁸².

La enucleación consiste en extirpar el ojo por completo respetando la conjuntiva y los músculos oculares extrínsecos. Tras la aplicación de anestesia (retrobulbar o general) se procede a realizar una peritomía conjuntival de 360°, para posteriormente disecar los tejidos blandos en los cuatro cuadrantes y separar los cuatro músculos rectos de su inserción escleral. Una vez aislados los músculos y la conjuntiva se procede a enuclear el ojo, seccionándolo a nivel del disco óptico. En la cavidad resultante se coloca un implante orbitario poroso y vascularizable, normalmente de polietileno (Medpor®), sobre el que se suturan

los músculos rectos, y posteriormente se recubre con la conjuntiva y la cápsula de Tenon que hemos disecado al principio¹⁰³.

El objetivo de colocar un implante orbitario en el momento de la enucleación es conseguir un volumen orbitario suficiente como para poder adaptar posteriormente una prótesis externa hecha de resina que semeja el aspecto externo del ojo, y que gracias al hecho que conservamos los músculos extraoculares consigue cierto movimiento conjugado¹⁰³.

Las indicaciones que permanecen absolutas para la enucleación primaria son⁸²:

- Presencia de extensión extraescleral
- Tumores peripapilares, foveales o yuxtafoveales
- Afectación de más de 6 husos horarios del cuerpo ciliar por el melanoma
- Invasión de la retina por el tumor
- Amaurosis dolorosa
- Glaucoma neovascular intratable que condicione dolor incoercible

En cuanto al tamaño del tumor la mayoría de expertos tratan los tumores grandes (grado III de COMS) con enucleación primaria, a pesar de que algunos autores han propuesto la braquiterapia como tratamiento inicial para los melanomas pertenecientes a este grupo^{104,105,106}. A pesar de que el tratamiento con braquiterapia puede suponer conservar el ojo, hay que tener en cuenta que la visión tras dicho tratamiento depende de la medida tumoral y que además

los pacientes con tumores de mayor tamaño tienen más posibilidades de presentar tanto recidiva local como metástasis a distancia con el tiempo^{106,107}

1.7.3.4.-EXANTERACIÓN ORBITARIA

La exanterioración orbitaria consiste en extraer el contenido orbitario hasta el periostio, con lo que implica reseca conjuntiva, músculos oculares extrínsecos y todo el contenido ocular; respetando en algunos casos los párpados que sirven para cubrir el lecho quirúrgico denudado. Esta cirugía, que resulta muy radical y mutilante, está reservada para pacientes con melanoma de coroides que presentan extensión orbitaria masiva acompañando o no a un ojo amaurotico y/ó doloroso.

1.7.4.-BRAQUITERAPIA

La braquiterapia, según el diccionario médico Mosby consiste en utilizar materiales radiactivos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas malignas mediante la colocación de fuentes radiactivas en contacto con los tejidos a tratar o implantados en ellos¹⁰⁸. Etimológicamente deriva del término griego *brachys*, que significa corto, y de *therapeia*, término griego que significa servicio dado al enfermo¹⁰⁹, lo que podría esquematizarse en que la braquiterapia consiste en aplicar tratamiento, en este caso partículas radioactivas, cerca del órgano o lesión a tratar.

La primera referencia sobre la braquiterapia para el tratamiento de tumores uveales fue atribuida a Moore y data de 1930¹¹⁰. Existen múltiples referencias posteriores concernientes al uso de una gran variedad de isótopos entre cuales cabe destacar Co⁶⁰, Rhu¹⁰⁶, Au¹⁹⁸, I¹²⁵, Ir¹⁹², Pd¹⁰³... A pesar de que en todas las referencias encontradas en la literatura se describen un tipo u otro de complicaciones asociadas, la braquiterapia es en líneas generales una buena alternativa a la enucleación en casos seleccionados de melanoma coroideo.

De momento se desconoce con exactitud cual es la dosis tumoricida. Se recomienda la administración de entre 50 y 100 Gy^{111,112,113} en el ápex tumoral, ya que por debajo de 50 Gy la tasa de fallo terapéutico es muy elevada¹¹¹. El COMS inició el estudio administrando 100 Gy en el ápex tumoral y una tasa de dosis de 50 a 125 cGy/hora¹¹⁴, pero en 1996 cambió a 85 Gy con una dosis de 43 a 105 cGy/hora¹¹⁵. Posteriormente esta dosimetría ha sido establecida por la American Brachytherapy Society como gold-estándar para el tratamiento de los melanomas uveales¹⁰⁴. A medida que los algoritmos de cálculo para las dosimetría de los diferentes isótopos se han ido perfeccionando e incorporando otras variables como la anisotropía y las tasas de atenuación del oro y el silastic las estimaciones son más precisas, de modo que de media, las dosis prescrita en el ápex debería ser el 89% de los 85Gy, o sea 75,65 Gy, calculados con el formalismo de la ABS¹⁰⁴.

Las fuentes más comunes de braquiterapia en la actualidad son el Ir⁹², el I¹²⁵ y el Ce¹³⁷. Estos han reemplazado al Co⁶⁰, al Ra²²⁶ y al Rd²²² por cuestiones relacionadas con las medidas de radioprotección¹⁰⁴. A su vez la vida media del

isótopo determina la aplicabilidad práctica del mismo, factor por el cual el Au¹⁹⁸ y el Rd²²² que tienen vidas medias muy cortas se dejaron de utilizar.

El tipo de energía que emite el isótopo determina su penetración tisular. La radiación gamma es de alta energía y presenta más penetrabilidad tisular que la radiación beta (electrones) que es de baja energía y penetra menos en los tejidos profundos. Por último el valor llamado "half-value layer" (HVL) representa el espesor de agua requerida para que la dosis del radionúclido quede atenuada un 50%, y resulta un parámetro a tener en cuenta para calcular y predecir cuanta dosis de radiación va a recibir la esclera. En la tabla siguiente (ver TABLA 1.7) se resumen los parámetros de los diferentes radionúclidos.

TABLA 1.7- CARACTERÍSTICAS DE LOS ISÓTOPOS USADOS PARA BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL^{104,115}

Símbolo	Isótopo	Vida media	Energía en mV	HVL	Coste
Co ⁶⁰	Cobalto	5,26 años	1,25	108	Bajo
I ¹²⁵	Yodo	59,6 días	0,028	20	Medio
Ir ¹⁹²	Iridio	72,2 días	0,38	63	Bajo
Ru ¹⁰⁶	Rutenio	367 días	3,5 (beta)	24	Alto
Ce ¹³⁷	Cesio	30 años	0,66	8,2	
Pd ¹⁰³	Paladio	17 días	0,021	15	Medio
Tn ¹⁸²	Tantalio	115 días	0,67	10	
Au ¹⁹⁸	Oro	2,7 días	0,41	7	Alto
Rd ²²²	Radon	3,8 días	0,83	10,6	
Sr ⁹⁰	Estroncio	28 años	2,27	1,5	

El diseño de la placa de braquiterapia ha evolucionado mucho hasta el actual. La placa estándar del COMS está hecha de oro, es de unos 0,4 milímetros de grosor y tiene forma de tapón de botella o de platillo. En la parte cóncava contiene una placa de Silastic®, que es un material plástico maleable, en el cual hay algunas depresiones semicilíndricas que contendrán las semillas cargadas. El diseño se realiza de tal modo que las semillas están en contacto con el oro, y aproximadamente a un milímetro de la superficie escleral. En la

parte exterior contiene unos pequeños aros que son de utilidad para fijar la placa a la esclera con la ayuda de suturas^{115,116}.

El implante de la placa se realiza bajo anestesia retrobulbar con escandicaína al 2%, bupivacaína al 0,75% e hialuronato sódico. Se practica una peritomía conjuntival para exponer el área escleral afecta y se procede a disecar los músculos rectos pertinentes. Se localiza el tumor con ayuda de un transiluminador y se marca el perímetro tumoral con diatermia o con un marcador quirúrgico de piel. Sobre este perímetro se coloca una placa fantasma para comprobar que cubra todo el perímetro tumoral además de un margen de seguridad de 2 milímetros.

Se delimita el perímetro de la máscara con la ayuda del rotulador y se retira. Sobre el nuevo perímetro (área afecta y margen de seguridad de 2 milímetros) se coloca la placa con las semillas radioactivas y se anuda a la esclera con suturas de nylon 5/0, a través de las escotaduras que tiene la placa para dicho efecto.

Si el caso lo requiere, se procede a la desinserción de uno o más músculos rectos, que se reinsertan posteriormente con una sutura ajustable, tras lo que se procede a cerrar la peritomía con suturas de poliglactina (Vicryl®) o de seda^{115,116}.

La mayoría de tumores responden a la administración de dicha radiación mostrando una reducción progresiva de la altura que puede llegar a extenderse a lo largo de dos años. El 50% de los tumores se reducen en un 50% o más respecto a la altura inicial, pero sólo en un porcentaje muy pequeño quedan en fase cicatricial o planos¹¹⁵. A medida que el tumor va reduciendo su altura,

aumenta la reflectividad interna por el aumento de densidad de células necróticas y disminuye la vascularización tumoral. En caso de que exista evidencia de recrecimiento tras la braquiterapia inicial, lo que equivale al aumento del 15 % de la altura previa al tratamiento o algún margen del tumor se extiende más de 2,5 centímetros, es necesario seguir al paciente de cerca y tener en cuenta que probablemente la braquiterapia ha fracasado como tratamiento primario¹¹⁵. No se considera, en este punto, oportuno realizar una segunda tanda de radiación de rescate¹¹⁵, a pesar de que hay algunos autores que opinan lo contrario^{117,118}.

La tasa de recurrencia reportada tras braquiterapia, es muy variable según el autor y el radioisótopo empleado. Dicha tasa oscila entre el 9 (3,3 años de seguimiento) y el 16% (5 años de seguimiento) para el Co⁶⁰^{119,120,121}. En el caso del I¹²⁵ existe una variabilidad que se extiende desde el 4%¹²² (4 años de seguimiento medio), llegando en algunos estudios hasta el 10%¹⁰⁷ (5 años de seguimiento), a pesar que autores como Tabandeh reportan tasas de recurrencia inferiores al 2% a los 3 años de seguimiento¹²³. En las recurrencias tras el tratamiento con braquiterapia, se estima un riesgo relativo de metástasis que según Gragoudas puede llegar a ser de 2,44¹²⁴ y según resultados del COMS, a los 5 años de seguimiento de los pacientes el aumento es del 1,5%¹⁰⁷.

En cuanto a los resultados concernientes a la agudeza visual, cuando el Co⁶⁰ todavía estaba en uso, MacFaul en su serie de tumores tratados con este isótopo, descubrió que el 35% de los pacientes tratados que mantenían su ojo intacto tenían una agudeza visual inferior o igual a movimiento de manos¹²⁵. Debido a la alta tasa de complicaciones relacionadas con el Co⁶⁰, en especial la

retinopatía exudativa y las alteraciones microvasculares, en 1973 Bedford¹²⁶ sugirió que debería evitarse el uso de dicho isótopo para el tratamiento de cualquier lesión situada a menos de 5 milímetros de la mácula o del disco óptico. Los grupos de Char¹²⁷ y Shields¹²⁸ describieron estos mismos efectos secundarios en Estados Unidos, y tras la publicación de Char en 1977 en la que el 50% de los ojos a los que aplicó Co tuvieron que ser enucleados por la presencia de complicaciones relacionadas con la braquiterapia, se abandonó el uso de dicho radionúclido para melanomas de localización posterior¹²⁷. La serie de Shields¹²⁸ presentaba los resultados de 100 pacientes tratados con Co seguidos durante 2 años, reportó un 30% de incidencia de neuropatía y retinopatía por radiación y una tasa de disminución de la agudeza visual significativa del 23% al final del seguimiento. El desarrollo de neuropatía y retinopatía por radiación son claramente dependientes de la dosis total de radiación aplicada sobre la retina (y en especial sobre la mácula) y sobre el disco óptico respectivamente, lo que a su vez depende de la medida tumoral (a mayor altura mayor dosis) y la localización (relación inversamente proporcional a la distancia de la mácula o al disco óptico). En aquellos casos en los que la radiación se administra de forma fraccionada, la tasa de complicaciones también depende de la energía contenida en cada una de las fracciones.

Alrededor de 1984 se publicó que la tolerancia estimada del disco óptico y de la retina en unos 5000 Gy¹²⁹. De todos modos, posteriormente se realizaron una gran variedad de estudios en los que se puso de manifiesto que la retinopatía y la neuropatía por radiación aparecían incluso con dosis inferiores a 35 Gy para el caso del Co y de 45 Gy para la radiación externa con

protones^{130,131}. Esto último estimuló la investigación de otros radiosiótopos que presentaran menor tasa de complicaciones. Así fue como se empezó a aplicar el Au¹⁹⁸ y el Ir¹⁹²¹³². En 1974 Lommatzsch fue el primero en propulsar el uso del Ru (emisor de radiación beta) para el tratamiento de melanomas posteriores¹³³. Unos años más tarde este mismo autor publicó una serie de 309 pacientes tratados con este radioisótopo, de los que el 23% tenían una agudeza visual superior a 20/40 a los 6 años de seguimiento¹³⁴. Otros autores como Foster y Rouberol han publicado recientemente sus resultados con este isótopo siendo la supervivencia a los 5 y 10 años del 82% y 72% respectivamente, la tasa de maculopatía por radiación del 29% y la tasa de neuropatía por radiación del 8,5% respectivamente¹³⁵.

Las primeras referencias en la literatura sobre el uso del I¹²⁵ datan de 1976¹³⁶. Sealy, su autor, destacó que la energía que emitía podía ser fácilmente absorbida por una placa de Au o Pb de un milímetro. En la década de los 80 Robertson apuntó la posibilidad de que dicho isótopo podía ser utilizado en el tratamiento de neoplasias intraoculares^{137,138}.

A pesar de que los defensores de la aplicación de I¹²⁵ abogan por una menor tasa de efectos secundarios y por su aparición más tardía, parece que los resultados visuales son parecidos a los obtenidos con otros radionúclidos¹¹⁵. Tanto es así que el COMS ha objetivado que casi el 50% de los pacientes pierde 6 o más líneas de visión a los 3 años de seguimiento¹³⁹.

Recientemente, en el año 2002, se han descrito otros radiosiótopos como el Pd¹⁰³¹⁴⁰ que parece que presenta tasas de control tumoral local y supervivencia parecidas a las del I¹²⁵ pero con resultados visuales algo mejores.

A pesar de esto, no se dispone todavía de estudios randomizados que permitan comparar los dos isótopos, y además no se conoce con demasiada profundidad la dosimetría del Pd¹⁰³.

1.7.5.-TRATAMIENTO CON OTRAS PARTÍCULAS CARGADAS: PROTONES Y CIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA

Las técnicas de radioterapia más importantes para el tratamiento del melanoma son la braquiterapia (ya comentada anteriormente), el tratamiento con protones obtenidos del He (Helio) o del C (Carbono) y la cirugía estereotáctica con gamma-knife¹²⁴. Las ventajas de la radiación con partículas cargadas están basadas en las propiedades físicas que hacen posible la administración de altas dosis en focos tisulares muy concretos y limitados. Este efecto es posible dado que los haces de partículas pueden ser colimados, o sea concentrados y dirigidos en una dirección concreta, para que emitan de forma uniforme la máxima cantidad de radiación en el tejido tumoral, minimizando el efecto de ésta sobre los tejidos circundantes, se mejora así la ratio de control local versus la aparición de complicaciones lo que a su vez permite que la opción de tratamiento conservador sea plausible en tumores más grandes¹²⁴.

El grupo de Gragoudas, actualmente considerado la máxima autoridad científica en el tratamiento, ha publicado resultados de control tumoral local excelentes con tasas de regresión tumoral total tras la finalización del tratamiento que llegan hasta el 15%^{141,142}.

En cuanto a los resultados de agudeza visual los mismos autores han estimado que la probabilidad de desarrollar una pérdida de agudeza visual significativa (o sea inferior a 20/200 ó 0,1) tras el tratamiento oscila entre el 16 y el 90%¹⁴³ según el tipo de tumores tratados. En dicho estudio se realiza una estratificación de dichos tumores tratados según su tamaño y proximidad a la mácula y el disco óptico pues parece obvio que cuanto más grandes sean y más próximos estén a dichas estructuras peor será la agudeza visual final. Otros autores han cifrado esta pérdida de agudeza visual a los 6 años en 3,02 líneas en la escala Snellen de media¹²² y en 4 líneas de media a los 24 meses de seguimiento¹⁴⁴.

Como la braquiterapia, el tratamiento con partículas cargadas también tiene complicaciones asociadas:

- Incidencia de glaucoma neovascular entre el 10%¹²² y el 38%¹⁴⁴ según el autor
- Incidencia de neuropatía por radiación entre el 15 y el 20%, aunque en alguna serie de tumores mayores de 10 milímetros la incidencia es del 9,5%¹⁴⁴ (esta serie tiene un seguimiento de 24 meses). Las series con seguimiento de 5 años describen incidencias de papilopatía del 81% si el melanoma está en contacto con el disco óptico y del 67% si está a 1 diámetro de disco de distancia o más¹⁴⁵
- Incidencia de maculopatía que varía entre 64%¹⁴¹ y 9,5%¹⁴⁴ (serie con un seguimiento de 24 meses), pero que en algunas series con 5

años de seguimiento llegan hasta cifras tan elevadas como el 89%¹⁴⁶

- Tasa de enucleación secundaria del 3% durante el primer año, disminuyendo dicha cifra hasta el 1% hacia el cuarto año¹⁴⁸. La causa más frecuente de enucleación secundaria es el glaucoma neovascular y los factores de riesgo para la misma son una altura tumoral mayor de 8 milímetros, localización del margen anterior en el cuerpo ciliar o en estructuras angulares y proximidad a la fovea¹⁴⁸. En una serie de melanomas mayores de 10 milímetros tratados con protones la tasa de enucleación en el primer año se elevó hasta el 46% poniendo en evidencia la importancia de la altura tumoral para el desarrollo de complicaciones¹⁴⁴
- Incidencia acumulada de metástasis a los 5 años del 20%¹⁴⁷
- Recurrencia tras el tratamiento del 2 al 4% con una probabilidad estimada de control tumoral local a los 5 años del 98%¹⁴⁷
- Posibilidad de retención del globo ocular el 95% a los 2 años y del 90% a los 5 años¹⁴⁸

La radiocirugía estereotáctica puede representar una alternativa al tratamiento con protones en los casos de melanoma uveal¹⁴⁹. Durante los años 60, el concepto de radiocirugía estereotáctica fue acuñado por el neurocirujano Sueco Lars Leksell, que junto con el radiobiólogo Borje Larsson desarrolló el primer Gamma-Knife¹⁵⁰. La cirugía estereotáctica en realidad consiste en administrar en un dosis única una dosis de radiación ionizante a un volumen tisular. La unidad Leksell consiste en una fuente de radiación y una mesa móvil

para el paciente. Encima de la mesa del paciente hay 5 cilindros dispuestos de forma concéntrica que contienen las 201 fuentes de Co, que a su vez tienen forma cilíndrica. Cada fuente produce un haz que se halla colimado y además se coloca al paciente un casco especial con agujeros de 4, 8, 14 y 18 milímetros de diámetro, que produce un colimado secundario de los haces de radiación que a él llegan. Esto permite dirigir la radiación emitida por las fuentes en un solo punto de modo que el tumor recibe la máxima radiación pero las curvas de isodosis tienen una pendiente muy marcada y los tejidos circundantes reciben la mínima radiación posible^{149,150}. Cuando se trata de irradiar volúmenes irregulares y no esféricos se pueden desactivar selectivamente algunas de las fuentes y se pueden tapar algunos de los agujeros del casco colimador¹⁴⁹. La precisión del sistema es de unos 0,3 milímetros, pero dado que para el tratamiento es necesario practicar técnicas de exploración por la imagen, la precisión final depende además de la precisión de la técnica de estudio empleada, por lo que si se combina con RM de alta resolución la precisión es de aproximadamente 0,5 milímetros¹⁴⁹.

El volumen diana se define de modo que el tumor esté incluido en la curva de isodosis del 50%, que se establece en 25Gy¹⁴⁹. Los estudios publicados muestran buenas tasas de supervivencia que oscilan entre el 74% a los 5 años¹⁵¹ y el 67% a los 2 años¹⁵², y que son comparables a las de la enucleación¹⁴⁹. En cuanto al control local, oscila entre tasas del 98%¹⁵¹ a los 2 años y del 100%¹⁵² a los 2 años. La tasa de complicaciones descrita por el grupo de Dieckmann y colaboradores es de 25% para la retinopatía, del 18,9%

para la catarata radioinducida, del 20% para la neuropatía y del 8,8% para el glaucoma neovascular¹⁵³.

1.7.6.-TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El factor predictor más importante de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica es el número de tejidos u órganos afectados a distancia de la enfermedad primaria¹⁵⁴. La supervivencia, cuando sólo hay un órgano afecto es de unos 7 meses, mientras que cuando hay 2 localizaciones la supervivencia se reduce a 4 meses y a 2 meses si hay tres o más órganos afectados. Estos datos han permitido reconsiderar la exéresis quirúrgica de las metástasis focales, dado que dicha opción terapéutica proporciona un intervalo libre de enfermedad con una morbilidad asociada razonable, y permite además una paliación de los síntomas asociados al efecto masa. Algunas series recientes han demostrado una supervivencia a los 5 años del 20% tras exéresis completa de metástasis pulmonares¹⁵⁵ y del 28% tras metástasis en el tracto gastrointestinal¹⁵⁶. Se desconoce por qué la resección quirúrgica de las metástasis se asocia con un aumento de la supervivencia, pero se postula que la citorreducción del antígeno tumoral puede ayudar a que el sistema inmune del huésped sea más eficiente¹⁵⁷.

El melanoma es un tumor relativamente radioresistente, pero la radioterapia puede utilizarse como paliativo de síntomas como la hemoptisis incoercible, compresión medular o control de dolor óseo secundario a lesiones metastásicas osteolíticas¹⁵⁸.

En cuanto a los agentes quimioterápicos, pocos han demostrado su eficacia contra la enfermedad metastásica, de modo que la quimioterapia adyuvante se considera con intención paliativa. También se han probado varias combinaciones de agentes, conteniendo todas ellas dacarbazina, aunque dichas combinaciones presentan tasas de respuesta del 40% que no son mantenidas¹⁵⁸.

A parte de los agentes quimioterápicos clásicos (dacarbazina básicamente) también se han desarrollado varios estudios con agentes biológicos para que al ser combinados con los primeros, permitan alargar los periodos de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica (adyuvancia) (ver TABLA 1.8)¹⁵⁹. Entre estos agentes podemos destacar el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), el *Corynebacterium parvum*, el Levamisol, el alfa-interferón y la interleukina 2 (IL-2)¹⁵⁹.

TABLA 1.8- PROTOCOLOS DE BIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Dacarbazina + BCG
BCG+Dacarbazina+Tenipósido+Lomustina (CCNU)
Carmustina (BCNU)+Hidroxiurea+BCG
C.parvum+BCNU+Actinomicina+Vinblastina
Dacarbazina+IL-2

1.8.-EL COLLABORATIVE OCULAR MELANOMA STUDY

La controversia propuesta por Zimmerman sobre la sospecha de que la enucleación pudiera asociarse a una mayor tasa de metástasis⁶⁹ desenvocó en el diseño de un estudio en EUA de tipo multicéntrico, llamado COMS. Dicho estudio se inauguró en 1986 y se diseñó para tener 3 brazos ^{160,161,162}:

- Estudio observacional para melanomas pequeños. Se reclutaron 204 pacientes que se siguieron hasta 1996.
- Estudio clínico randomizado para melanomas grandes. Este brazo se diseñó con el fin de comparar el tratamiento de enucleación sola versus enucleación precedida de radioterapia, dado que se creía que la administración previa de radioterapia sobre el ojo podría disminuir la tasa de metástasis. Se reclutaron 1860 pacientes de los que 506 fueron randomizados a enucleación y 497 a enucleación precedida de radioterapia. Dichos pacientes se siguieron durante un mínimo de 5 años o hasta el momento del exitus.
- Estudio clínico randomizado para melanomas medianos para comparar el tratamiento con enucleación versus braquiterapia con yodo-125. En este caso se reclutaron un total de 3418 pacientes desde 1986 hasta 1998, de los que 1317 fueron considerados candidatos y se randomizaron 660 a enucleación primaria y 657 a braquiterapia. En este caso los pacientes también se siguieron durante un mínimo de 5 años o hasta el momento del exitus.

De forma paralela y a partir de 1994, se inició un estudio sobre la calidad de vida de los pacientes afectos de melanoma randomizados en alguno de los dos brazos terapéuticos propuestos¹⁶³.

Se establecieron unos criterios de inclusión¹⁶⁰ que quedan recogidos en las siguientes tablas (ver TABLA 1.9,1.10 Y 1.11).

La clasificación de los tumores diagnosticados por el grupo del COMS se hizo en base a sus medidas obtenidas en el momento del estudio ecográfico (ver TABLA 1.12).

De los 800 melanomas clasificados como pequeños se incluyeron 204. Hasta junio de 1996, 83 de ellos fueron tratados. En este grupo se documentaron un total de 27 fallecimientos. Se objetivó una tasa de crecimiento tumoral del 21% y del 31% a los 3 y 5 años respectivamente⁴⁶ con una mortalidad global estimada a los 5 y 8 años del 6% y 15% respectivamente⁵². Las curvas de Kaplan-Meier arrojaron unos valores de mortalidad específica del 1% a los 5 años y del 4% a los 8 años⁵².

TABLA 1.9 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN GENERALES

El paciente debe cumplir todos los criterios
Melanoma de coroides primario en un solo ojo
Medidas tumorales delimitadas por ecografía de forma precisa
Edad ≥ 21 años
Capacitado para dar el consentimiento informado
Capacitado para realizar las visitas de seguimiento
Ausencia de contraindicación para la cirugía o radioterapia
Cumplir los criterios de medidas tumorales para cualquier brazo terapéutico

TABLA 1.10 - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluye si presenta alguno de los criterios
Cualquier condición que impida dar el consentimiento o realizar el seguimiento
Estar bajo tratamiento inmunosupresor
Tratamiento previo para el melanoma
Tratamiento previo para cualquier condición o proceso ocular secundario al tumor
Biopsia-aspiración con aguja fina previa
Extensión extraescleral muy evidente
Melanoma coroideo difuso, en anillo o multifocal
Afectación de más de la mitad del cuerpo ciliar
Existencia de otros procesos neoplásicos primarios o metastáticos salvo cánceres cutáneos melanóticos o carcinoma in situ del cérvix uterino

TABLA 1.11- CRITERIOS DE INCLUSIÓN ADICIONALES PARA EL BRAZO TERAPÉUTICO DE BRAQUITERAPIA

Se incluye si cumple todos los criterios
Agudeza visual del ojo adelfo >20/200
Ausencia de glaucoma secundario o neovascular en el ojo afecto de melanoma
Tumor no contiguo con el disco óptico. Si se encuentra a < 2 mm del disco óptico que no ocupe más de 90°
Ausencia de afectación del iris o de la cámara anterior
Transparencia de medios suficiente como para permitir la observación precisa y cercana de la lesión

TABLA 1.12 - CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES^{160,161}

TAMAÑO	ALTURA (mm)	DIÁMETRO MAYOR (mm)	BASAL	DISTANCIA DISCO (mm)	AL ÓPTICO
<u>Nov 1986-Nov</u>					
<u>1990</u>					
Grandes (III)					
Subgrupo 1	>8	Sin restricción (-)		-	
Subgrupo 2	≥2	>16		-	
Medianos (II)	3,1-8	≤16		≥2	
Pequeños (I)					
Subgrupo 1	≤3	-		-	
Subgrupo 2	<2	>16		-	
<u>>Nov 1990</u>					
Grandes					
Subgrupo 1	>10	-		-	
Subgrupo 2	≥2	>16		-	
Subgrupo 3	>8	-		<2	
Medianos	2,5-10	≤16		-	
Pequeños					
Subgrupo 1	<2,5	<16		-	
Subgrupo 2	<2	>16		-	

En cuanto al grupo de los melanomas grandes, a los 5 años de seguimiento, el 47% de los pacientes randomizados a enucleación y el 44% de los asignados a radioterapia seguida de enucleación habían muerto. La supervivencia estimada a los 5 años del tratamiento expresada en intervalos de confianza fue del 57% (95% CI 52%-62%) para pacientes tratados con enucleación sola y del 62% (95% CI 57%-66%) para los pacientes tratados con radioterapia previa a la enucleación⁵¹. Así pues, el análisis de la supervivencia a los 5 y 8 años no mostró diferencias significativas entre los dos brazos terapéuticos⁵¹. Dado que todos los pacientes fueron sometidos a enucleación la función visual posterior al tratamiento no fue objeto de análisis de este brazo del estudio.

El 26% de los pacientes asignados a enucleación murieron con enfermedad metastásica histológicamente probada, mientras que lo hicieron el 28% de los pacientes tratados con radioterapia previa a la enucleación⁵¹. El asentamiento de la enfermedad metastásica más frecuente fue el hígado⁵¹. El estudio anatomopatológico de los ojos enucleados confirmó que el 99,7% de los especímenes examinados tenían melanoma coroideo maligno¹⁶⁴. Dicho análisis permitió elucidar que la aplicación de radioterapia previa a la enucleación sólo disminuía el número de mitosis^{31,51}, puso de manifiesto una nueva variante de melanoma, el de células claras³⁷, y enfatizó sobre la importancia de la ratio de regiones nucleolares organizadas de cara a la predicción de metástasis tardías¹⁶⁵.

Por lo que respecta a los melanomas medianos, a finales de septiembre del año 2000, todos los pacientes habían sido seguidos durante un mínimo de

dos años. De ellos, 1274 pacientes se habían seguido 3 o más años y 1072 contaban con 5 años de seguimiento⁷⁰. El 28% de los pacientes asignados al brazo de enucleación primaria habían muerto mientras que habían fallecido el 27% de los asignados a braquiterapia⁷⁰. La supervivencia estimada a los 5 años del tratamiento expresada en intervalos de confianza fue del 81% (95% CI 77%-84%) para pacientes tratados con enucleación y del 82% (95% CI 79%-85%) para los pacientes tratados con braquiterapia^{70,166}. Así pues, el análisis de la supervivencia a los 5 y 8 años no mostró diferencias significativas entre los dos brazos terapéuticos¹⁶⁶.

La tasa de enucleación secundaria a los 5 años de los pacientes tratados con braquiterapia fue del 12% (95% CI 10%-60%)¹⁰⁷. Se objetivó un fracaso del tratamiento en 57 ojos con una tasa acumulada a los 5 años del 10% (95% CI 8%-13%)¹⁰⁷.

Tras 3 años de seguimiento quedó manifiesto que en los pacientes afectados de melanoma coroideo randomizados a braquiterapia, la tasa acumulada de pérdida de 6 líneas o más de visión respecto a la agudeza visual basal fue de 49% (95% CI 44%-53%) y la tasa acumulada de agudeza visual inferior a 20/200 (0,1) fue del 43% (95% CI 38%-49%)¹³⁹.

Tras más de 10 años de seguimiento quedó manifiesto que la agudeza visual en el ojo adelfo de los pacientes randomizados a cualquier brazo terapéutico, sólo cambiaba una letra (0,2 líneas), por lo que los pacientes tratados con braquiterapia o radioterapia no tenían mayor riesgo de perder agudeza visual o ser diagnosticados de otros procesos del área oftalmológica que los pacientes tratados con enucleación sola¹⁶⁶.

2.-HIPÓTESIS DE TRABAJO

Clásicamente el melanoma uveal, cualquiera que sea su tamaño y localización se ha tratado mediante enucleación. Como concepto, en el campo de la cirugía oncológica, parece que la exéresis radical de la neoplasia y sus tejidos circundantes sea el mejor planteamiento delante de esta afección. A pesar de esto, la enucleación compromete total e irreversiblemente la función visual del ojo enucleado, y según algunos autores podría incluso incrementar el riesgo de metástasis a distancia. A los largo de los últimos 10 años la braquiterapia se ha consolidado como tratamiento alternativo a la enucleación para determinados melanomas uveales, puesto que con esta técnica se conserva de la anatomía y la función visual. Según nuestra impresión clínica, los resultados funcionales tras el tratamiento son sólo “moderadamente buenos”, y tras la aplicación de dicho tratamiento se produce un pérdida importante de agudeza visual; por lo que hemos diseñado un estudio bajo las siguientes hipótesis:

1. La braquiterapia escleral con I^{125} es un tratamiento conservador para el melanoma uveal que produce pérdida variable de agudeza visual en los pacientes tratados.
2. La evolución de la agudeza visual, tras aplicar el tratamiento de braquiterapia a pacientes afectos de melanoma uveal, a pesar de depender de múltiples factores, puede ser predecida mediante un modelo matemático.

3.-OBJETIVOS

3.1.-PRINCIPALES

Describir la evolución de la agudeza visual tras la aplicación del tratamiento con braquiterapia con semillas de I^{125} e intentar establecer una relación matemática entre la agudeza visual y una o más variables relacionadas con el paciente, la enfermedad oftalmológica y/ó el tratamiento administrado.

3.2.- SECUNDARIOS

1. Descripción demográfica de la población objeto de estudio
2. Descripción de los tumores tratados
3. Descripción del tratamiento radioterápico administrado
4. Determinación de la respuesta terapéutica
5. Supervivencia de los pacientes tratados
6. Determinación de las complicaciones del tratamiento administrado

4.-MATERIAL Y MÉTODOS

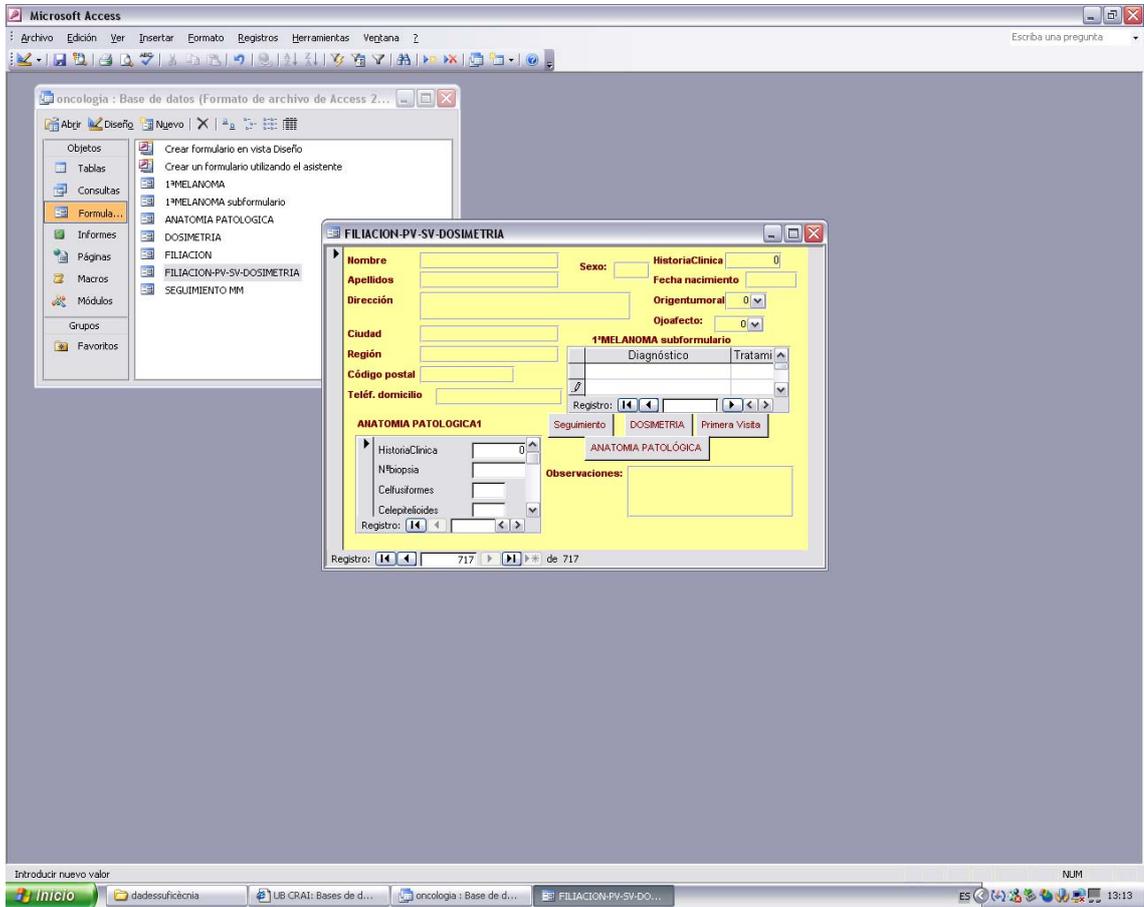
4.1.-CONSIDERACIONES GENERALES

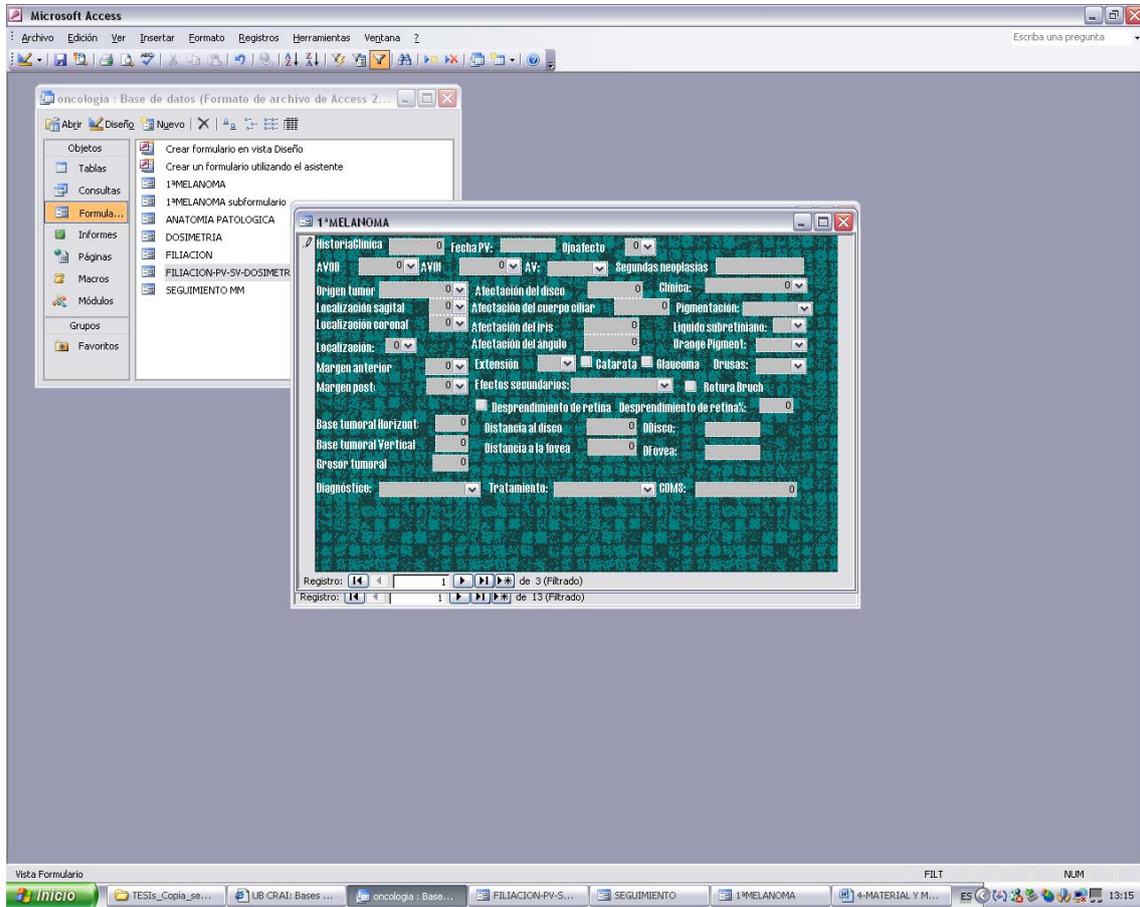
En el año 1996 se empezó a utilizar la braquiterapia con I^{125} para el tratamiento de los melanomas uveales en Hospital Universitari de Bellvitge. Dado que los resultados concernientes a supervivencia y a agudeza visual del estudio COMS no se publicaron hasta 2001, se planteó un estudio de tipo observacional no controlado.

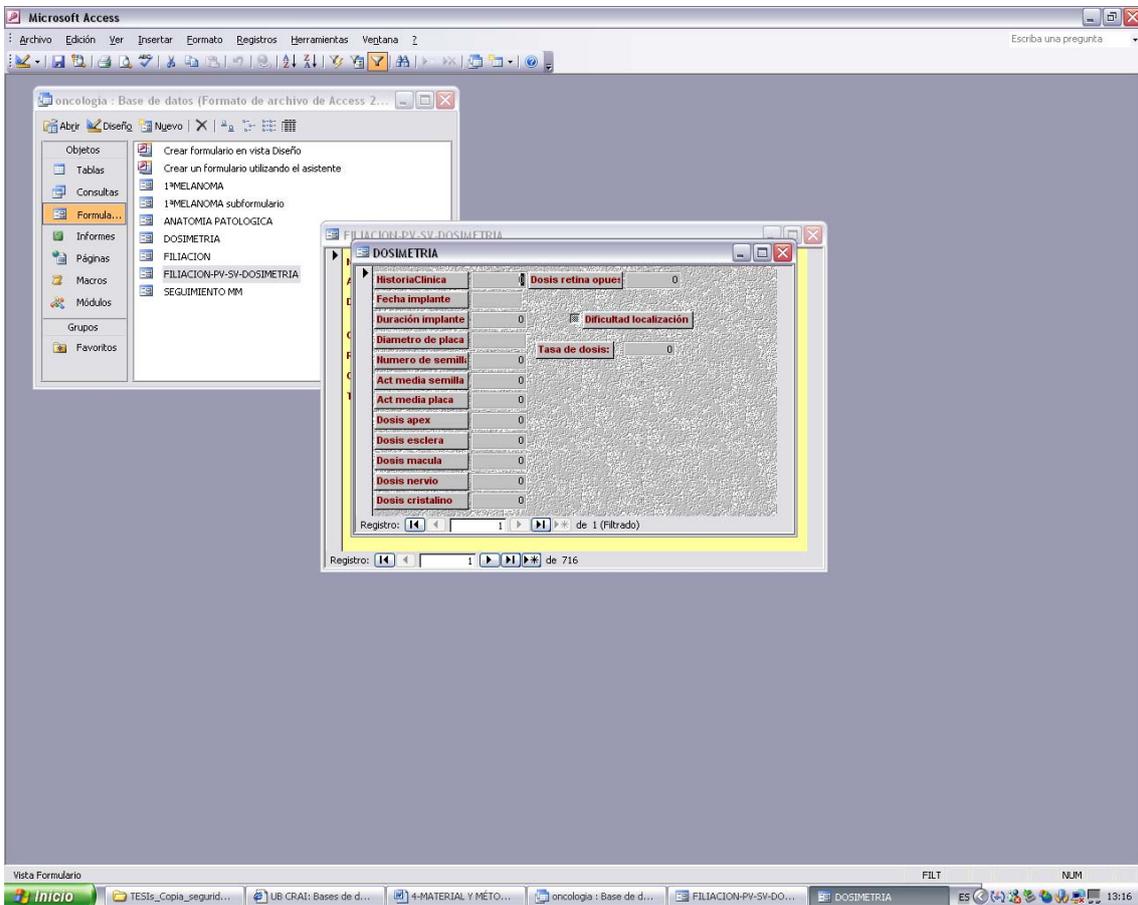
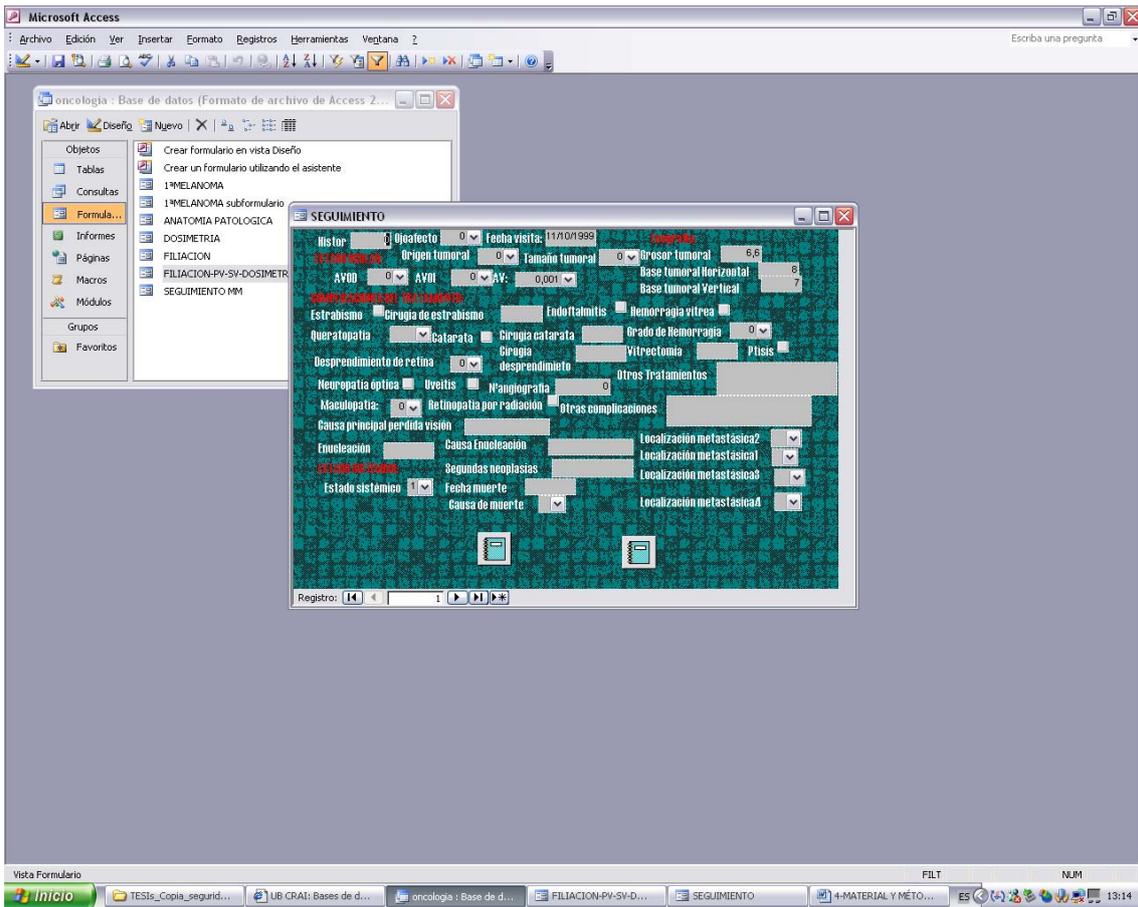
El estudio ha tenido lugar en la Ciutat Universitària i Sanitària de Bellvitge, en las Consultas Externas de Oftalmología del Hospital Universitari de Bellvitge, las Consultas Externas del Servicio de Radioterapia del Institut Català d'Oncologia y su quirófano de braquiterapia. Se han incluido los pacientes afectos de melanoma coroideo tratados de forma primaria con placas esclerales de braquiterapia con semillas de I^{125} atendidos en nuestro centro entre los años 2000 y 2005.

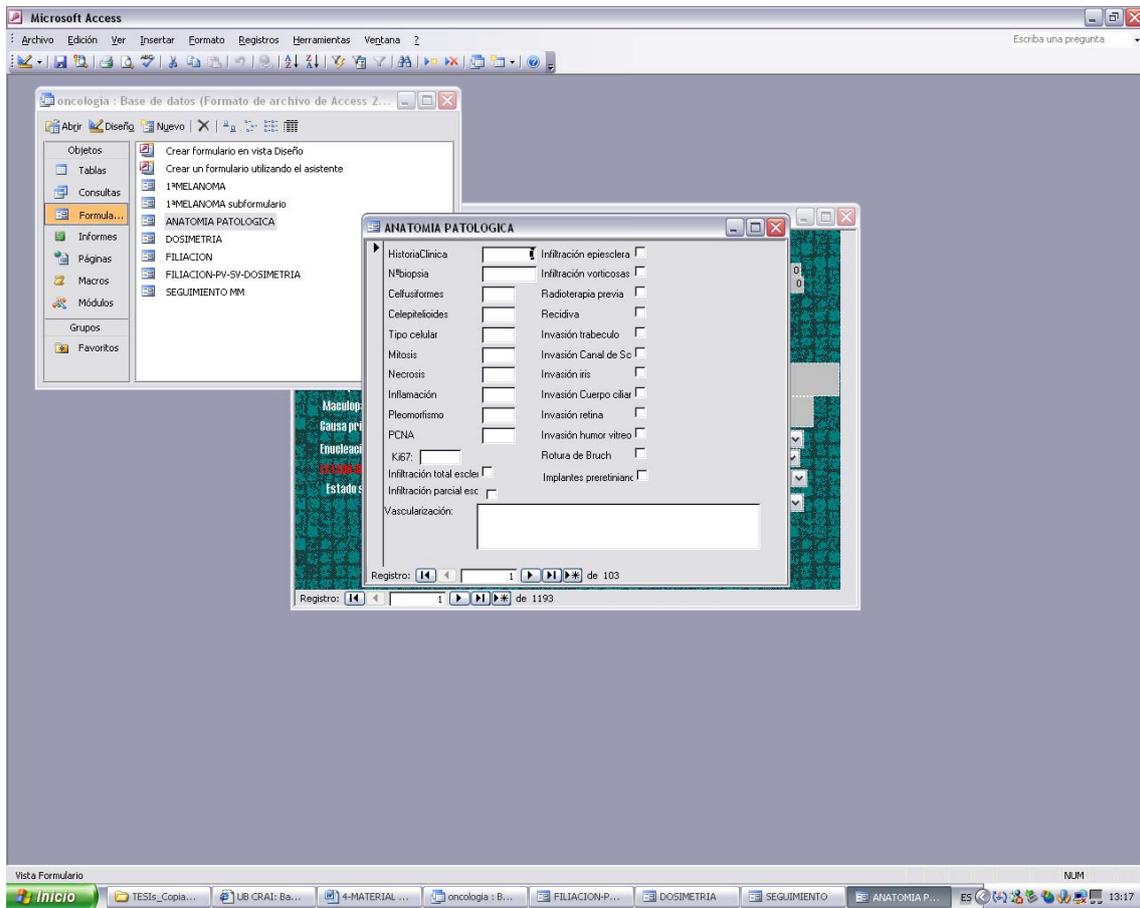
El estudio comprende 120 pacientes diagnosticados de melanoma uveal y tratados con braquiterapia con semillas de yodo-125 en este centro, con un seguimiento mínimo posterior al desimplante de la placa de un año. Para la recogida de datos se diseñó una base de datos Access®, con todas las variables objeto de estudio (FIGURA 4.1).

FIGURA 4.1. INTERFAZ DE USUARIO DE LA BASE DE RECOGIDA DE DATOS









4.2.-ESTUDIO INICIAL DE LOS PACIENTES

Ante la sospecha clínica de melanoma uveal se practica una primera visita oftalmológica que incluye anamnesis clínica, mejor agudeza visual corregida medida con optotipos de Snellen, exploración biomicroscópica con lámpara de hendidura, exploración fundoscópica indirecta bajo midriasis farmacológica con ciclopentolato (Colircusí Cilcopléjico® Alcon Cusí, Barcelona) y fenilefrina (Colircusí Fenilefrina 2%® Alcon Cusi, Barcelona). La exploración del fondo de ojo se lleva a cabo con lentes oftalmoscópicas de no contacto (Volk ® de +20D, +78D ó +90D). Se realiza ecografía en modos A y B (Oti Scan® Ophthalmic Technologies, Toronto , Canadá).

La exploración funduscópica y ecográfica nos permite caracterizar y diagnosticar el tipo de tumor, así como descartar enfermedad extraescleral. En concreto recogemos los datos relativos a la altura tumoral, los diámetros longitudinal y transversal de la base tumoral, la distancia del tumor a la fóvea y a la papila, la localización del tumor, la extensión, la afectación de estructuras nobles como el disco óptico y la fóvea, el ángulo iridocorneal y la presencia de desprendimiento de retina asociado (ver punto 4.6 para detalles del formulario de recogida de datos).

De forma previa a la inclusión en el protocolo de braquiterapia todos los pacientes son sometidos a un estudio de extensión sistémica, que consta de las siguientes exploraciones:

1. Ecografía abdominal que incluya exploración hepática a fin de descartar lesiones focales sugestivas de metástasis hepática

2. Analítica sanguínea completa que incluya marcadores hepáticos (fosfatasa alcalina, transaminasas, LDH y gamma-glutariltranspeptidasa)
3. Electrocardiograma como exploración preoperatoria imprescindible
4. Radiografía simple de tórax para descartar lesiones focales parenquimatosas pulmonares sugestivas de metástasis en las proyecciones de frente y perfil
5. Exploración física completa por parte de oncología para descartar otros focos de metástasis

4.3.-PACIENTES TRIBUTARIOS DE BRAQUITERAPIA COMO TRATAMIENTO PRIMARIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

Se consideran tributarios de braquiterapia con I¹²⁵ todos aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios (el criterio 1 es requisito indispensable. Deben cumplir además unos de los criterios descritos como 2,3 y 4):

1. Presencia de lesión coroidea compatible con melanoma y estudio de extensión sistémica negativo
2. Lesión que cumpla los requisitos para ser clasificada dentro del grado II de COMS (altura tumoral entre 3 y 10 milímetros) o presencia de crecimiento documentado en aquellas lesiones que cumplan los requisitos para ser incluidas en el del grado I de COMS

3. Pacientes afectados de melanoma coroideo incluidos en el grado III de COMS que no aceptan la enucleación o resección local como tratamiento primario
4. Pacientes con recidiva tumoral tras tratamiento con laserterapia (termoterapia transpupilar o láser argón). El tumor no deberá exceder de 10 milímetros de altura y sus diámetros no deberán ser mayores de 16 milímetros. Estos tumores serán clasificados bajo la categoría de COMS IX (tratamiento de rescate)

4.4.- PLANIFICACIÓN DOSIMÉTRICA

Tras obtener el consentimiento informado del paciente, se realiza un estudio dosimétrico.

Para realizar la reconstrucción en tres dimensiones del globo ocular y de la tumoración (altura tumoral y los dos diámetros de la base del tumor), así como la relación topográfica con los órganos de riesgo, se traslada la exploración clínica oftalmológica realizada a un esquema gráfico predefinido y posteriormente se digitaliza mediante un sistema informático desarrollado por M. Astraham en la Universidad de California (BEBIG. Plaque simulator versión 2.16).

Para cada caso se determina:

1. El tamaño de la placa, el número de semillas de I^{125} , y su distribución para suministrar al volumen blanco la dosis prescrita

2. Las dosis recibidas por las estructuras adyacentes: esclera, cristalino, disco óptico, mácula y superficie retinana opuesta al ápex tumoral

3. El tiempo de permanencia de este implante en el paciente para suministrar la dosis prescrita

4.5.-IMPLANTE DE LA PLACA EPIESCLERAL CON I¹²⁵

Con los diámetros, el grosor tumoral y la longitud axial obtenidos por ecografía en modo A (realizada durante la primera visita al Servicio de Oftalmología), se efectúa un estudio dosimétrico para el diseño del tipo y medida de la placa epiescleral (la medida más grande disponible son 22 milímetros de diámetro) teniendo en cuenta la dosis de las semillas radioactivas de yodo-125.

Bajo anestesia retrobulbar con escandicaína al 2%, bupivacaína al 0,75% e hialuronato sódico, se practica una peritomía conjuntival (FIGURA 4.2) de extensión y grados variables para exponer el área escleral afecta. Se procede a disecar los músculos rectos pertinentes (FIGURA 4.3) y si resulta necesario se desinsertan (FIGURA 4.4). Se localiza el tumor con ayuda de un transiluminador y se marca el perímetro tumoral con diatermia o con un marcador quirúrgico de piel (FIGURA 4.5). Sobre este perímetro, se coloca una placa fantasma (fantoma inactivo) para comprobar que cubra todo el perímetro tumoral además de un margen de seguridad de 2 milímetros (FIGURA 4.6).

Se delimita el perímetro de la máscara con la ayuda del rotulador y se retira. Sobre el nuevo perímetro (área afecta y margen de seguridad de 2 milímetros) se coloca la placa con las semillas radioactivas y se anuda a la esclera con suturas de nylon 5/0, a través de las escotaduras que tiene la placa para dicho efecto.

Si el caso lo requiere, se procede a la desinserción de uno o más músculos rectos, que se reinsertan posteriormente con una sutura ajustable (FIGURA 4.10). Antes del cierre conjuntival se inyectan gentamicina sulfato (2 gramos) y 40 miligramos de metilprednisolona succinato (Urbason®) subconjuntivales con la ayuda de una jeringa y aguja de insulina.

La conjuntiva se cierra mediante puntos sueltos de Vicryl® 7/0 (poliglactina) (FIGURA 4.11). El paciente permanece ingresado en la unidad de Braquiterapia, con el aislamiento adecuado hasta la retirada de la placa.

Los cuidados postoperatorios consisten en reposo relativo y administración de analgesia parenteral habitual (paracetamol y AINE's), limpieza superficial de la superficie ocular con suero fisiológico y aplicación de pomada a base de cloramfenicol y dexametasona cada 8 horas hasta 1 semana tras el desimplante de la placa.

La retirada de la placa se realiza bajo la misma técnica anestésica utilizada para implantarla, reabriendo la peritomía conjuntival y cortando los nudos que mantienen la placa episcleral sujeta a la esclera. Una vez extraída la placa se resutura de nuevo la conjuntiva con puntos sueltos de Vicryl® 7/0 (poliglactina).

La dosis de braquiterapia depende del punto donde esté localizado el tumor. Se administran 85 Gy en el ápex tumoral, y la tasa de dosis necesaria para cada caso se calcula con el formalismo TG-43 (según las recomendaciones de la ABS). El COMS aconseja administrar dosis entre 0,43 y 1,05 Gy/h en el punto de prescripción, pero la ABS recomienda un mínimo de 0,60 Gy/h hasta un máximo de 1,05 Gy/h dando la dosis total entre 3 y 7 días consecutivos^{70,104}.

Las placas estándar utilizadas son circulares y tienen entre 12 y 22 milímetros. Para los tumores peripapilares se utilizan placas indentadas de tipo "notched" (con muesca).

FIGURA 4.1 IMAGEN QUE MUESTRA LA PLANIFICACIÓN Y LAS PLACAS QUE SE UTILIZAN PARA CARGAR LAS SEMILLAS RADIOACTIVAS

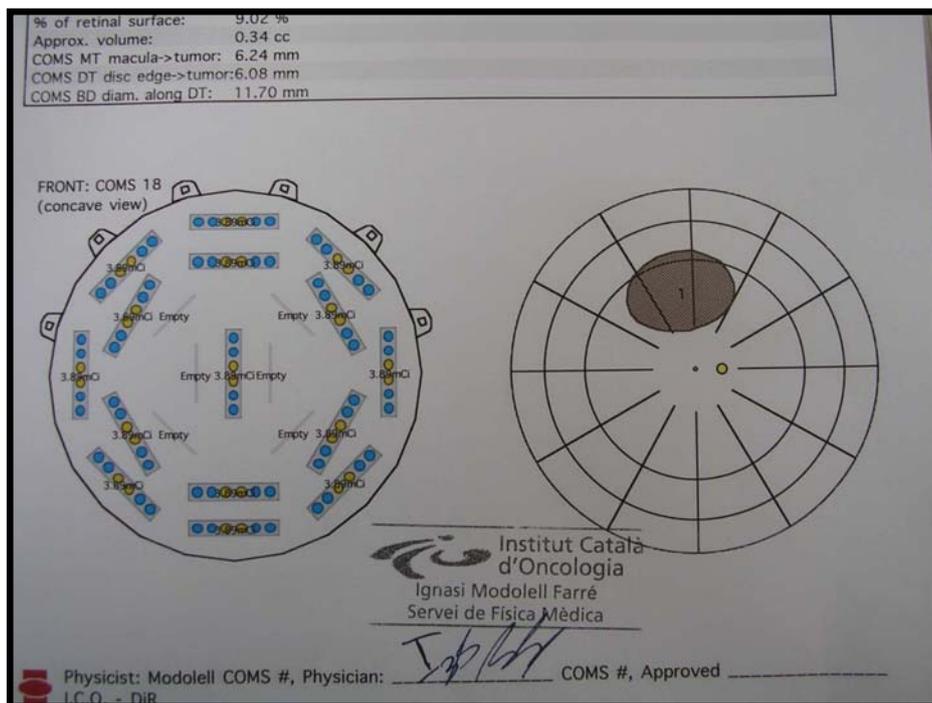




FIGURA 4.2 PREPARACIÓN DEL ABORDAJE MEDIANTE PERITOMÍA

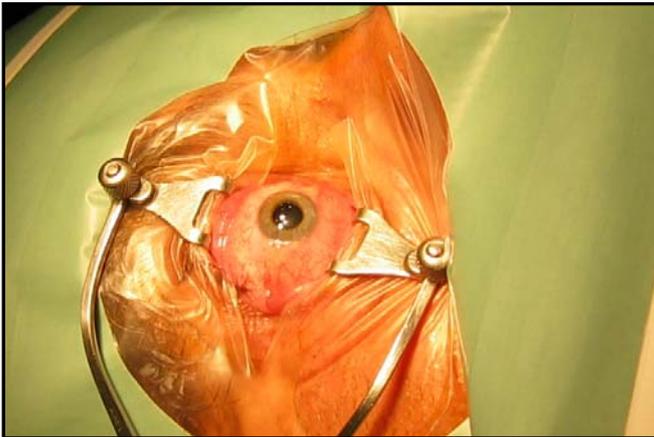


FIGURA 4.3 DISECCIÓN Y SEPARACIÓN DE MÚSCULOS RECTOS

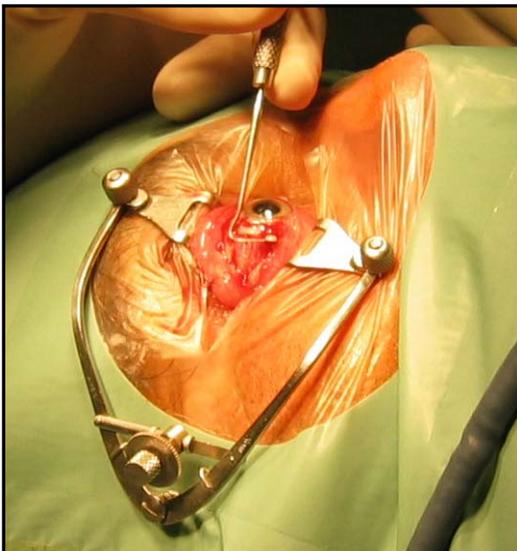


FIGURA 4.4 DESINSERCIÓN DE MÚSCULO RECTO LATERAL PARA EXPONER EL
ÁREA ESCLERAL QUE ES NECESARIO TRATAR

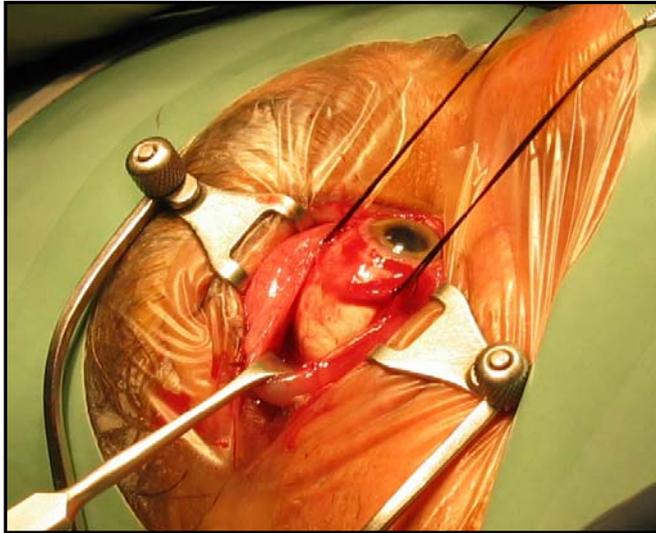


FIGURA 4.5 COLOCACIÓN DEL TRANSILUMINADOR PARA DELIMITAR EL ÁREA
AFECTA

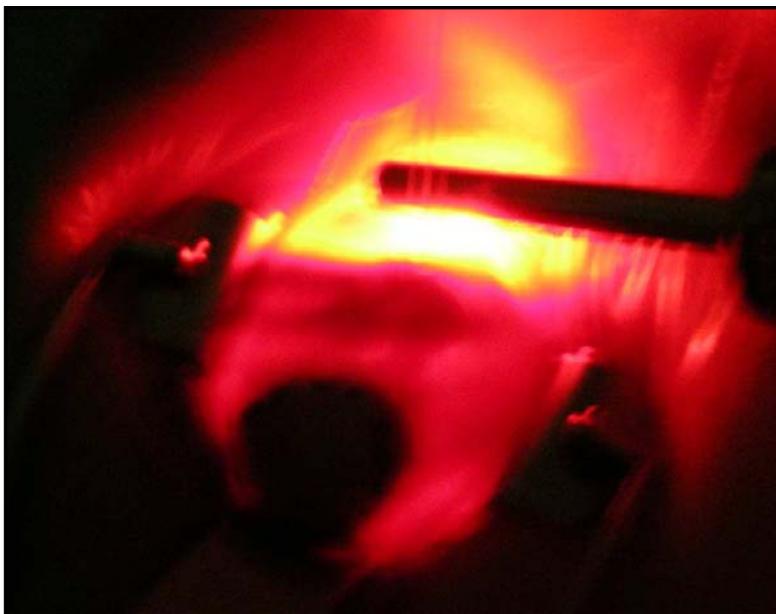


FIGURA 4.6 MARCAJE DEL ÁREA ESCLERAL QUE DEBE CUBRIR LA PLACA MÁS UN MARGEN DE SEGURIDAD DE 2MM

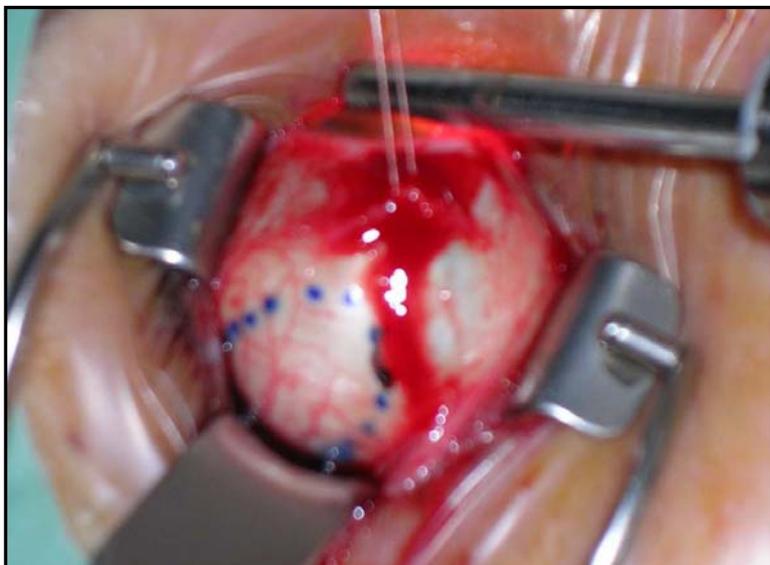


FIGURA 4.7 SUTURA DEL FANTOMA INACTIVO

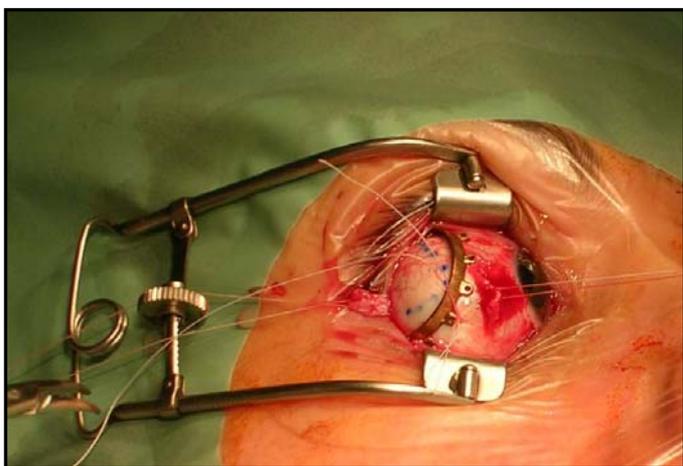


FIGURA 4.8 COLOCACIÓN DE LAS SEMILLAS EN LA PLACA DEFINITIVA

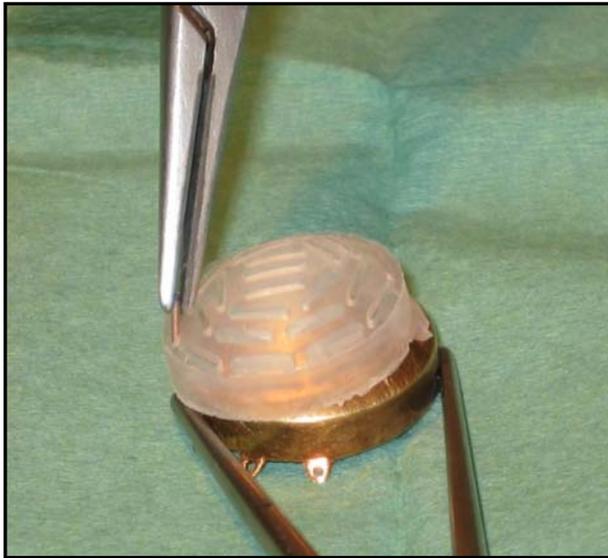


FIGURA 4.9 ASPECTO FINAL DE LA PLACA CARGADA CON LAS SEMILLAS



FIGURA 4.10 REINSERCIÓN DEL MÚSCULO RECTO LATERAL

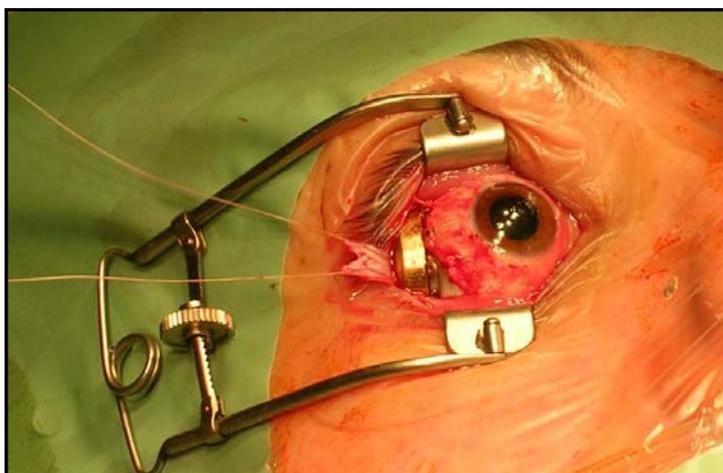
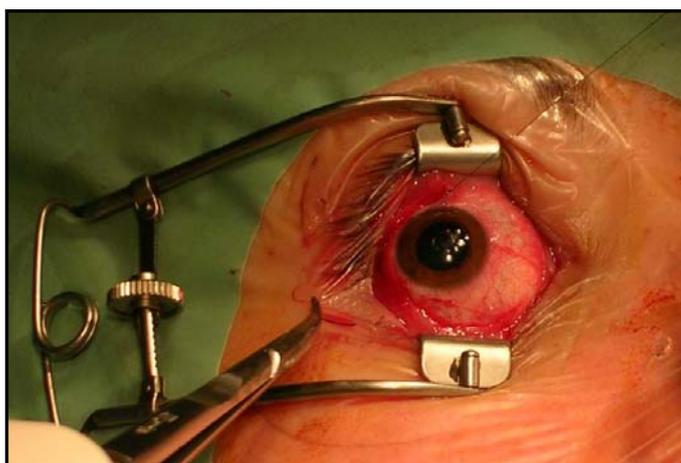


FIGURA 4.11 CIERRE DE LA PERITOMÍA



4.6.-ESTUDIO Y CONTROLES OFTAMOLÓGICOS SUCESIVOS

Los controles sucesivos se realizan entre los servicios de Oftalmología y Braquiterapia.

En las visitas oftalmológicas sucesivas (realizadas al mes, tres, seis y doce meses tras el implante) se recogen los siguientes datos:

- Agudeza visual del ojo afecto mediante optotipos de Snellen
- Diámetros longitudinal y transversal del tumor (medidos en milímetros, con ecografía en modo B)
- Grosor tumoral en milímetros con ecografía en modo A. Este parámetro nos ayudará a estimar el control local y la respuesta al tratamiento de la enfermedad. Definiremos el control local como la ausencia de enfermedad progresiva (no hay aumento ecográfico de la altura tumoral ni de sus diámetros longitudinal y transversal). La respuesta completa al tratamiento se da en aquellos tumores que quedan reducidos a una cicatriz plana (altura tumoral final <1milímetro), mientras que la respuesta parcial es una reducción mayor del 50% de la altura inicial del tumor. El resto de situaciones intermedias se consideran enfermedad estable.
- Presencia de catarata, desprendimiento de retina, neuropatía/retinopatía por radiación o glaucoma neovascular. La catarata radioinducida se considerará como toda opacidad subcapsular, u opacidad cristaliniiana sectorial así como la progresión de la facoesclerosis basal del paciente. En cuanto a la retinopatía por radiación, se caracteriza por ser una vasculopatía oclusiva de lenta

evolución. Ésta se puede manifestar en grados variables. Los signos clínicos de retinopatía por radicación son la presencia de exudados retinianos, hemorragias, áreas de isquemia retiniana periférica y neovasos retinianos¹⁶⁸. Asimismo la maculopatía se puede presentar en forma exudativa de edema macular y presencia de exudados o bien isquémica¹⁶⁸. La neuropatía óptica es también un diagnóstico clínico, tiene un origen isquémico y aboca a la pérdida de agudeza visual. El disco óptico aparece pálido a la exploración y raramente se observa edema de papila. La campimetría computarizada suele mostrar un defecto actitudinal o un escotoma central¹⁶⁹.

- Fecha de la cirugía de catarata si el paciente es intervenido por dicho proceso. Fecha del diagnóstico de retinopatía, maculopatía o neuropatía y tratamiento propuesto.

- Fecha y causa de la enucleación si ésta se produce a lo largo del seguimiento

- Fecha de la recaída local, si ésta se produce

- Estado sistémico del paciente (1= vivo y sin metástasis, 2= vivo con metástasis, 3= exitus)

Para la recogida de datos se creó un formulario Access® con los siguientes campos (ver FIGURA 4.1):

- Datos de filiación del paciente, incluyendo:
 - Nombre
 - Fecha de nacimiento
 - Sexo (1=hombre, 2=mujer)

- Número de historia clínica
- Agudeza visual (Optotipos de Snellen)
- Ojo afecto (1= derecho, 2=izquierdo)

CRITERIOS DE EXTENSIÓN LOCAL:

- Localización sagital del tumor (1= superior-periférico a arcada vascular superior, 2= horizontal entre las dos arcadas vasculares, 3= inferior)
- Localización coronal del tumor (1=nasal a la línea vertical de la papila, 2= entre las líneas verticales de la papila y el final de las arcadas temporales, 3= temporal a la línea que marca el final de las arcadas)
- Diámetros longitudinal y transversal (medidos en milímetros mediante ecografía)
- Altura tumoral (medida en milímetros con ayuda de ecografía en modo A)
- Distancia al disco en milímetros. En cuanto a la distancia del tumor a al disco, se toma como referencia el borde más posterior del tumor y el borde más cercano de la papila al tumor. La distancia se expresa en diámetros de papila (DD), de modo que 1 DD equivale a unos 1,5 milímetros. En los casos en los que el tumor esté en contacto con el borde la papila se considerará que una distancia al disco de 0 DD.
- Distancia a la fóvea en milímetros. En cuanto a la distancia del tumor a la fóvea, se toma como referencia el borde más posterior del tumor

y el borde más cercano de la zona avascular foveal (ZAF) al tumor. La distancia se expresa en diámetros de papila (DD), de modo que 1 DD equivale a unos 1,5 milímetros. En los casos en los que el tumor esté en contacto con el borde la ZAF se considerará que una distancia al disco de 0 DD.

- Origen tumoral (1= coroides, 2= cuerpo ciliar, 3=iris, 4= retina, 5= conjuntiva, 6= orbita, 7= párpado)
- Margen tumoral posterior y anterior (1= entre disco y fovea, 2= fovea, 3= <1 diámetro de disco o DD de la fovea, 4= 1-2 DD de la fovea, 5= afecta disco, 6= <1 DD del disco, 7= 1-2 DD del disco, 8= posterior ecuatorial, 9= entre ecuador y ora serrata, 10= pars plana, 11= pars plicata, 12= Iris, 13= ángulo iridocorneal, 14= córnea)
- Presencia de afectación del disco óptico, cuerpo ciliar, iris, ángulo irido-corneal ó limbo corneal expresado en número de husos horarios
- Extensión (1= coroides, 2= disco, 3= cuerpo ciliar, 4= iris, 5= ángulo iridocorneal, 6= retina, 7= vítreo, 8= epiesclera, 9= hígado, 10= otros)
- Presencia de desprendimiento de retina asociado. Se considerará el estado de mácula on si no hay desprendimiento foveal y mácula off en el caso contrario.

4.7.-PARÁMETROS DE NORMALIDAD

La medida más habitual de la función visual es la agudeza visual, y con ella podemos hacernos una idea de la integridad de los sistemas ópticos y de los mecanismos neurológicos implicados en la función visual. La agudeza visual se expresa en términos de ángulo visual, entendido éste como el detalle más pequeño que el observador es capaz de identificar correctamente. Las dimensiones físicas del objeto y la distancia del sujeto evaluado a dicho objeto determinan el ángulo de visión. Dicho ángulo se puede expresar de varias formas, como notación métrica, notación de Snellen o en términos de LogMar o sea logaritmo del mínimo ángulo de resolución.

El sistema de Snellen fue desarrollado por dicho autor en 1862¹⁷⁰ y consiste en presentar al sujeto una serie de letras con unas medidas estándares a 6 metros de distancia. El resultado del test se expresa en forma de fracción, en la que el numerador es la distancia a la que se produce el test y el denominador el la distancia a la que un sujeto considerado "normal" debería identificar correctamente el objeto presentado. Actualmente se considera que el valor normal de agudeza visual para sujetos entre 6 y 50 años de edad es de 16/20¹⁷¹.

Para poder realizar el análisis estadístico de los datos se transformarán los valores obtenidos de agudeza visual tanto a escala decimal como a logMar (logaritmo del ángulo máximo de resolución). La ventaja de utilizar la agudeza visual en unidades logMar radica en el hecho que la distancia que hay entre los valores de agudeza visual superiores a 0,1 ó 20/200 no es la misma que hay en

los valores inferiores a dicho nivel (cuenta dedos, movimiento de manos, percepción luminosa...), de modo que las unidades logMar nos permiten transformar una variable discontinua en una variable continua cuyos valores se distribuyen uniformemente a lo largo del rango del dominio.

Al observar el fondo de ojo de un paciente bajo midriasis farmacológica, podemos ver como la retina aparece como una superficie cóncava de color anaranjado. Dicho color se lo confieren los glóbulos rojos que circulan por las capas vasculares del ojo (coriocapilar). Además podemos observar un aspecto granuloso debido a la distribución irregular del pigmento a nivel del epitelio pigmentario de la retina y por el acúmulo de células pigmentarias en la capa vascular de la coroides. Las fibras amilécnicas de la retina convergen para formar la papila o disco óptico, que tiene aspecto rosado pálido, es circular, mide aproximadamente entre 1 y 1,2 mm de diámetro y está situado en la hemiretina nasal. La papila tiene una porción central que se halla deprimida y que corresponde a la excavación fisiológica. En el centro de esta excavación emergen la arteria y vena centrales de la retina y bordean su margen nasal interno para después ramificarse por la parte interna de la retina dando lugar a dos arcadas temporales (superior e inferior) y dos arcadas vasculares nasales (superior e inferior). En el polo posterior del ojo, a unos 2,5 diámetros papilares de distancia del borde externo de la papila, hay una pequeña depresión avascular que corresponde a la mácula lútea, lugar en el que halla mayor concentración de conos por lo que el color es más oscuro¹⁷².

4.8.-TABLA DE CONVERSIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL EN UNIDADES

LOGMAR¹⁷³

La tabla de equivalencias entre las unidades Snellen estándares, las utilizadas en nuestro análisis y las unidades LogMar se expresan en la siguiente tabla.

Agudeza Visual (Snellen)	Valores empleados	Unidades LogMar
No percepción luminosa/ enucleación	0	-4,70
Percepción luminosa	0,0001	-3,70
Movimiento de manos	0,001	-2,70
Contar dedos	0,01	-1,60
20/800	0,025	-1,40
20/400	0,05	-1,30
20/200	0,1	-1,00
20/100	0,2	-0,70
20/80	0,25	-0,60
20/60	0,3	-0,48
20/50	0,4	-0,40
20/40	0,5	-0,30
20/30	0,7	-0,18
20/25	0,8	-0,1
20/20	1	0
20/15	1,2	0,12

4.9.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.9.1.-ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Todas las variables a estudio se clasifican en cuantitativas (pueden medirse de forma numérica) o en cualitativas (pueden tener asignado un valor numérico, pero éste no expresa ninguna cantidad). De las variables cuantitativas se han determinado la media, la mediana, la desviación estándar y el rango.

De las variables cualitativas se han determinado las frecuencias absolutas y relativas.

4.9.2.-ESTADÍSTICA INFERENCIAL Y COMPARATIVA

Para comparar la distribución de proporciones en una muestra se ha utilizado la prueba de Chi-Cuadrado, dada la medida de la muestra y las características de las variables.

Para inferir sobre las tasas de supervivencia, recaída local, enucleación secundaria y aparición de complicaciones derivadas de la radioterapia hemos utilizado las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Para el diseño del modelo matemático se han utilizado las técnicas de regresión lineal, el análisis descriptivo numérico y gráfico bivalente (tiempo-factor), el análisis de medidas repetidas bivalente (tiempo-factor) y finalmente

el análisis de medidas repetidas multivariante con selección de variables y ajuste de la correlación entre períodos (modelo de mínimos cuadrados generalizados).

4.9.3.-NORMAS GENERALES

Todos los cálculos estadísticos han sido obtenidos con el paquete estadístico integrado SPSS® 12.0. y el software R.

Para todas las pruebas el nivel de significación elegido ha sido de 0,05.

5.-RESULTADOS

El análisis de los datos que se desprenden de nuestro trabajo se abordará en los apartados siguientes.

5.1.-ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA POBLACIÓN

De los 126 pacientes tratados con braquiterapia al cierre del estudio, se analizaron los datos de un total de 120 ojos de 120 pacientes. Se descartaron 6 pacientes por falta de datos (pérdidas de seguimiento). Dichos pacientes fueron seguidos durante una media de 1415 días, lo que equivale a 42,2 meses, con un intervalo de seguimiento de 2902 y 365 días.

Dado que en nuestro centro hemos tratado pacientes que no pertenecen a nuestra región sanitaria de referencia, no podemos estimar la población en riesgo y por lo tanto no podemos hacer estimaciones sobre la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad.

Entre la población estudiada se observó una proporción de hombres y mujeres del 58,33 y 41,67% respectivamente, no siendo la diferencia de presentación por sexos estadísticamente significativa (ver TABLA 5.1).

TABLA 5.1-DESCRIPCIÓN DE EDAD Y SEXO DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

	<i>Frec Absoluta (Frec relativa)</i>	<i>Edad media</i>
<i>Hombre</i>	50 (41,67%)	58,87 (DE 13,75)
<i>Mujer</i>	70 (58,33%)	57,59 (DE 14,99)
<i>Global</i>	120 (100%)	58,35 (rango 25-90)

La edad media al diagnóstico fue de 59 años en los hombres y de 58 años en las mujeres, presentando una desviación estándar de 13,75 años para el grupo de los hombres y de 14,99 años para la mujeres. El análisis de la variable edad sin tener en cuenta el factor sexo, arroja un rango de presentación de 25 a 90 años, con una edad media de presentación de 58,3 años (ver TABLA 5.1).

En cuanto al ojo afecto, se objetivaron un 48,33% de ojos derechos y un 51,67% de ojos izquierdos, siendo el valor p de la comparación 0,608 no mostrando en nuestra serie una diferencia significativa en cuanto al lado de presentación del tumor.

5.2.-CLÍNICA DE PRESENTACIÓN: AGUDEZA VISUAL Y FONDO DE OJO

En nuestra cohorte la mayor parte de los tumores (79,9%) fueron diagnosticados por causar disminución de agudeza visual. Sólo el 20,1% restante, fueron hallados en contexto de un screening rutinario.

La agudeza visual media al diagnóstico fue de 0,26 (aproximadamente 20/80), presentando el 75% de los ojos afectados una agudeza visual igual o inferior a 0,5 (equivale a 20/40). Sólo 4 ojos (3,33%) presentaban agudeza visual de 20/20 al debut de la enfermedad, y 12 (10%) agudeza visual igual o superior a 0,8 (20/25). De los ojos con agudeza visual de la unidad, 1 (25%) tenía un tumor de grado COMS II y altura de 4,2 milímetros y los tres restantes (75%) tenían melanomas grado COMS I y alturas inferiores a 3 milímetros. En el caso de los ojos con agudezas visuales entre 0,8 y 0,9, los tumores tratados fueron 2 de grado COMS I, 1 de grado COMS III y el resto de grado COMS II (62,5%); presentando éstos últimos una altura media de 3,075 milímetros.

El 100% los tumores fueron diagnosticados a través de la práctica de funduscopia, que puso de manifiesto una lesión dependiente de la coroides, de pigmentación variable protuyendo hacia el espacio vítreo.

5.3.-LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA DE LOS TUMORES TRATADOS

En cuanto al origen de las lesiones coroideas en nuestra serie, encontramos que el 87,02% se originan en la coroides, siendo sólo el 10,8% de los tumores, del cuerpo ciliar.

El 45% de tumores tiene su margen anterior entre el ecuador y la ora serrata, en el 23,7 % el margen anterior es post-ecuatorial y en el 11,5% llega a la pars plana (ver TABLA 5.2 y FIGURA 5.1).

En cuanto al margen tumoral posterior, la localización más frecuente es la post-ecuatorial que se presenta en el 55% de los tumores. La segunda localización en frecuencia es la fovea (9,2%) y la tercera más frecuente es entre el ecuador y la ora serrata (7,6%) (ver TABLA 5.2 y FIGURA 5.1).

Nuestros datos arrojan resultados de localización topográfica tumoral muy homogénea, dado que el 40,77% de los tumores se localiza en el tercio superior de la coroides, el 34,62 % en el medio y el resto, un 24,62% en el tercio inferior (ver TABLA 5.3 y FIGURA 5.2).

El 32,8% de los tumores se situó en el tercio nasal de la coroides, el 28,2% en el tercio central y el 38,9% de los tumores en el tercio temporal (ver TABLA 5.4 y FIGURA 5.3).

TABLA 5.2-FRECUENCIAS DE LOCALIZACIÓN DEL MARGEN TUMORAL ANTERIOR

<i>VALOR</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Afecta fovea (2)	2	1,5
<1DD de la fovea (3)	1	,8
1-2 DD de la fovea (4)	1	,8
Post-ecuatorial (8)	31	23,7
Entre ecuador y ora serrata (9)	59	45,0
Pars plana (10)	15	11,5
Pars plicata (11)	9	6,9
Iris (12)	6	4,6
Ángulo iridocorneal (13)	5	3,8

TABLA 5.3- FRECUENCIAS DE LOCALIZACIÓN EL MARGEN TUMORAL POSTERIOR

<i>VALOR</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Entre disco y fovea (1)	3	2,3
Afecta fovea (2)	12	9,2
<1DD de la fovea (3)	7	5,3
1-2 DD de la fovea(4)	5	3,8
Afecta disco óptico (NO) (5)	4	3,1
<1 DD del NO (6)	4	3,1
1-2 DD del NO (7)	8	6,1
Post-ecuatorial (8)	72	55,0
Entre ecuador y ora (9)	10	7,6
Pars plana (10)	4	3,1

TABLA 5.4-LOCALIZACIÓN DEL TUMOR SEGÚN PROYECCIÓN SAGITAL

<i>LOC SAGITAL</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Superior	49	40,77
Horizontal	42	34,62
Inferior	29	24,62

FIGURA 5.1- DIAGRAMA DE SECTORES DE LA LOCALIZACIÓN DE LOS MÁRGENES TUMORALES ANTERIOR Y POSTERIOR

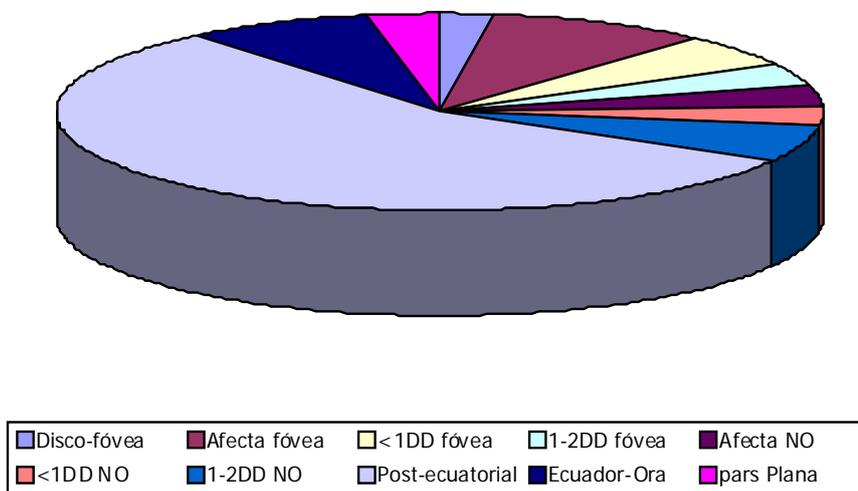
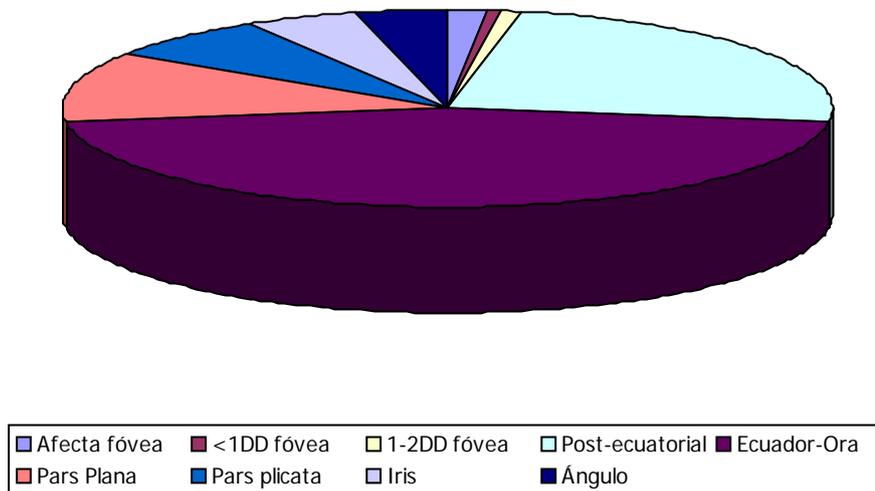


FIGURA 5.2-LOCALIZACIÓN TUMORAL EN EL PLANO SAGITAL

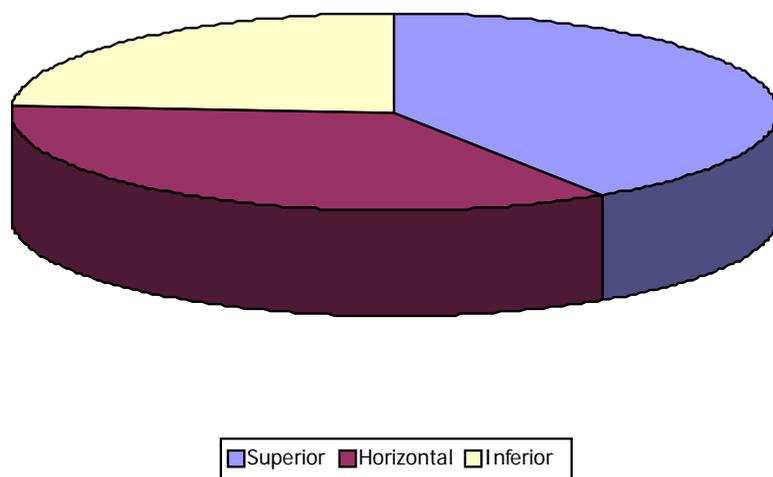
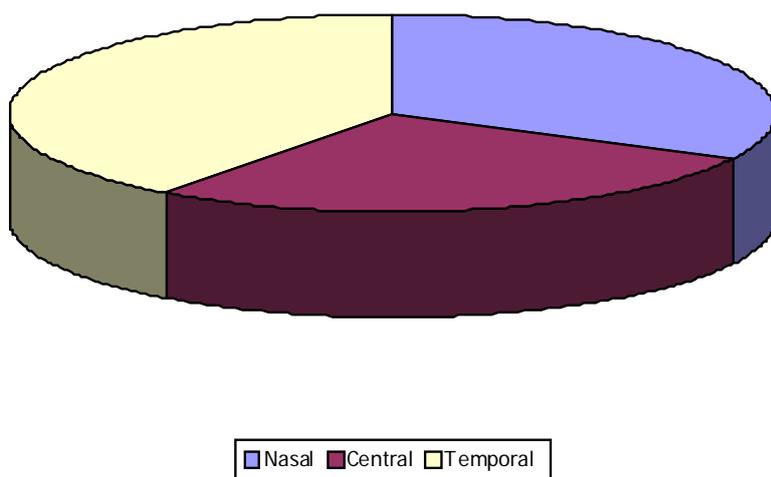


TABLA 5.5-LOCALIZACIÓN DEL TUMOR SEGÚN PROYECCIÓN CORONAL

<i>LOC</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>CORONAL</i>		
Nasal	39	32,8
Central	33	28,2
Temporal	48	38,9

FIGURA 5.3-DIAGRAMA DE SECTORES QUE MUESTRA LA FRECUENCIA DE LOCALIZACIÓN TUMORAL EN EL PLANO CORONAL



5.4.-EXTENSIÓN TUMORAL

En 12 de los 120 casos (10%) se documentó afectación, por extensión local del cuerpo ciliar, siendo ésta de 2 a 6 husos horarios. En cuanto a la afectación del iris sólo se documentó en 6 casos (5%) siendo ésta de 1 a 3 husos horarios. La afectación del ángulo camerular se detectó en el 2,5% de tumores (3 casos) y fue de 2 husos horarios en 2 casos y de 5 husos en otro caso.

Tanto en el caso de la distancia al disco como a la ZAF la media estuvo entorno a los 6 DD, expresando este dato que la mayoría de tumores que incluimos en el estudio son periféricos.

En cuanto a la distancia a la fovea, 28 de los 120 (28,33%) tumores se situaron a una distancia entre 0 y 2 DD, el 15% (18 tumores) lo hizo a una distancia entre 2,01 y 5 DD, el 20% (24 tumores) a una distancia entre 5,01 y 8 DD y finalmente el 41,67% (50 tumores) se situó a más de 8 DD. Documentamos contacto directo entre el tumor y la fovea en 14 tumores (11,67%) (ver TABLA 5.6).

TABLA 5.6- DISTANCIA DE LOS TUMORES A LA FÓVEA

<i>Distancia a la fovea</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
0-2 DD	28	28,33
2,01-5 DD	18	15
5,01-8 DD	24	20
> 8 DD	50	41,67

Más de un tercio de los tumores se situó a más de 8 milímetros de la papila, en concreto 49 de los 120 (40,83%). Un 17,5% (21 casos) se situó entre 0 y 2 milímetros, el 19,17% (23 casos) entre 2,01 y 4 milímetros, el 12,5% (15 casos) entre 4,01 y 6 milímetros y el 10% (12 casos) entre 6,01 y 8 milímetros (ver TABLA 5.7).

De los 4 casos (3,1%) en los que el tumor estuvo en contacto con el borde la papila, encontramos una afectación menor a 2 husos horarios en tres casos y de 6 husos horarios en otro.

TABLA 5.7- DISTANCIA DE LOS TUMORES AL DISCO ÓPTICO

<i>Distancia al NO</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
0-2 DD	21	17,5
2,01-4 DD	23	19,17
4,01-6 DD	15	12,5
6,01-8 DD	12	10
> 8DD	49	40,83

Al debut de la enfermedad la retina estaba completamente aplicada en el 85% de los casos, mientras que en 1 solo caso se objetivó desprendimiento foveal al diagnóstico (0,83%) y en 17 casos (14,17%) desprendimiento de retina sin afectación foveal (ver TABLA 5.8).

TABLA 5.8- PRESENCIA DE DESPRENDIMIENTO DE RETINA AL DEBUT

<i>DR</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
No	102	85
Mácula ON	17	14,17
Mácula OFF	1	0,83

Hemos podido documentar que en el 1,9% de los tumores se detecta extensión a la retina y en el 1,9% a la esclera.

5.5.-ECOGRAFÍA: RESULTADOS

La altura media de los tumores tratados e incluidos en el estudio fue de 5,95 milímetros, siendo el 75% de las lesiones inferiores a 8 milímetros (cuartil 3=7,5 milímetros). La lesión más pequeña fue de 1,5 milímetros y la mayor de 11 milímetros.

En cuanto a los diámetros tumorales, la media osciló entorno a los 12 milímetros y el valor del tercer cuartil fue inferior o igual a 15 milímetros. La información respecto a estas 3 variables queda ampliada en la TABLA 5.9.

TABLA 5.9- DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ALTURA TUMORAL, DIÁMETROS HORIZONTAL Y VERTICAL Y VOLUMEN TUMORAL

<i>VARIABLE</i>	<i>Min</i>	<i>Q1</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Q3</i>	<i>Máx</i>	<i>SD</i>
Altura	1,5	3,8	6	5,95	7,5	11	5,74
Diámetro Hor.	1	11	12,9	12,82	15	23	11,76
Diámetro Vert.	1	10	12	11,82	14	20	11,33
Volumen (mm ³)	0,25975	219,362	440,8643	493,221	699,422	1640,4	128681,9

El 82% de los tumores incluidos en el estudio corresponde a melanomas grado II de la clasificación del COMS. En la TABLA 5.10 podemos apreciar que un 16,67% de tumores fueron clasificados como grado III de COMS y un 5%

como grado I de COMS, correspondiendo éstos primeros a pacientes que no aceptaron la enucleación como tratamiento primario y solicitaron tratamiento conservador en un caso, y tumores en los que se evidenció crecimiento durante su seguimiento en el otro. El 10% de los tumores fueron clasificados dentro del grado IX de COMS ó tratamiento de rescate (tumores tratados con laserterapia en los que se evidenció crecimiento durante el seguimiento clínico) El patrón de extensión hacia la coroides se repite a lo largo de el 94,1% de los casos. También hemos podido documentar el 1,9% de los casos con extensión al cuerpo ciliar, el 1,9% a la retina y el 1,9% a la esclera, pero en total no ascienden a más del 6% de los casos (9 casos).

TABLA 5.10-DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES TRATADOS SEGÚN GRADO DE COMS

<i>COMS</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
I	6	5
II	82	68,33
III	20	16,67
IX	12	10

5.6.-CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Con respecto a las características dosimétricas la actividad media de las semillas fue de 3,52 Ci (con un rango entre 1.45 y 5.55 Ci). La actividad media de las placas fue de 56,82 Ci (rango 12.67-104.7 Ci). La tasa de dosis media

administrada fue de 0,774 Gy/h (rango 0.38-1.33 Gy) y la dosis media administrada en el ápex tumoral de 82,91 Gy (rango 63.93-106.60 Gy).

La dosis media administrada en la esclera fue de 321,59 Gy (rango 155-692 Gy); la dosis media administrada en la mácula de 53,45 Gy (rango 2,67-227,8 Gy) siendo la mediana de 41,2 Gy. En el disco óptico la mediana de dosis administrada fue de 36,48 Gy (2,72-134) y la dosis media de 44,79 Gy.

En el cristalino se administró una dosis media de 30,21 Gy mientras que la mediana fue de 23,97 Gy (rango 4,45-104,10). La dosis mediana administrada en la retina opuesta fue de 8,9 Gy (rango 2,41-19,85 Gy) con una media de 9,41 Gy (ver TABLA 5.11).

La placa COMS más utilizada fue la COMS-18 (25% de los casos), siendo la segunda placa más frecuentemente implantada la COMS-20 (20% de los casos) (ver TABLA 5.12).

TABLA 5.11-CARACTERÍSTICAS DOSIMÉTRICAS

<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Max.</i>	<i>Desv. Std</i>
Actividad media semilla	120	1,45	3,56	3,52	5,55	1,01
Actividad media placa	120	12,67	52,03	56,82	104,70	22,50
Tasa de dosis	120	38,60	76,44	77,40	133,60	21,56
Dosis ápex	120	63,93	83,06	82,91	106,60	7,21
Dosis esclera	120	155,70	297	321,59	692,80	116,07
Dosis nervio	120	2,72	36,48	44,79	134,10	28,88
Dosis mácula	120	2,67	41,20	53,45	227,80	42,15
Dosis retina opuesta	120	2,41	8,99	9,41	19,85	4,01
Dosis cristalino	120	4,45	23,97	30,21	104,10	20,81

TABLA 5.12-PLACAS DE BRAQUITERAPIA IMPLANTADAS

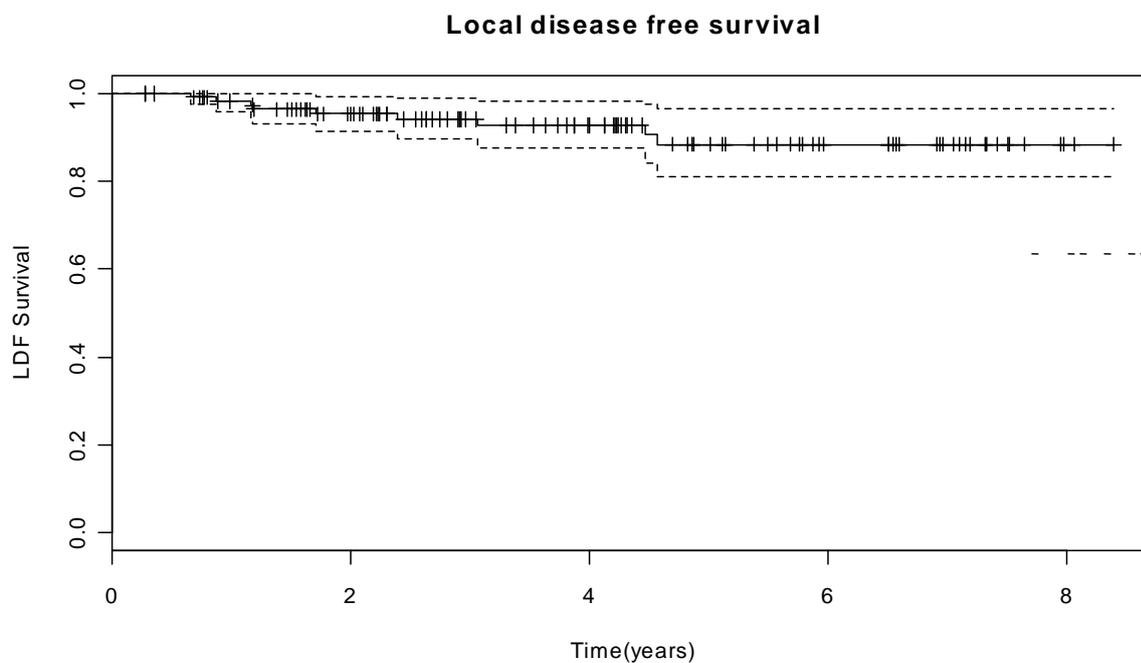
<i>Díámetro de la placa</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>P valor</i>
10	2	1.67	120	<0.00
12	7	5.83	120	<0.00
14	16	13.33	120	<0.00
16	21	17.5	120	<0.00
16NO	4	3.33	120	<0.00
18	30	25	120	<0.00
20	24	20	120	<0.00
22	16	13.33	120	<0.00

5.7.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La respuesta global al tratamiento fue del 95% (114 casos de 120).

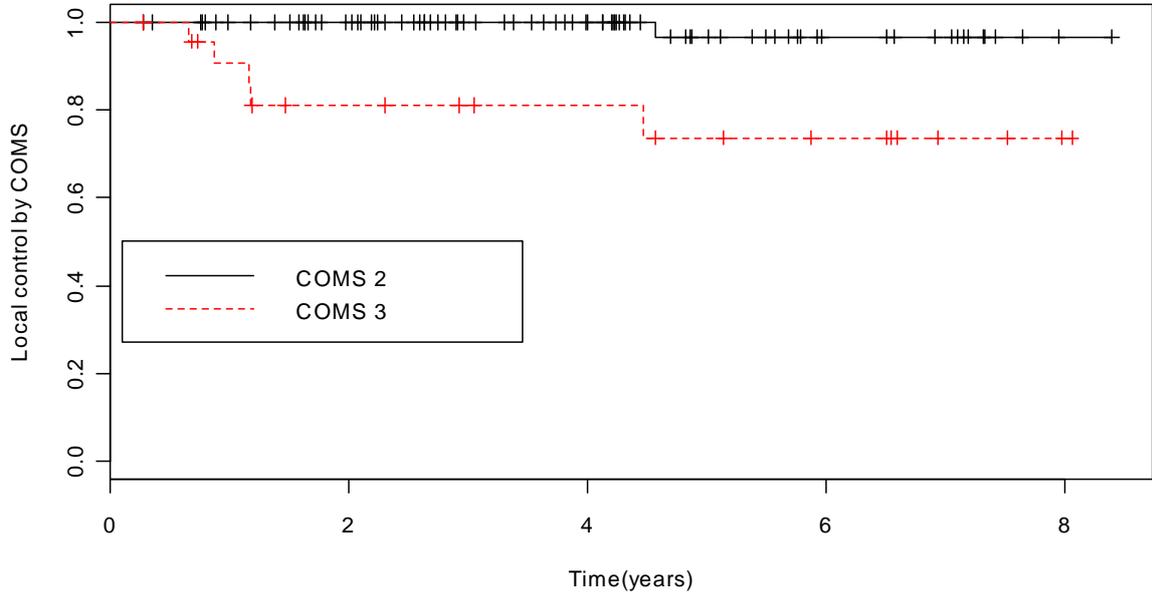
Según los criterios de respuesta anteriormente expuestos, 12 tumores de los 120 (10%) tratados experimentaron una respuesta completa al tratamiento, 20 de los 120 (16,67%) presentaron una respuesta parcial, en 6 casos (5%) se evidenció progresión tras el tratamiento con braquiterapia y en los 82 casos restantes (68,33%) la enfermedad permaneció estable tras la braquiterapia. En cuanto al control local de la enfermedad en nuestro estudio objetivamos una tasa a los 5 años del 88,45% con un intervalo de confianza del 95% de 81,08%-96,50%. El control local en función del estadio COMS fue del 100% a los 2 años y del 96.6% a los 5 años para los tumores COMS II y del 81,02% a los 2 años y del 73,65% a los 5 años para los tumores COMS III (ver FIGURA 5.4). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las tasas de control local para los tumores COMS II versus las tasas de control local para tumores COMS III ($p= 0.000228$) pero creemos que no deben ser tenidas en cuenta dado el escaso número de eventos para COMS III a los 5 años.

FIGURA 5.4-CURVA DE CONTROL LOCAL GLOBAL Y POR GRADO DE COMS



Años	% supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	98,25	109	95,88-100
2	95,39	90	91,51-99,43
3	94,20	68	89,76-98,85
4	92,77	55	87,65-98,19
5	88,45	36	81,08-96,50
6	88,45	24	81,08-96,50
7	88,45	16	81,08-96,50
8	88,45	3	81,08-96,50
8.4	88,45	1	81,08-96,50

Local control by COMS



5.8.-COMPLICACIONES

5.8.1.-COMPLICACIONES DERIVADAS DEL IMPLANTE DE LA PLACA

En nuestra serie de casos, sólo observamos un paciente con diplopía binocular posquirúrgica persistente que se resolvió con la adaptación de primas ópticos. En ninguno de los casos se observó infección de la herida quirúrgica ni perforación escleral por la sutura que mantiene la placa de braquiterapia sujeta a la esclera

5.8.2.-COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA RADIOTERAPIA

5.8.2.1.-EVOLUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL

De nuestro interés fue registrar la agudeza visual basal (previa al tratamiento), a los 6 meses, a los 12 meses, a los 24 y 30 meses de seguimiento.

En cuanto a la agudeza visual basal media, fue de 0,26 estando el 75% de los ojos (cuartil 3) por debajo de 0,5. Si analizamos esta variable por grupos de agudeza visual ($>0,5$, entre 0,1 y 0,5 y $<0,1$) podemos ver que en situación basal 23 ojos (19,17%) pertenecen al primer grupo, 42 ojos (35%) y el 45,67% restante están situados en el grupo de agudeza visual baja

(considerados legalmente ciegos). Si analizamos esta variable en unidades logMar, obtenemos una curva continua que adopta una morfología bifásica o bimodal, presentando dos picos en los valores -3 y -0,75.

A los seis meses de seguimiento la agudeza visual media pasa a ser de 0,23 estando el 75% de los ojos tratados (cuartil 3) en valores de agudeza visual iguales o inferiores a 0,4. En este momento del seguimiento la distribución de los ojos tratados por grupos es de 15,83% en el grupo de agudeza visual mayor de 0,5, 34,17% en el grupo de agudeza visual entre 0,1 y 0,5 y 50% en el grupo de agudeza visual inferior a 0,1. En este periodo se mantiene la morfología bimodal de la curva de agudeza visual en unidades lograr entorno a los valores -3 y -0,75. Si desglosamos los grupos de agudeza visual podemos ver que ésta es de la unidad en 2 ojos tratados, 26 ojos (20,67%) entre 0,9 y 0,5, 29 ojos (23,22%) entre 0,4 y 0,125, 5 ojos (4,17%) entre 0,125 y 0,05 y casi el 50%, 56 ojos tienen agudeza visual inferior a 0,05.

Al año el tratamiento la agudeza visual media se situó en valores de 0,23 con un 75% de los ojos tratados con agudeza visual inferior o igual a 0,4. En este periodo a diferencia del anterior, la desviación estándar fue mayor. En cuanto a la distribución de ojos tratados por grupo de agudeza visual, el 17,92% de los ojos estaban en el grupo de agudeza visual $>0,5$, el 33,01% (35 ojos) en el grupo de agudeza visual entre 0,1 y 0,5; y el 49,05% (52 ojos) en el tercer grupo (agudeza visual $<0,1$). En la curva de agudeza visual en unidades logMar se empieza a insinuar un tercer vértice alrededor del valor -4,5, además de los dos anteriormente apuntados. Si desglosamos los grupos

de agudeza visual podemos ver que és es de la unidad en 4 ojos (3,77%), entre 0,9 y 0,5 en 20 ojos (18,87%), entre 0,4 y 0,15 en 22 ojos (20,75%), entre 0,125 y 0,05 en 8 ojos (7,54%); e inferior a 0,05 en 52 ojos (50,94%).

A los dieciocho meses de seguimiento la agudeza visual media pasa a ser de 0,2 estando el 75% de los ojos tratados (cuartil 3) en valores de agudeza visual iguales o inferiores a 0,35. En este momento del seguimiento la distribución por grupos es de 13,13% de los ojos (13) en el grupo de agudeza visual mayor de 0,5, 30,30% (30) en el grupo de agudeza visual entre 0,1 y 0,5 y 56,56% (56) en el de agudeza visual inferior a 0,1. En este periodo se acentúa la morfología trimodal de la curva de agudeza visual en unidades logMar en torno a los valores -4,5, -3 y -0,75, de modo que aumenta el pico de -4,5 y se reducen los otros dos, indicando que la tendencia del grupo es a perder agudeza visual respecto al inicio del seguimiento. Si desglosamos los grupos de agudeza visual podemos ver que es de la unidad en 3 ojos (3,03%), entre 0,9 y 0,5 en 17 ojos (17,17%), entre 0,4 y 0,125 en 18 ojos (18,18%), entre 0,125 y 0,05 en 5 ojos (5,05%); e inferior a 0,05 en 56 ojos (56,56%).

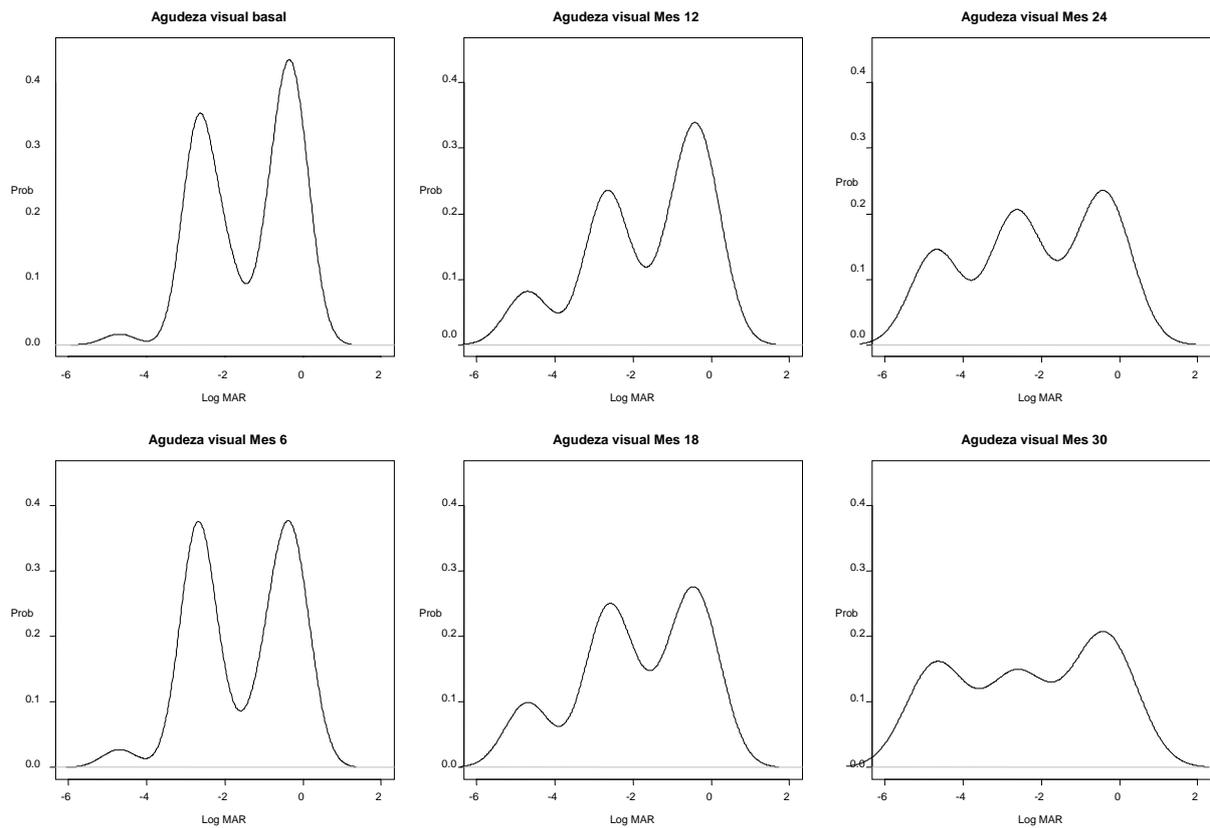
A los dos años de seguimiento la agudeza visual media es de 0,2 estando el 75% de los ojos tratados (cuartil 3) en valores de agudeza visual iguales o inferiores a 0,35. En este momento del seguimiento la distribución por grupos de agudeza visual es del 13,8% de los ojos (12) en el grupo mayor de 0,5, 26,43% de los ojos (23) entre 0,1 y 0,5; y 59,77% de los ojos (52) con agudeza visual inferior a 0,1. En este periodo se consolida la morfología trimodal de la curva de agudeza visual en unidades logMar entorno

a los valores -4,5, -3 y -0,75, adquiriendo cada vértice una magnitud similar, lo que indica que en este punto los pacientes se distribuyen de forma relativamente uniforme en estos tres valores. Si desglosamos los grupos de agudeza visual podemos ver que 3 ojos (3,44%) conservan una agudeza visual de la unidad, 15 ojos (17,24%) tienen agudeza visual entre 0,9 y 0,5, 14 ojos (16,09%) entre 0,4 y 0,125, 3 ojos (3,44%) entre 0,125 y 0,05; y 56 ojos (59,77%) tienen agudezas visuales inferiores a 0,05.

A los treinta meses de seguimiento la agudeza visual media aumenta hasta 0,21 estando el 75% de los ojos (cuartil 3) en valores de agudeza visual iguales o inferiores a 0,375. En este momento del seguimiento la distribución por grupos de agudeza visual es del 15,38% de los ojos (12) en el grupo mayor de 0,5, 24,35% de los ojos (19) entre 0,1 y 0,5 y 60,25% de los ojos (47) con agudeza visual inferior a 0,1. En este periodo se modifica mínimamente la morfología trimodal de la curva de agudeza visual en unidades logMar, de modo que la pendiente tiende a uno entorno al valor -3 y aumenta discretamente el valor del vértice correspondiente al valor -0,75 y se aplana la curva en el -3. Si desglosamos los grupos de agudeza visual podemos ver que 4 ojos (5,18%) conservan una agudeza visual de la unidad, 12 ojos (15,38%) entre 0,9 y 0,5, 13 ojos (15,71%) entre 0,4 y 0,125, 2 ojos (2,56%) entre 0,125 y 0,05; y el 60,25%, 47 ojos inferior a 0,05.

La representación de la agudeza visual en cada periodo queda reflejada en las curvas siguientes (ver FIGURA 5.5, 5.6 y 5.7)

FIGURA 5.5-REPRESENTACIÓN EN UNIDADES LOGMAR DE LA AGUDEZA VISUAL BASAL, A LOS 6,12,18,24 Y 30 MESES DE SEGUIMIENTO MEDIANTE CURVAS Y DIAGRAMAS DE CAJAS



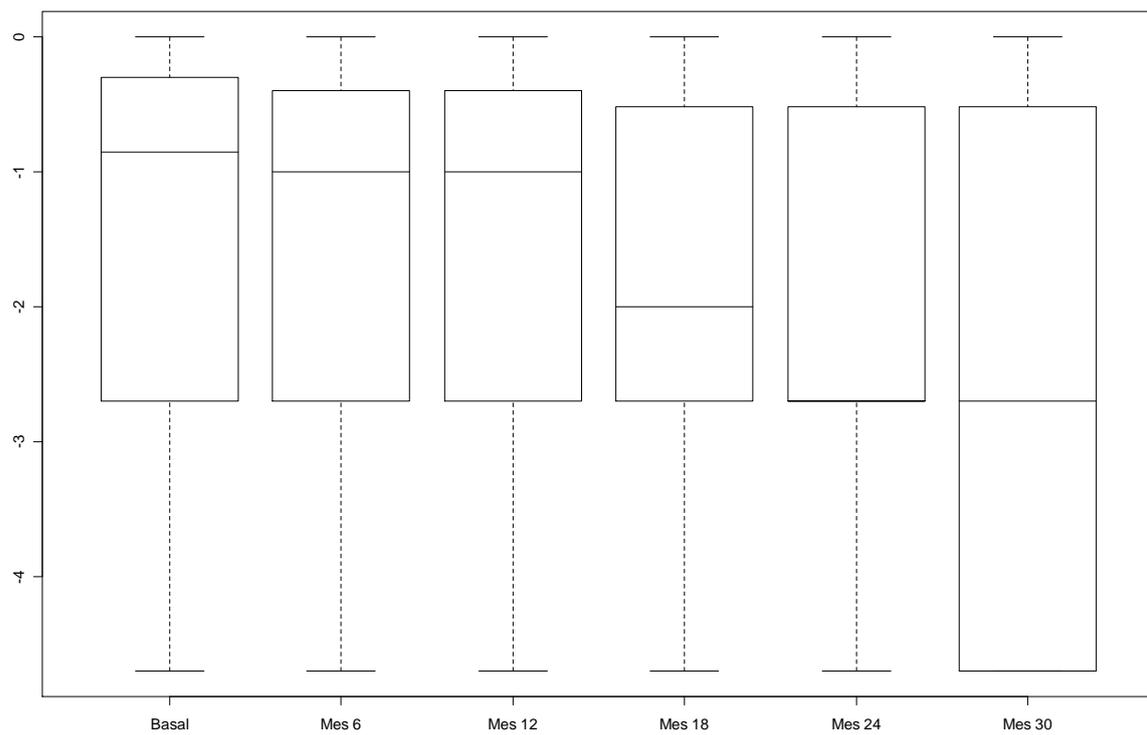


FIGURA 5.6-REPRESENTACIÓN EN UNIDADES DECIMALES DE LA AGUDEZA VISUAL POR GRUPOS AL INICIO, A LOS 6,12,18,24 Y 30 MESES DE SEGUIMIENTO

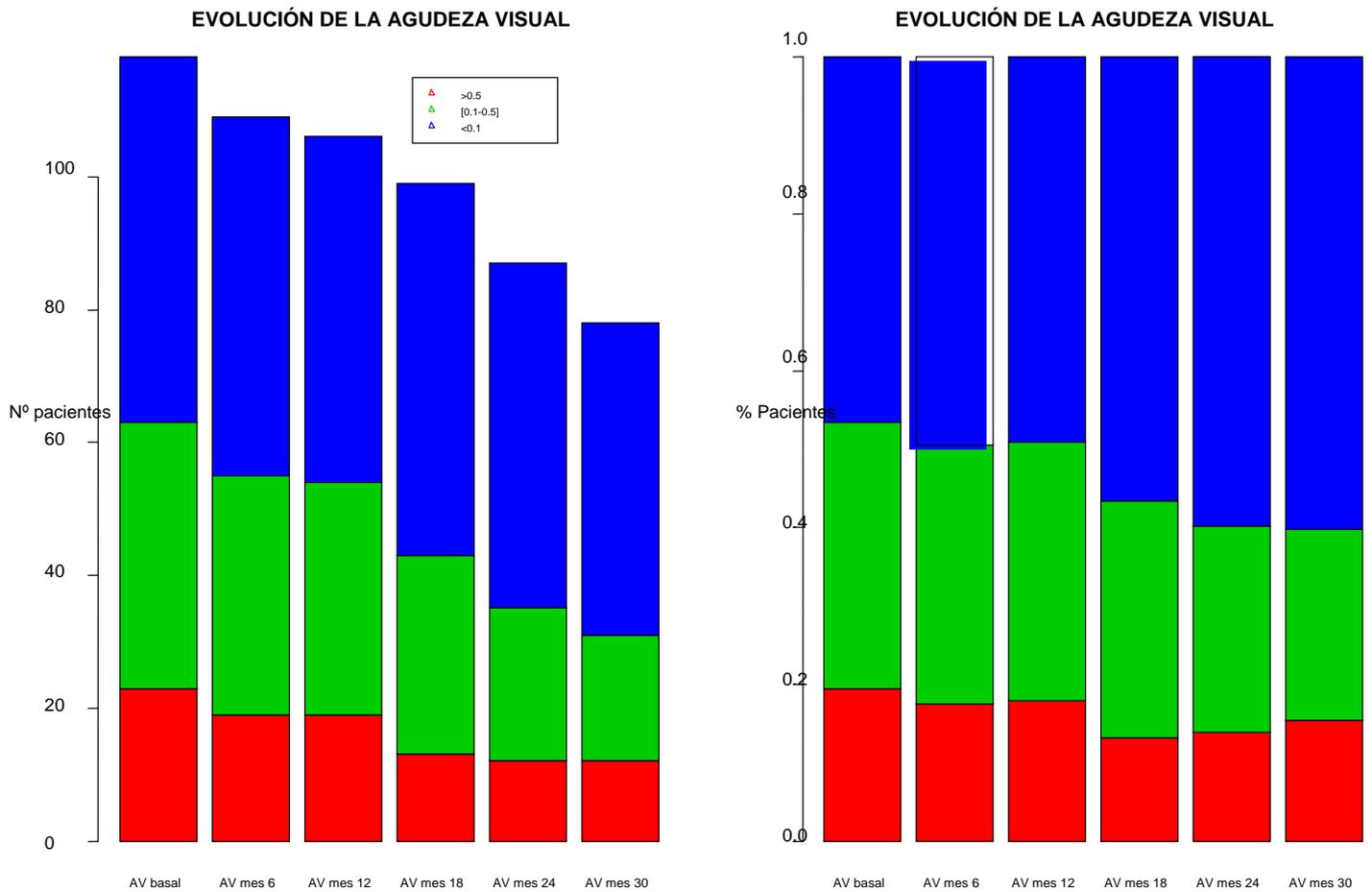
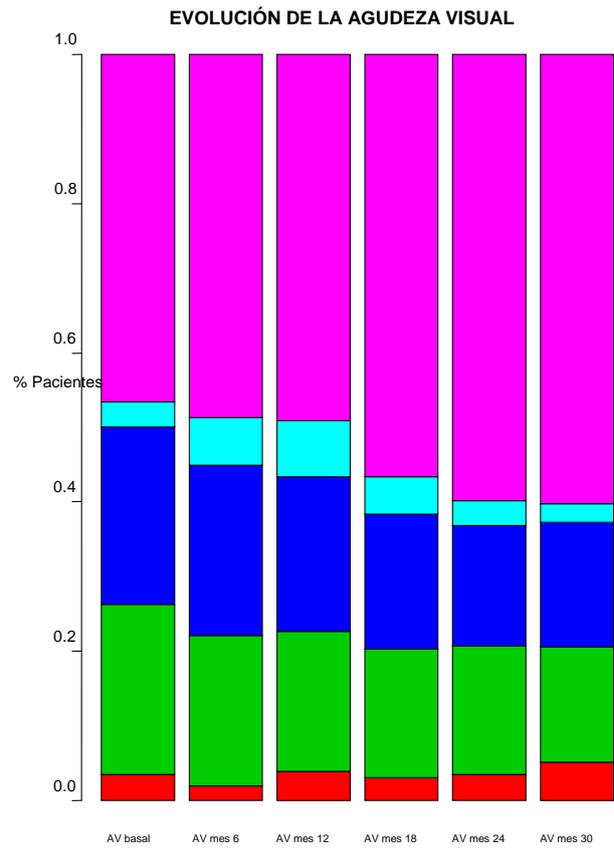
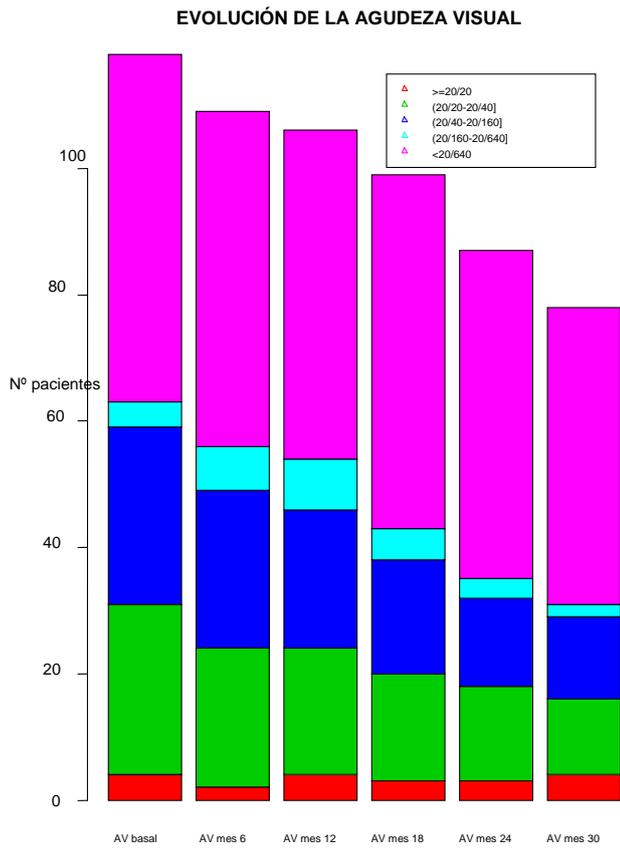


FIGURA 5.7-REPRESENTACIÓN EN UNIDADES DECIMALES DE LA AGUDEZA VISUAL AL INICIO, A LOS 6,12,18,24 Y 30 MESES DE SEGUIMIENTO



Para tratar de obtener una relación matemática entre el tiempo y el grado de agudeza visual, hemos estudiado la evolución de la segunda en función de varios parámetros: edad, sexo, distancia al disco, distancia a la fóvea, altura tumoral, volumen, grado de COMS, estado de la retina (presencia de desprendimiento de retina con o sin afectación macular), dosis administrada sobre el disco óptico, dosis administrada sobre la retina y dosis administrada sobre el cristalino; con la ayuda de un modelo bivariante que tenga en cuenta la relación factor y tiempo. La agudeza visual se encuentra expresada en unidades logMar, y los resultados obtenidos se pueden observar en la siguiente tabla (ver TABLA 5.13).

La interpretación gráfica de cada una de las filas de la tabla, en forma de curvas, nos ayuda a tener una idea de la correlación de cada variable con la agudeza visual en función del tiempo.

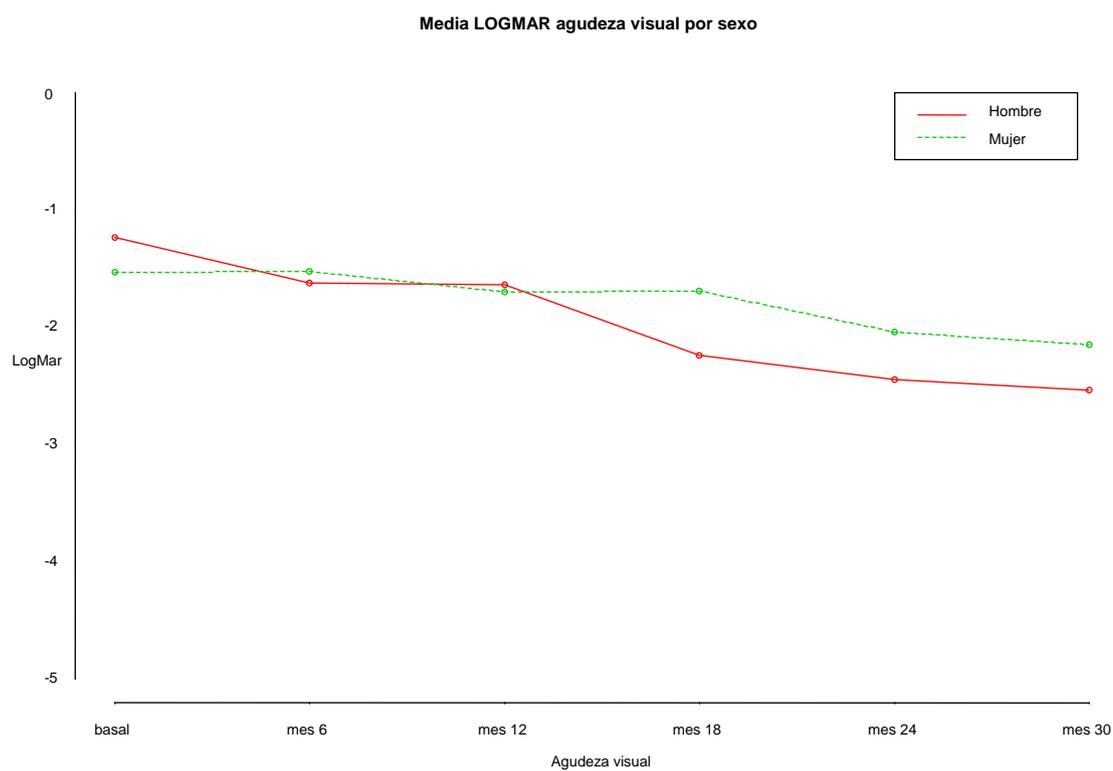
En cuanto al sexo, podemos ver que las mujeres presentan agudezas visuales medias algo superiores a las de los hombres, hecho que se mantiene durante todo el periodo de seguimiento (ver FIGURA 5.8).

TABLA 5.13- VALORES DE LA VARIABLE AGUDEZA VISUAL POR LOS VALORES DE CADA VARIABLE INDEPENDIENTE SELECCIONADA

		Media LOG MAR Agudeza visual					
		Basal	Mes 6	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30
Media		-1,41	-1,56	-1,67	-1,91	-2,18	-2,31
Sexo	Hombre	-1,24	-1,63	-1,64	-2,24	-2,45	-2,54
	Mujer	-1,53	-1,53	-1,70	-1,69	-2,04	-2,15
Edad	>50	-1,39	-1,64	-1,18	-2,01	-2,22	-1,51
	[50-70)	-1,33	-1,46	-1,82	-2,09	-1,88	-2,59
	>=70	-1,77	-1,82	-1,67	-1,57	-2,71	-2,41
Distancia al disco	[0-2]	-1,82	-1,99	-2,11	-2,30	-2,85	-1,68
	(2-4]	-1,67	-1,83	-1,17	-2,18	-0,91	-1,93
	(4-6]	-1,09	-1,03	-1,45	-1,42	-1,89	-2,57
	(6,8]	-0,86	-1,14	-1,75	-2,61	-2,59	-3,07
	>8	-1,38	-1,63	-1,71	-1,52	-2,45	-2,45
Distancia a fóvea	0	-1,75	-1,92	-2,39	-2,34	-2,73	-2,08
	(0,2]	-1,89	-1,90	-1,04	-2,41	-0,30	-2,60
	(2,5]	-1,05	-1,90	-1,24	-1,83	-1,72	-1,91
	(5,8]	-1,57	-1,47	-1,75	-1,97	-2,73	-1,86
	>8	-1,24	-1,41	-1,80	-1,57	-2,38	-2,96
Altura tumor	<=4	-1,28	-1,39	-1,71	-1,95	-1,95	-2,36
	>4	-1,70	-1,89	-1,42	-2,03	-3,33	-2,59
Dosis nervio	<=50 gy	-1,16	-1,48	-1,61	-1,80	-2,07	-2,58
	>50 gy	-1,92	-1,71	-1,82	-2,10	-2,40	-1,67
Dosis Cristalino	<=30 gy	-1,32	-1,61	-1,42	-1,85	-1,95	-2,06
	>30 gy	-1,54	-1,49	-2,05	-2,00	-2,70	-2,82
Dosis Mácula	<=50 gy	-1,23	-1,45	-1,67	-1,50	-2,28	-2,17
	>50 gy	-1,73	-1,79	-1,69	-2,54	-2,03	-2,54
Volumen	<=500	-1,21	-1,78	-1,53	-1,60	-1,88	-2,07
	>500	-1,71	-1,41	-1,78	-2,41	-2,60	-2,76
COMS	1	-1,58	-1,72	-1,45	-2,08	-3,90	-3,27
	2	-1,31	-1,62	-1,59	-1,90	-1,85	-2,17
	3	-1,72	-1,48	-1,95	-2,01	-2,86	-2,86
	9	-1,55	-1,00	-2,17	-1,43	-2,70	-0,15
Retina	No desprend	-1,34	-1,52	-1,74	-1,82	-2,06	-2,31
	Desp,Fovea	-0,52	-2,70	-0,52	-1,00	-4,70	-0,15
	Desp,NoFovea	-1,92	-1,70	-1,33	-2,78	-2,62	-2,53

FIGURA 5.8- CURVA DE CORRELACIÓN ENTRE AGUDEZA VISUAL LOGMAR

Y SEXO



En todos los grupos de edad se aprecia una tendencia a la disminución de agudeza visual a lo largo del seguimiento (ver FIGURA 5.9), pero el grupo de los menores de 50 años, presenta una agudeza visual mayor al final del estudio. Este hallazgo puede ser explicado por una menor incidencia de enfermedades oculares intercurrentes en pacientes jóvenes, la relación inversamente proporcional entre el grado de facoescclerosis y la edad, y que la mayor probabilidad de sobrevivir al final del estudio aumenta dada la menor tasa de mortalidad por causas intercurrentes.

En cuanto a la distancia del tumor al disco óptico (ver FIGURA 5.10) y a la fovea (ver FIGURA 5.11), podemos ver que en ambos casos la agudeza visual tanto inicial como final son peores en aquellos pacientes con tumores muy cercanos a dichas estructuras. Ello resulta lógico si pensamos que a menor distancia menor agudeza visual inicial por afectación de estructuras nobles y mayor dosis de radiación en dichas estructuras.

FIGURA 5.9- CURVA DE CORRELACIÓN ENTRE AGUDEZA VISUAL LOGMAR Y LA EDAD

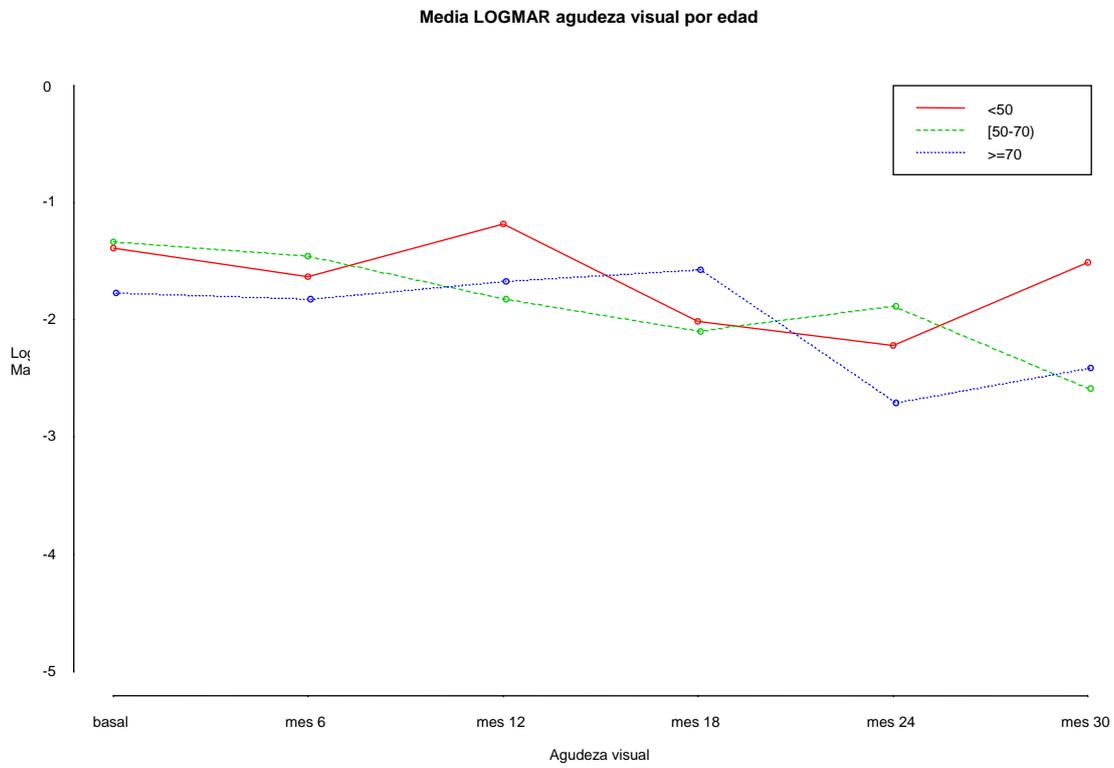


FIGURA 5.10- CURVA DE CORRELACIÓN ENTRE AGUDEZA VISUAL LOGMAR Y LA DISTANCIA AL DISCO

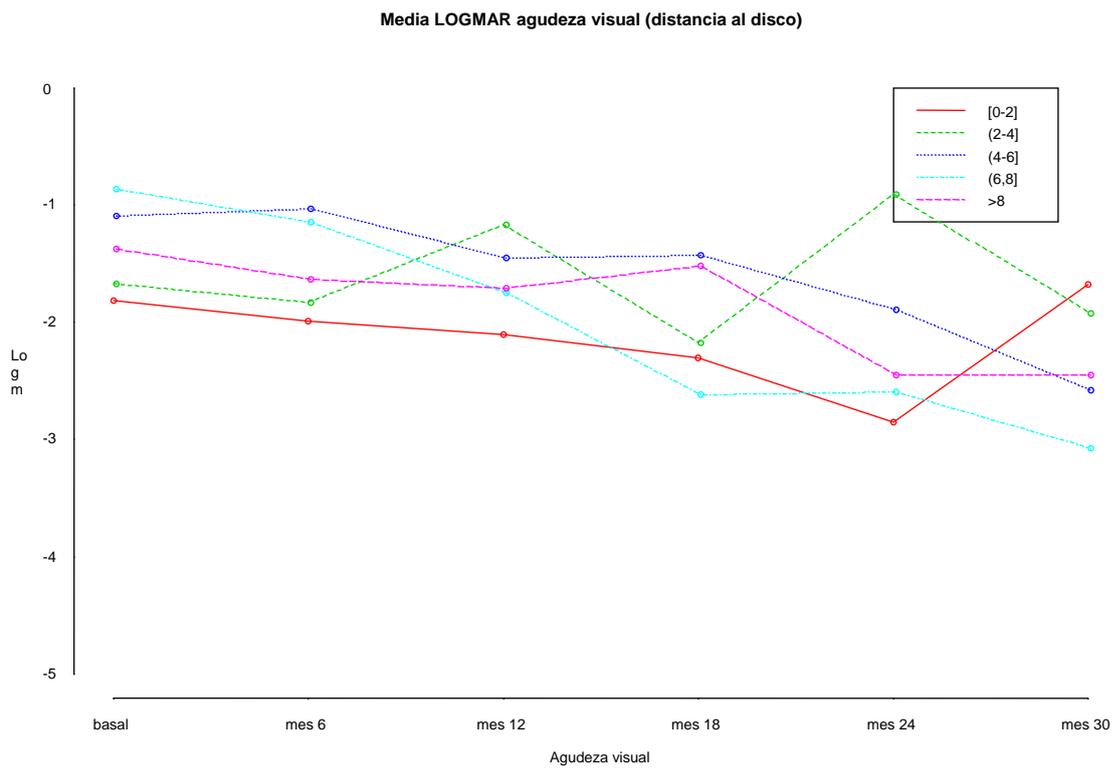
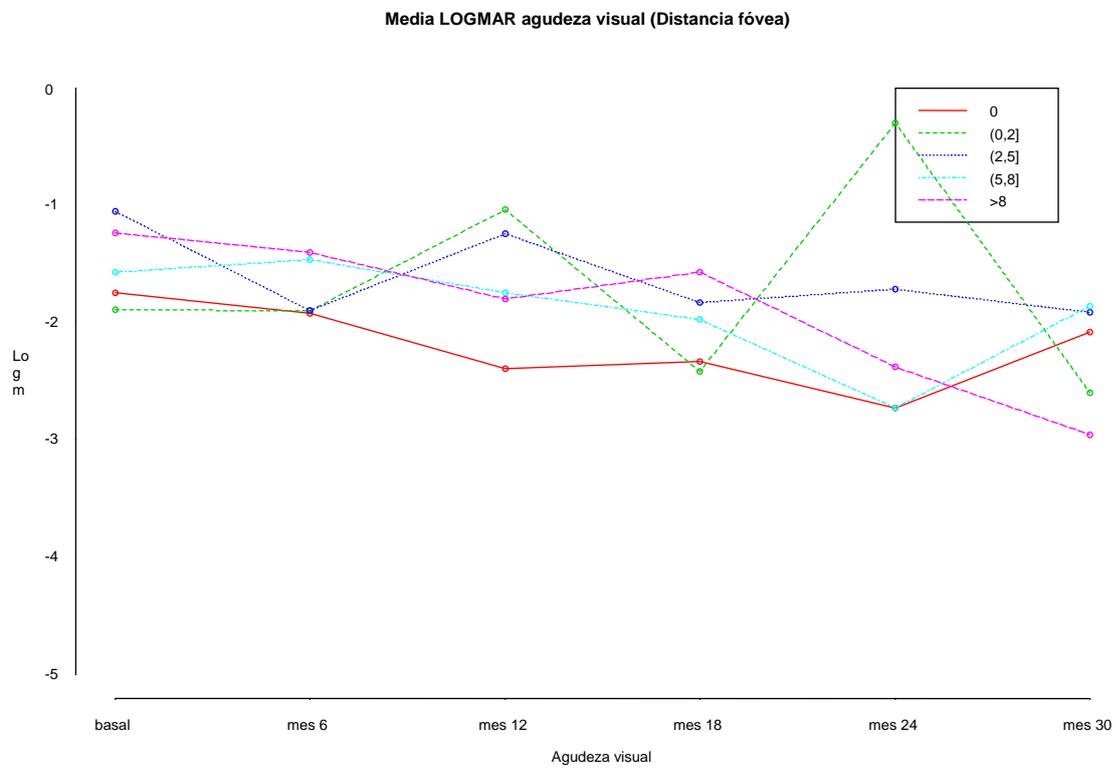


FIGURA 5.11- CURVA DE CORRELACIÓN ENTRE AGUDEZA VISUAL LOGMAR Y LA DISTANCIA A LA FÓVEA



Al analizar la relación entre la agudeza visual final y la altura tumoral se repite una tendencia parecida a la hallada en las figuras anteriores (ver FIGURA 5.12), de modo que a mayor altura tumoral inicial, peor agudeza visual final.

La evolución de la agudeza visual en función de la dosis recibida en el disco óptico (ver FIGURA 5.13) sigue un patrón parecido a la evolución de la agudeza visual respecto a la dosis administrada en la mácula (ver FIGURA 5.14), pues ambas variables se correlacionan de forma inversamente proporcional a la agudeza visual final.

En nuestro estudio, una dosis sobre el cristalino menor de 30 Gy se asocia con una mejor agudeza visual inicial y final que en los casos en los que la dosis administrada sobre el cristalino supera esta cifra (ver FIGURA 5.15).

FIGURA 5.12-RELACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL CON LA ALTURA TUMORAL

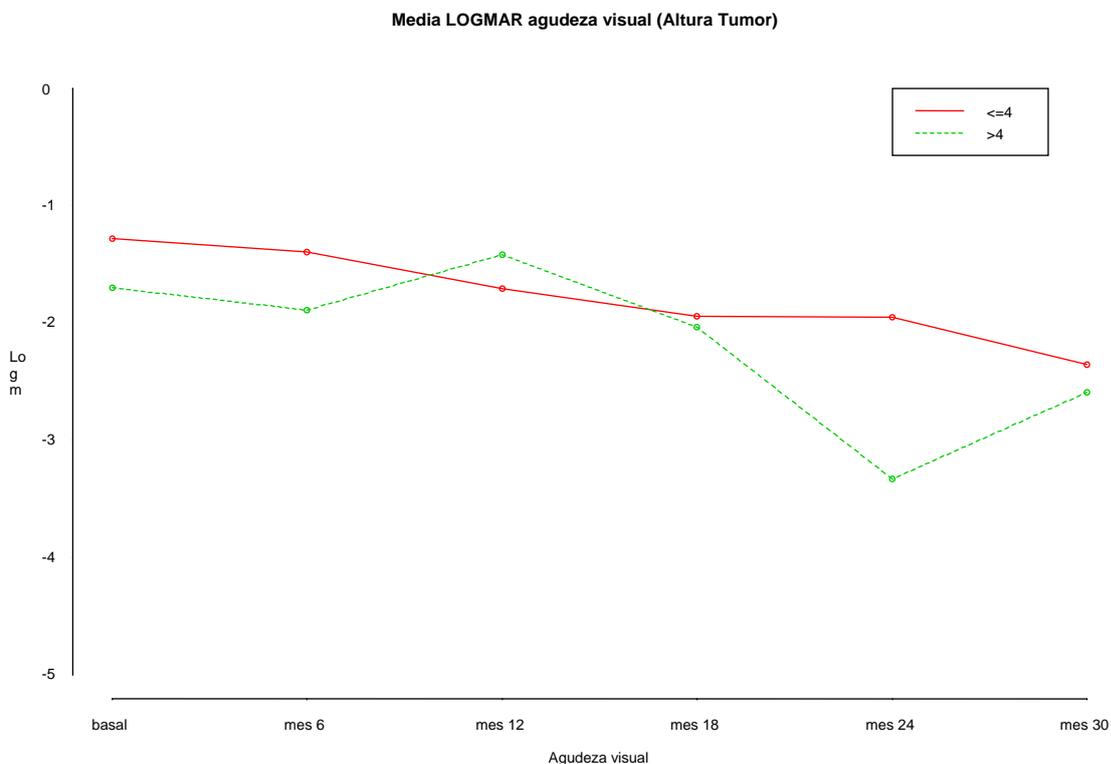


FIGURA 5.13-RELACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL CON LA DOSIS ADMINISTRADA EN EL DISCO ÓPTICO

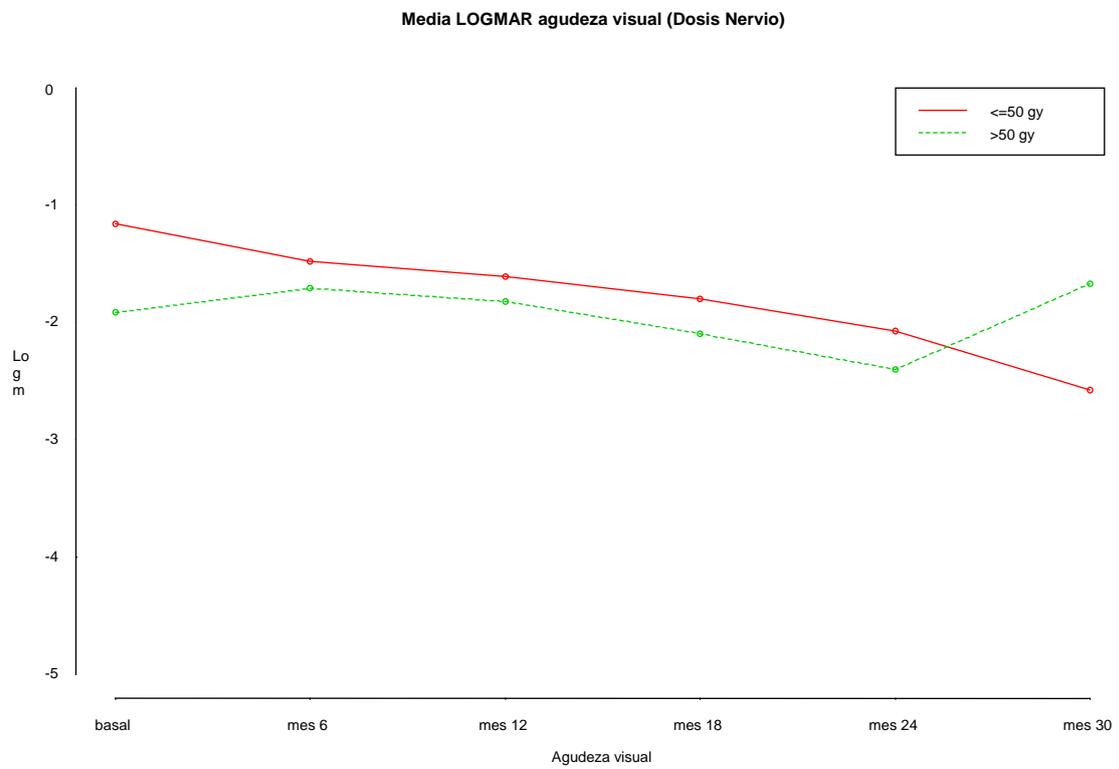


FIGURA 5.14-RELACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL CON LA DOSIS ADMINISTRADA EN LA MÁCULA

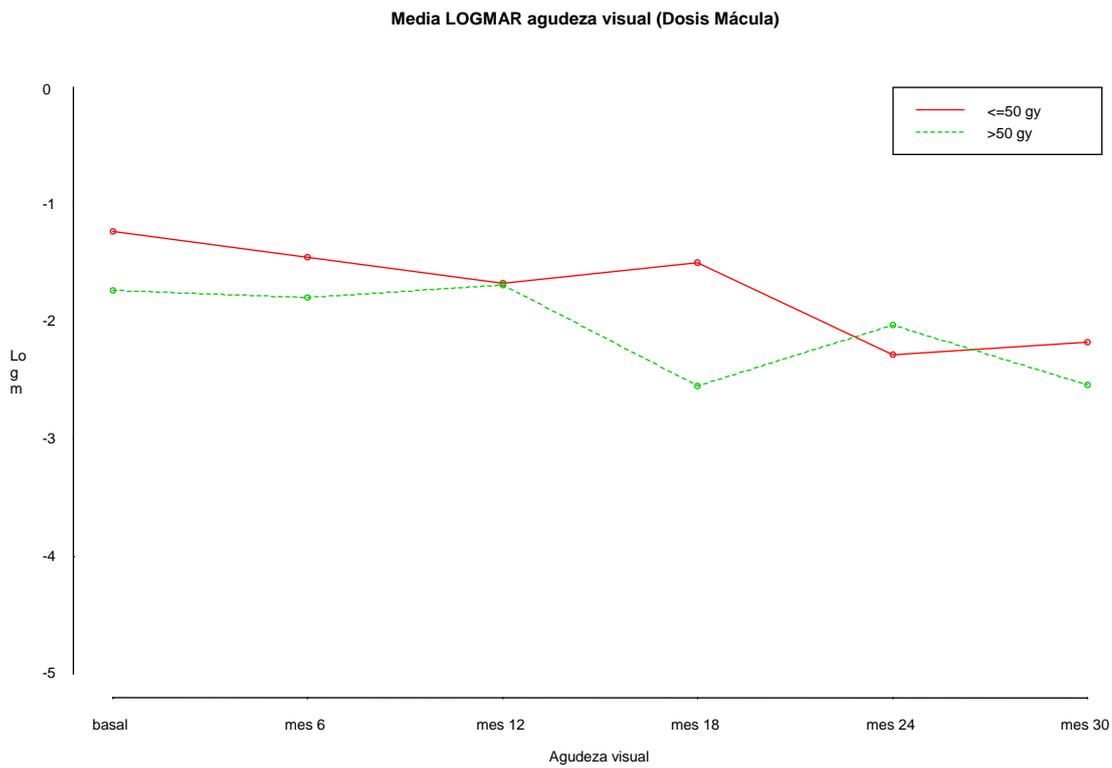
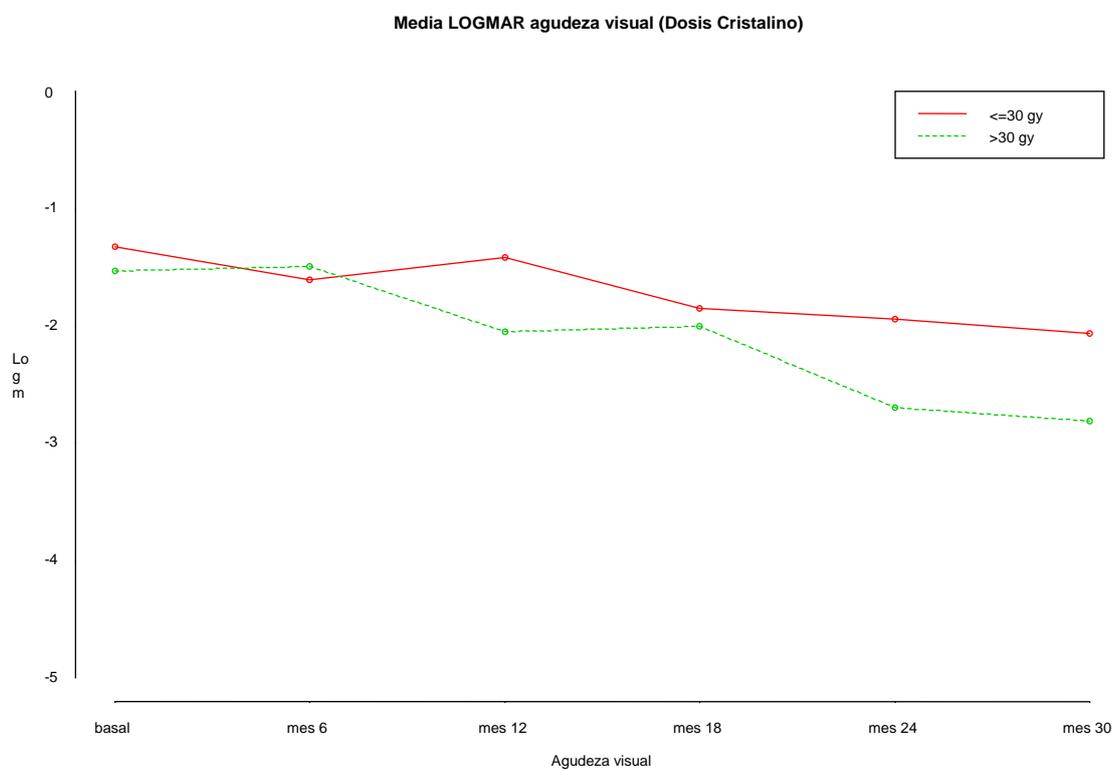
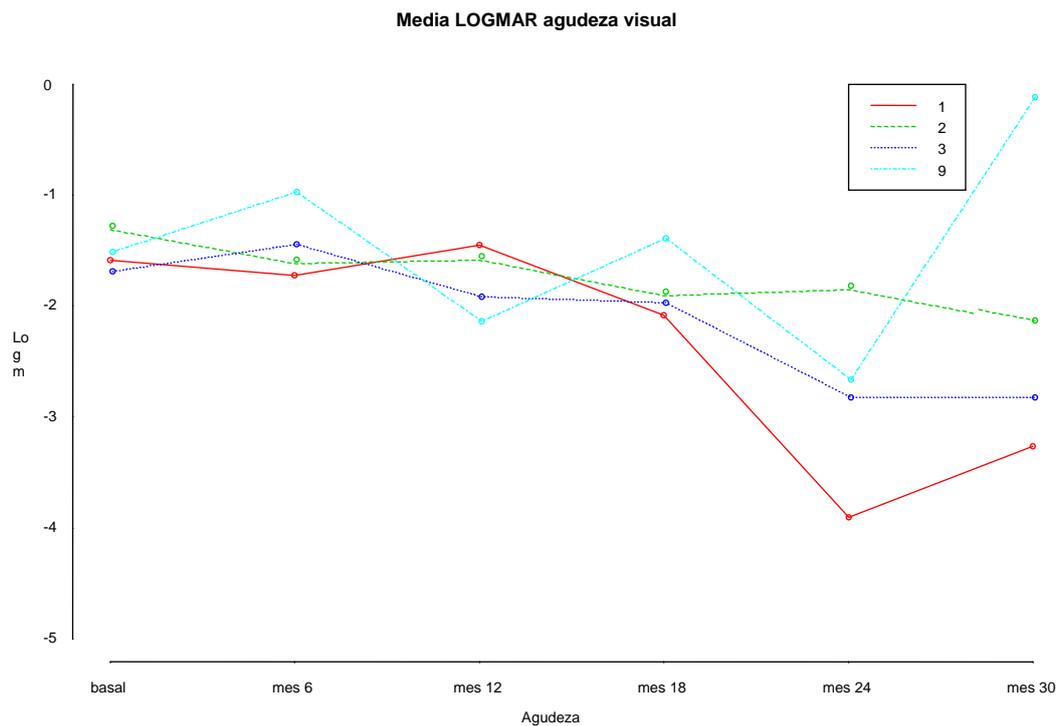


FIGURA 5.15-RELACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL CON LA DOSIS ADMINISTRADA SOBRE EL CRISTALINO



Por último si representamos la correlación de la agudeza visual con el grado de COMS (ver FIGURA 5.16); podemos ver que hasta el mes 18 no hay diferencias en los 3 grupos, y que a partir de ahí parece que los pacientes con tumores COMS III tienen peor agudeza visual que los pacientes con tumores COMS II. Creemos que la disparidad de agudeza visual a partir del mes 18 en los pacientes con tumores COMS I y COMS IX no puede ser analizada dada la escasez de eventos.

FIGURA 5.16-RELACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL CON EL GRADO DE COMS



Una vez analizada de forma detallada la relación trivariante factor-agudeza visual y tiempo, calculamos para cada uno de los factores anteriormente mencionados la significación estadística (TABLA 5.14) del binomio factor-tiempo mediante herramientas de análisis de medidas repetidas multivariante con selección de variables y ajuste de correlación entre períodos (modelo de mínimos cuadrados generalizados).

TABLA 5.14-SIGNIFICACIÓN DE LAS ASOCIACIONES FACTOR-TIEMPO

Análisis Bivariante

Factor	Factor	Significación	
		Tiempo	Tiempo*Factor
Sexo	0,290	0,002	0,391
Redad	0,336	0,005	0,301
Dtdisco	0,221	0,002	0,090
Dtfovea	0,204	0,003	0,063
Rhtumor	0,055	0,001	0,210
Rdnervio	0,058	0,001	0,069
Rdcristalin	0,019	0,001	0,372
Rdma	0,003	0,002	0,137
Rvolumen	0,011	0,002	0,100
RCOMS	0,785	0,002	0,464
RetinaB	0,208	0,002	0,276

El modelo que mejor explica el valor de los datos obtenidos en nuestro estudio contiene las variables Dosis administrada sobre la mácula (Rdmac sobre la tabla 5.14) y Dosis administrada sobre el cristalino (Rd Cristalino en la tabla 5.14)

No obstante el hecho de añadir al modelo de dosis mácula y cristalino los factores htumor (altura tumoral), dosis en el disco óptico y volumen tumoral no aporta un modelo con todas las variables significativas.

La agudeza visual observada puede explicarse con la ayuda de diferentes modelos matemáticos. Entre ellos se escogió un modelo lineal de mínimos cuadrados generalizado con varianza autoregresiva heterogénea (después de descartar modelos de varianza homogénea, simétrica, inespecífica y autoregresiva) dado que se estimó que existía una relación en el valor de la agudeza visual de entre los periodos observados para cada ojo tratado (6 meses post-tratamiento, 12 meses...). El modelo de mínimos cuadrados pretende calcular una ecuación lineal que explique los valores observados minimizando el error entre los valores observados y los estimados.

Así pues podríamos establecer varios modelos estadísticos para explicar el comportamiento de la variable agudeza visual. Un modelo podría ser aquél que describe agudeza visual final (AV LogMAR) como una constante dependiente de la agudeza visual inicial ó basal (μ) ($AV \text{ LogMAR} = \mu$), otro aquél que supusiera que el factor tiempo (Periodo_t) tuviera influencia sobre la variable agudeza visual (vendría descrito por la ecuación $AV \text{ LogMAR} = \mu + \text{Periodo}_t$), y un tercero aquél que supusiera que la variable independiente dosis administrada en la mácula (D_{macula_i}) tuviera influencia sobre la variable dependiente, pero que a

su vez no dependiera del factor tiempo (Periodo_t); lo que vendría expresado por la ecuación $AV \text{ LogMAR} = \mu + \text{Periodo}_t + D_{\text{macula}_i}$. En cuarto lugar podríamos definir un modelo estadístico en el que el valor inicial de un factor tuviera influencia sobre el valor final de la variable agudeza visual final, y dicha influencia fuera diferente según la variable tiempo, lo que se podría explicar con la ecuación siguiente $AV \text{ LogMAR} = \mu + \text{Periodo}_t + D_{\text{macula}_i} + D_{\text{macula}_i} * \text{Periodo}_t$. Podríamos repetir las dos últimas ecuaciones sustituyendo la variable $D_{\text{cristalino}_j}$ por la variable D_{macula_i} , lo que nos daría las ecuaciones $AV \text{ LogMAR} = \mu + \text{Periodo}_t + D_{\text{cristalino}_j}$ y $AV \text{ LogMAR} = \mu + \text{Periodo}_t + D_{\text{cristalino}_j} + D_{\text{cristalino}_j} * \text{Periodo}_t$ respectivamente y así sucesivamente con el resto de variables independientes estudiadas (altura tumoral, distancia al disco óptico...).

En nuestro caso hemos seleccionado aquel modelo que contiene la dosis administrada en la mácula, la dosis administrada en el cristalino y el tiempo, que son los factores que se han demostrado significativos en el análisis multivariante anteriormente mencionado.

La ecuación lineal obtenida tras la aplicación de este método se expresa a continuación:

$$AV (\text{LogMar})_{i,j,t} = \mu + D_{\text{macula}_i} + D_{\text{cristalino}_j} + \text{Periodo}_t + (D_{\text{macula}_i} * \text{Periodo}_{i,j}) + (D_{\text{cristalino}_j} * \text{Periodo}_{j,t}) + (D_{\text{macula}_i} * D_{\text{cristalino}_j} * \text{Periodo}_{i,j,t}) + \varepsilon_{i,j,t}$$

Dónde μ equivale a la media de la agudeza visual en unidades LogMar observada en nuestro estudio, D_{macula_i} corresponde a la dosis administrada sobre la mácula en Gy, $D_{\text{cristalino}_j}$ corresponde a la dosis administrada sobre el

cristalino en Gy y Periodo_t corresponde al periodo de estudio en meses. En cuanto al último término de la ecuación, corresponde a un error aleatorio que expresa la diferencia entre el valor observado y el valor estimado. El valor residual de este error se minimiza al utilizar este método de mínimos cuadrados generalizados, dado que minimiza la suma de los errores entre los valores estimado y esperados elevándolos al cuadrado del valor de su diferencia. Esta fórmula nos permitirá obtener un valor de agudeza visual en unidades LogMar para una agudeza visual basal, una dosis administrada en mácula y en cristalino y un periodo predeterminados.

Para conocer la significancia de cada uno de los términos de la ecuación lineal obtenida anteriormente, analizamos el valor para cada una de las variables independientes así como el error estándar, el valor p y t (TABLA 5.15). En rojo se han destacado aquellos factores que resultan significativos (eso es con una $p < 0,05$). Se ha encontrado un factor significativo que es la asociación de dosis administrada en la mácula de más de 50Gy y 24 o más meses de seguimiento. Esta asociación no tiene una interpretación clínica clara, y consideramos que es debida al número de observaciones, ya que de cada 20 valores de p, uno da significativo por cuestiones de azar.

Dados los valores de significancia de cada uno de los términos para nuestro estudio la fórmula AV (LogMar)
$$i,t = \mu + D_{\text{macula}_i} + \text{Periodo}_t + (D_{\text{macula}} * \text{Periodo}_{i,j}) + \varepsilon_{i,t}$$
 nos permitirá inferir valores de agudeza visual para un tiempo y una dosis administrada en la mácula.

TABLA 5.15

		Value	Std,Error	t-value	p-value
Media	m	-1,01	0,19	-5,41	0,00
Dosis Mácula	>50 Gy	-0,71	0,28	-2,50	0,01
Dosis Cristalino	>30 Gy	-0,44	0,27	-1,64	0,10
Periodep	6 meses	-0,29	0,28	-1,06	0,29
	12 meses	-0,24	0,33	-0,73	0,46
	18 meses	-0,33	0,33	-1,00	0,32
	24 meses	-1,17	0,40	-2,90	0,00
	30 meses	-0,87	0,46	-1,89	0,06
Dosis Macula*Dosi Cristalino	>50 gy:v>30 gy	0,38	0,47	0,81	0,42
Dosis Macula*Periodo	>50 Gy*6 meses	0,03	0,41	0,06	0,95
	>50 Gy*12 meses	0,33	0,49	0,67	0,50
	>50 Gy*18 meses	-0,38	0,50	-0,77	0,44
	>50 Gy*24 meses	1,23	0,59	2,07	0,04
	>50 Gy*30 meses	0,31	0,69	0,44	0,66
Dosis Cristalino*Periodo	>30 Gy*6 meses	0,13	0,39	0,33	0,74
	>30 Gy*12 meses	-0,37	0,47	-0,78	0,44
	>30 Gy*18 meses	0,08	0,50	0,16	0,87
	>30 Gy*24 meses	0,19	0,62	0,30	0,76
	>30 Gy*30 meses	-0,25	0,71	-0,35	0,73
Dosis mácula*Dosis cristalino *Periodo	>50 gy:>30 gy:6 meses	0,89	0,74	1,21	0,23
	>50 gy:>30 gy:12 meses	0,11	0,85	0,13	0,90
	>50 gy:>30 gy:18 meses	-0,47	0,88	-0,53	0,59
	>50 gy:>30 gy:24 meses	-2,14	1,17	-1,83	0,07
	>50 gy:>30 gy:30 meses	-1,17	1,42	-0,82	0,41

Así pues el modelo estadístico descrito nos permite decir lo siguiente:

1. Los factores que influyen en la agudeza visual final son el tiempo, la dosis administrada en la mácula y en el cristalino
2. La agudeza visual de los ojos tratados disminuye significativamente a partir de los 2 años tras el tratamiento
3. Los ojos a los que se les ha administrado más de 50 Gy en la mácula tienen una agudeza visual basal menor respecto al resto de ojos tratados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a lo largo de todo el seguimiento
4. Se ha encontrado una asociación triple significativa para la pérdida de agudeza visual en los ojos a los que se les administra más de 50 Gy en la

mácula y más de 30 Gy en el cristalino a partir de los dos años del tratamiento.

5. En nuestro estudio no se han hallado otros factores que influyan de forma estadísticamente significativa en la evolución de la agudeza visual

Así pues la agudeza visual final es linealmente dependiente de la dosis de radiación administrada en la mácula, de la dosis administrada en el cristalino y sobre todo del periodo de tiempo que se tenga en consideración. Dado que el resultado de aplicar la fórmula nos da la agudeza visual en unidades LogMar, podemos decir que la recta de regresión que se describe entre la variables agudeza visual y las variables tiempo, dosis administrada en el cristalino y en la mácula tiene pendiente negativo.

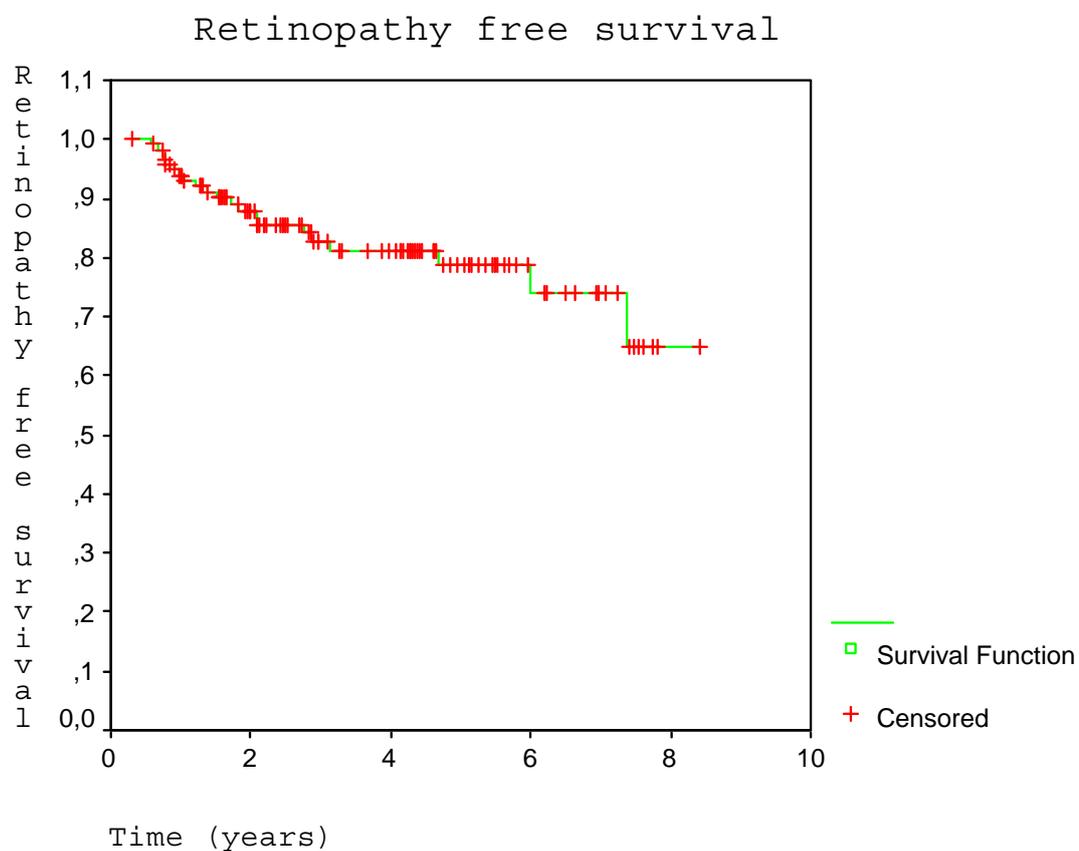
5.8.2.2.-DESARROLLO DE MACULOPATÍA, RETINOPATÍA y NEUROPATÍA

19 de los 120 ojos tratados (15,8%) desarrollaron retinopatía por radiación, siendo ésta de carácter proliferativo y por lo tanto requiriendo panfotocoagulación en 15 casos (78,94%). La siguiente figura ilustra la curva de supervivencia de pacientes libres de retinopatía, siendo la probabilidad estimada de desarrollarla a los 5 años del 29,2% con un intervalo de confianza del 95% de 29,01%-29,29% (ver FIGURA 5.17). En cuanto a la neuropatía por

radiación se pudo observar en 14 ojos tratados (11,76%), requiriendo panfotocoagulación 4 de ellos (28,57%) por neovascularización y otro por retinopatía diabética asociada. La probabilidad estimada de desarrollar neuropatía a los 5 años fue de 15,79% con un intervalo de confianza del 95% de 15,7%-15,87% (ver FIGURA 5.18).

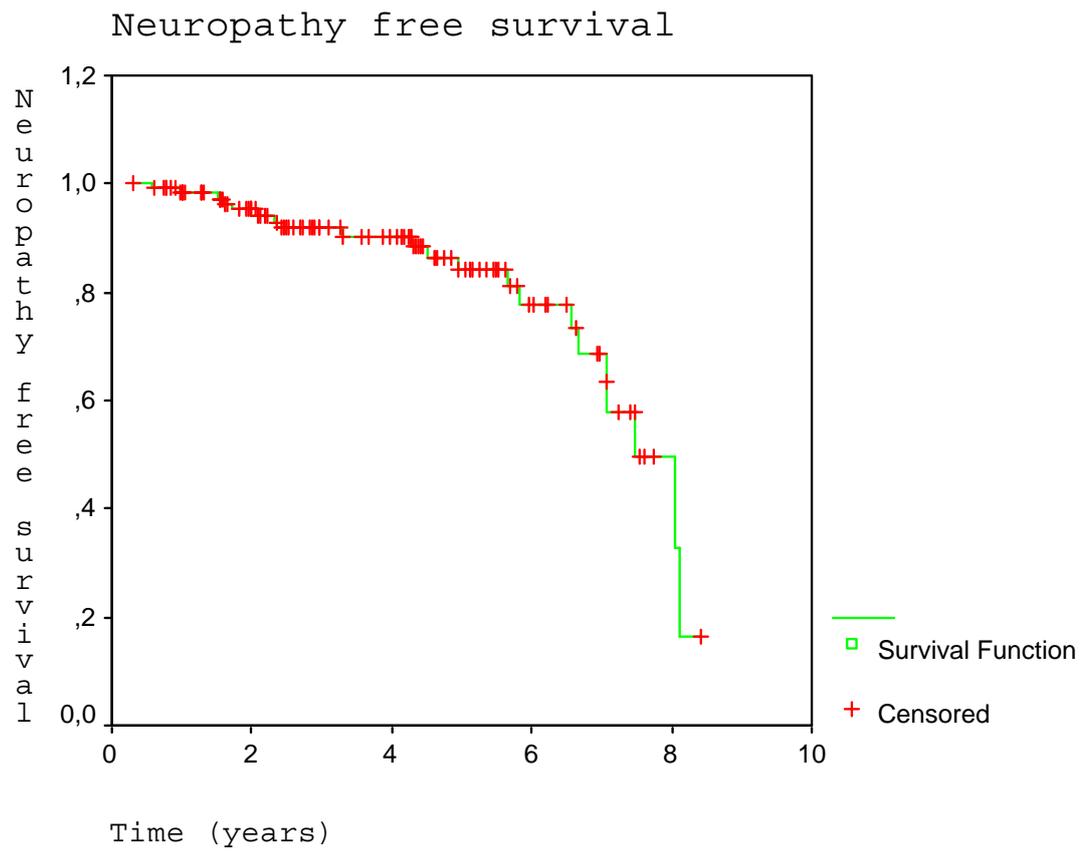
12 ojos de los 120 (10%) desarrollaron maculopatía por radiación que fue tratada con inyección de triamcinolona subtenoniana en 9 casos (75%) y en los tres casos restantes se trató con panfotocoagulación dado que se asoció a retinopatía con neovascularización e isquemia. La probabilidad estimada de desarrollar maculopatía a los 5 años fue de 11,18% con un intervalo de confianza del 95% de 10,98%-11,81 % (ver FIGURA 5.19).

FIGURA 5.17- CURVA DE SUPERVIVENCIA QUE MUESTRA EL INTERVALO LIBRE DE RETINOPATÍA



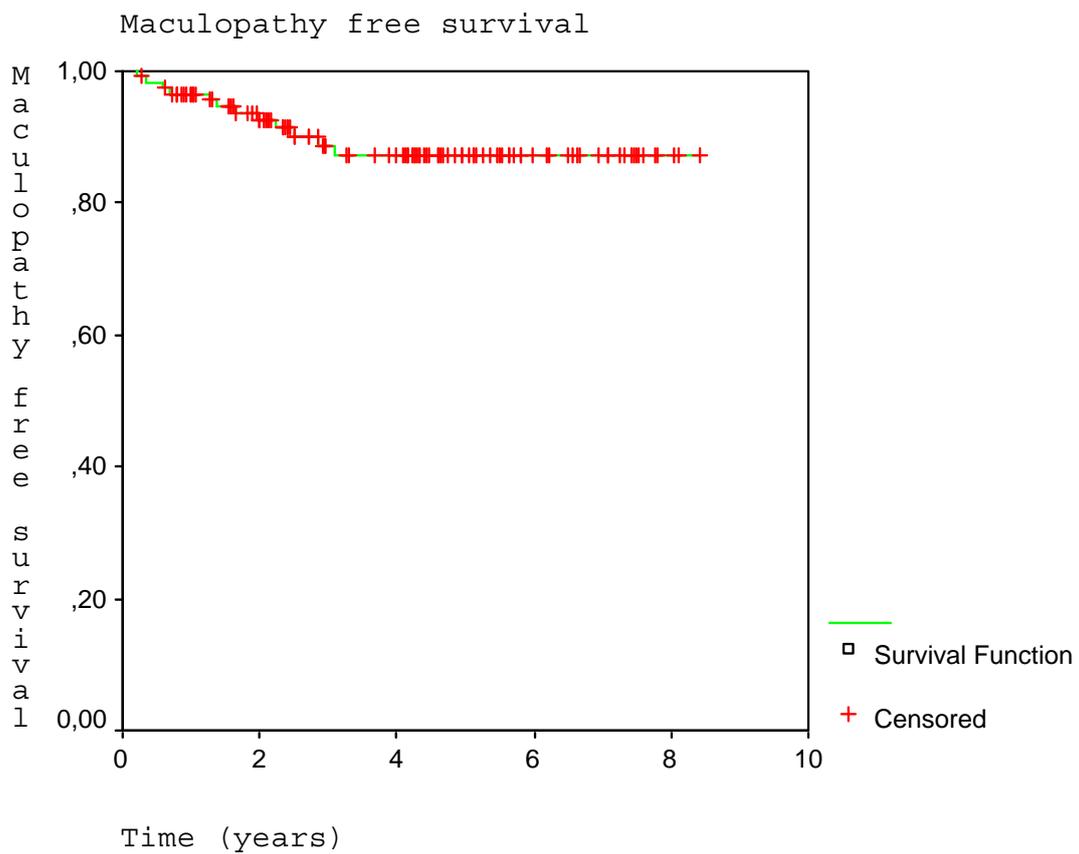
Años	%Supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	93,92	113	93,96-93,87
2	87,95	107	88,61-87,29
3	82,79	103	82,85-82,72
4	81,26	102	81,34-81,17
5	78,80	101	78,89-78,7

FIGURA 5.19- CURVA DE SUPERVIVENCIA QUE MUESTRA EL INTERVALO LIBRE DE NEUROPATÍA



Años	%Supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	98,26	118	98,28-98,23
2	95,25	115	95,29-95,21
3	91,76	112	92,31-91,20
4	90,30	111	90,36-90,24
5	84,21	108	84,29-84,12

FIGURA 5.19- CURVA DE SUPERVIVENCIA QUE MUESTRA EL INTERVALO LIBRE DE MACULOPATÍA



Años	%Supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	96,61	116	97,9-95,29
2	92,59	112	93,08-92,09
3	88,82	109	89,45-88,18
4	88,82	109	89,45-88,18
5	88,82	109	89,45-88,18

Todos los eventos "maculopatía" fueron registrados en los dos primeros años tras el tratamiento, lo que puede contribuir a explicar que la pérdida de agudeza visual se produzca en este periodo.

5.8.2.3.-DESARROLLO DE GLAUCOMA NEOVASCULAR Y HEMOVÍTREO

De un total de 120 ojos tratados con braquiterapia, 8 (6,67%) desarrollaron glaucoma neovascular. Todos los casos recibieron a continuación panfotocoagulación y ciclocriocoagulación asociados a tratamiento tópico hipotensor. El 50% (4) se controló con estas medidas, pero el 50% restante requirió enucleación por glaucoma neovascular incontrolable que causaba ojo ciego doloroso (amaurosis dolorosa).

Objetivamos un total de 5 casos de hemovítreo durante el seguimiento (4,17%), tres de los cuales (60%) requirieron vitrectomía vía pars plana y endofotocoagulación, y 2 (40%) estaban asociados además a glaucoma neovascular; por lo que además de la endofotocoagulación se asoció ciclocriocoagulación. Los otros dos casos experimentaron una resolución espontánea y fueron tratados con panfotocoagulación con laser argón.

5.8.2.4.-APARICIÓN DE DESPRENDIMIENTO DE RETINA

Observamos un total de 19 desprendimientos de retina durante el seguimiento de nuestra cohorte (incidencia del 15,84%), de carácter exudativo y localizados, salvo 3 que resultaron totales. En dos de estos casos, coexistió glaucoma neovascular por lo que se trataron con ciclocrioablación retiniana.

5.8.2.5.- DESARROLLO DE CATARATA RADIOINDUCIDA

Un total de 38 pacientes de los 120 estudiados y tratados desarrollaron opacidad cristaliniiana visualmente significativa y evolutiva, lo que representa un 31,67%. A todos los pacientes con opacidad cristaliniiana visualmente significativa se les ofreció la posibilidad de someterse a facoemulsificación e implante de lente intraocular según las técnicas extracapsulares actuales. En casi el 100% de los pacientes seguidos se pudo objetivar una progresión de la facoesclerosis basal, pero dicha progresión no fue visualmente significativa o inhabilitante en el 68,37% de los pacientes.

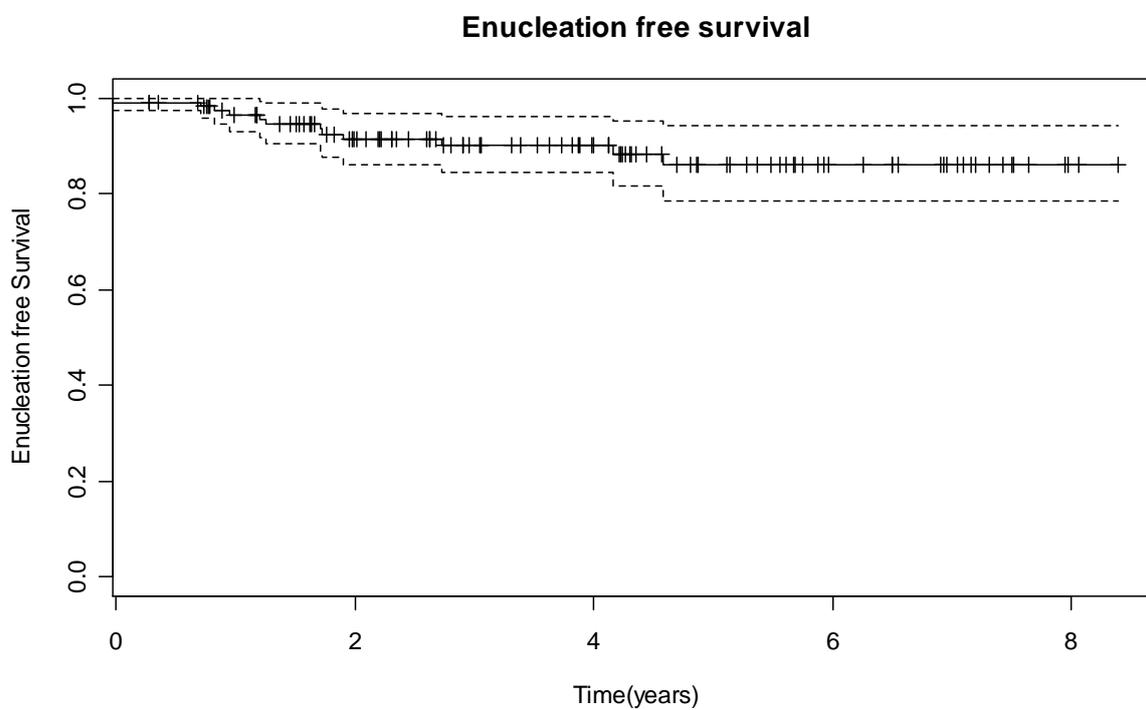
5.8.2.6.-ENUCLEACIÓN SECUNDARIA

Seis ojos de 6 pacientes (5%) fueron sometidos a enucleación secundaria por recidiva tumoral (crecimiento de la lesión tras aplicar el tratamiento con

braquiterapia), y otros 6 ojos de 6 pacientes (5%) fueron enucleados por presentar secuelas del tratamiento. La enucleación por secuelas en 1 caso se indicó por endoftalmitis endógena (16,67%), en cuatro por glaucoma neovascular asociado a dolor incontrolable (66,67%) y e otro caso por phtisis bulbi dolorosa asociada a desprendimiento de retina total de larga evolución (16,67%).

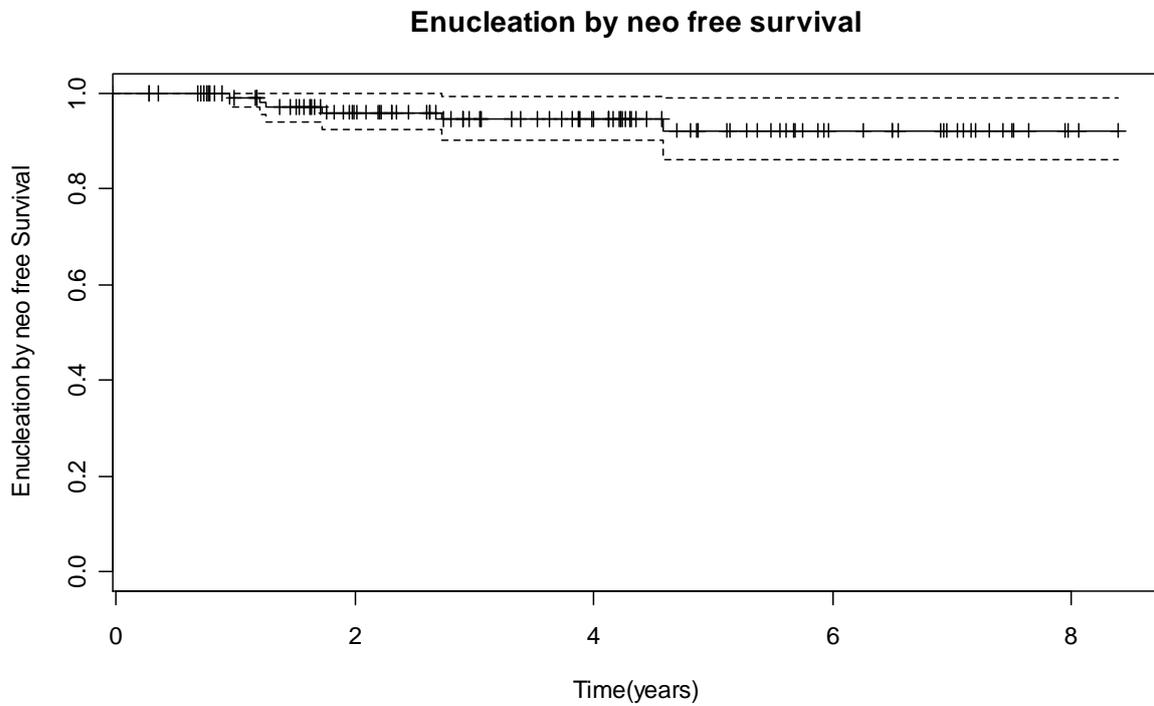
La tasa global estimada de enucleación secundaria en nuestra serie es del 13,93% a los 5 años con un intervalo de confianza del 95% 6,39-21,47% (ver FIGURA 5.20). La tasa estimada de enucleación secundaria por recidiva tumoral se ha calculado en el 7,76% con intervalo de confianza del 95% 1,49%-14,03% (ver FIGURA 5.21), mientras que la tasa estimada de enucleación secundaria por complicaciones a los 5 años se ha calculado en el 6,7% con intervalo de confianza del 95% 1,38%-17,34% (ver FIGURA 5.22).

FIGURA 5.20-TASA DE ENUCLEACIÓN SECUNDARIA GLOBAL



Años	%supervivencia	Individuos expuestos	95% CI
1	96,47	106	93,14-99,93
2	91,44	84	86,22 -96,97
3	90,13	65	84,45-96,20
4	90,13	53	84,45-96,20
5	86,07	35	78,53-94,33
6	86,07	22	78,53-94,33
7	86,07	15	78,53-94,33
8	86,07	3	78,53-94,33
9	86,07	1	78.53-94,33

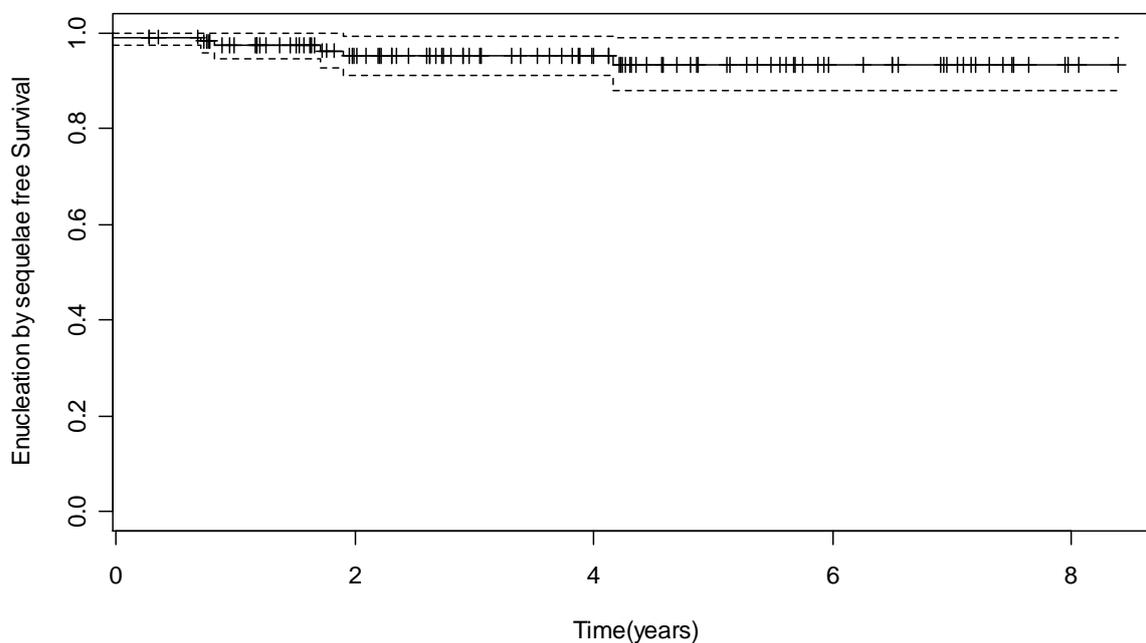
FIGURA 5.21-TASA DE ENUCLEACIÓN SECUNDARIA POR NEOPLASIA



Años	% supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	99,06	106	97,26-100
2	96,04	84	92,31-99,93
3	94,67	65	90,17-99,39
4	94,67	53	90,17-99,39
5	92,24	35	85,97-98,97
6	92,24	22	85,97-98,97
7	92,24	15	85,97-98,97
8	92,24	3	85,97-98,97
8.4	92,24	1	85,97-98,97

FIGURA 5.22-TASA DE ENUCLEACIÓN SECUNDARIA POR SECUELAS

Enucleation by sequelae free survival



Años	% supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	97,38	106	94,51-100
2	95,21	84	91,17-99,43
3	95,21	65	91,17-99,43
4	95,21	53	91,17-99,43
5	93,30	35	87,98-98,95
6	93,30	22	87,98-98,95
7	93,30	15	87,98-98,95
8	93,30	3	87,98-98,95
8.4	93,30	1	87,98-98,95

5.8.2.7.- OTRAS COMPLICACIONES

Se practicó una exanteración por recidiva orbitaria extensa que afectaba a los párpados. Se observaron dos casos de necrosis escleral (coincidiendo con la localización topográfica de la placa de braquiterapia) que fueron tratados satisfactoriamente con la colocación de un parche de esclera donante. Asimismo, se observó un caso de obstrucción de la arteria central de la retina y un caso de trombosis de la vena central de la retina, lo que se atribuyó a cambios microvasculares secundarios a la radiación.

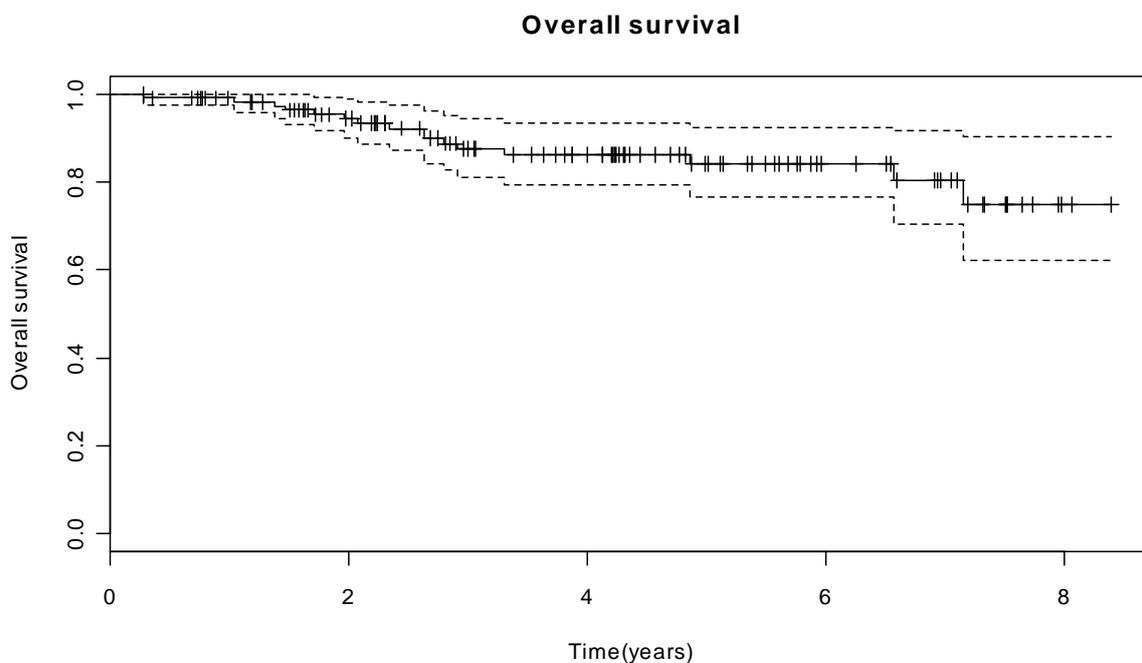
5.9.-SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE TRATADA

Al cierre del estudio, tras 8 años de seguimiento, 104 de los 120 pacientes estaban vivos (tasa de supervivencia observada del 86,67%). De los pacientes vivos, 89 permanecían libres de enfermedad tanto local como a distancia ó bien tenían enfermedad local controlada (tasa observada del 85,57%), 7 pacientes presentaban enfermedad local no controlada (tasa observada del 6,73%), otros 7 presentaban enfermedad metastática (tasa observada del 6,73%) y 1 paciente las dos anteriores (0,96%). De los 16 pacientes que habían fallecido (tasa de mortalidad observada del 23,33%), 12 lo hicieron por enfermedad neoplásica (75%) y 4 (25%) por enfermedad intercurrente. De los que murieron por enfermedad neoplásica, 11 (91,67%) lo hicieron por enfermedad metastática con enfermedad local controlada y 1 por enfermedad metastática y enfermedad local no controlada, de modo que a los 5 años, la tasa de supervivencia fue del 84,16% estando el intervalo de

confianza del 95% de 76,57%-92,50%. En la FIGURA 5.23 se recogen los intervalos de supervivencia según el tiempo y la curva de supervivencia global.

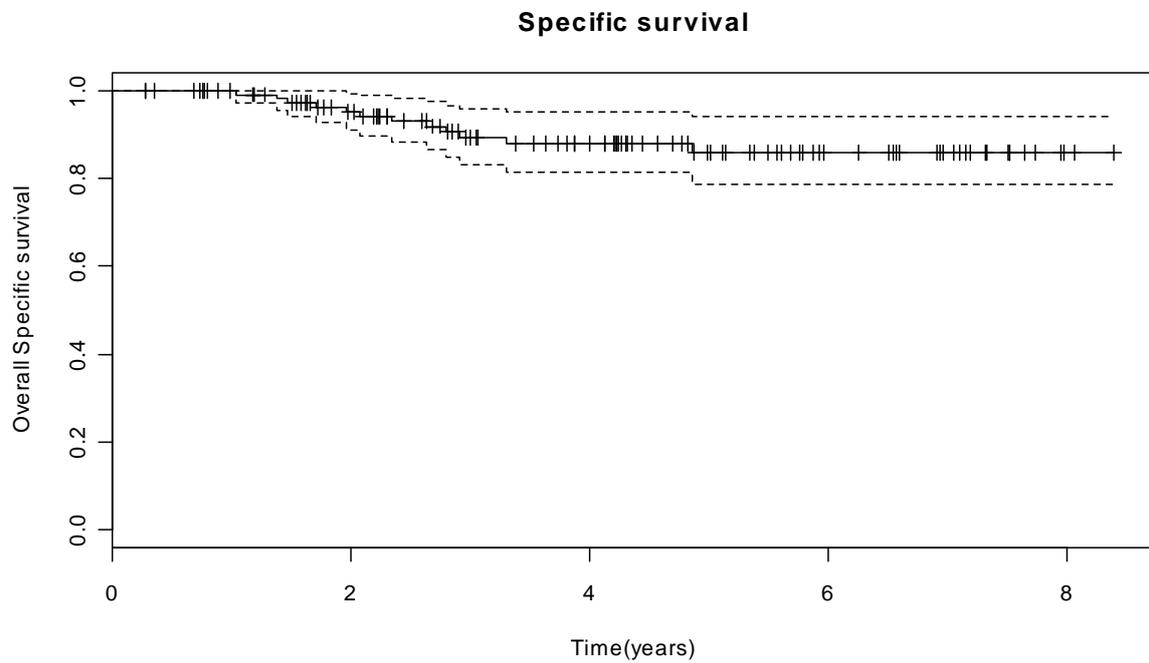
En cuanto a la supervivencia específica para el melanoma, la tasa estimada a los 5 años fue del 85,95% con un intervalo de confianza del 95% de 78,57%-94,01%. En la FIGURA 5.24 se recoge la curva de supervivencia específica.

FIGURA 5.23-CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL



Años	% supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	99,15	111	97,57-100
2	94,40	93	90,14-98,87
3	87,52	70	81,09-94,46
4	86,21	59	79,44-93,56
5	84,16	40	76,57-92,50
6	84,16	26	76,57-92,50
7	80,33	18	70,45-91,61
8	74,98	3	62,10-90,53
8	74,98	1	62,10-90,53

FIGURA 5.24-CURVA DE SUPERVIVENCIA ESPECIFICA



Tiempo	Supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	100	111	100
2	95,20	93	91,9-99,4
3	89,38	70	83,31-95,89
4	88,04	59	81,58-95,02
5	85,95	40	78,57-94,01
6	85,95	26	78,57-94,01
7	85,95	18	78,57-94,01
8	85,95	3	78,57-94,01
8.4	85,85	1	78,57-94,01

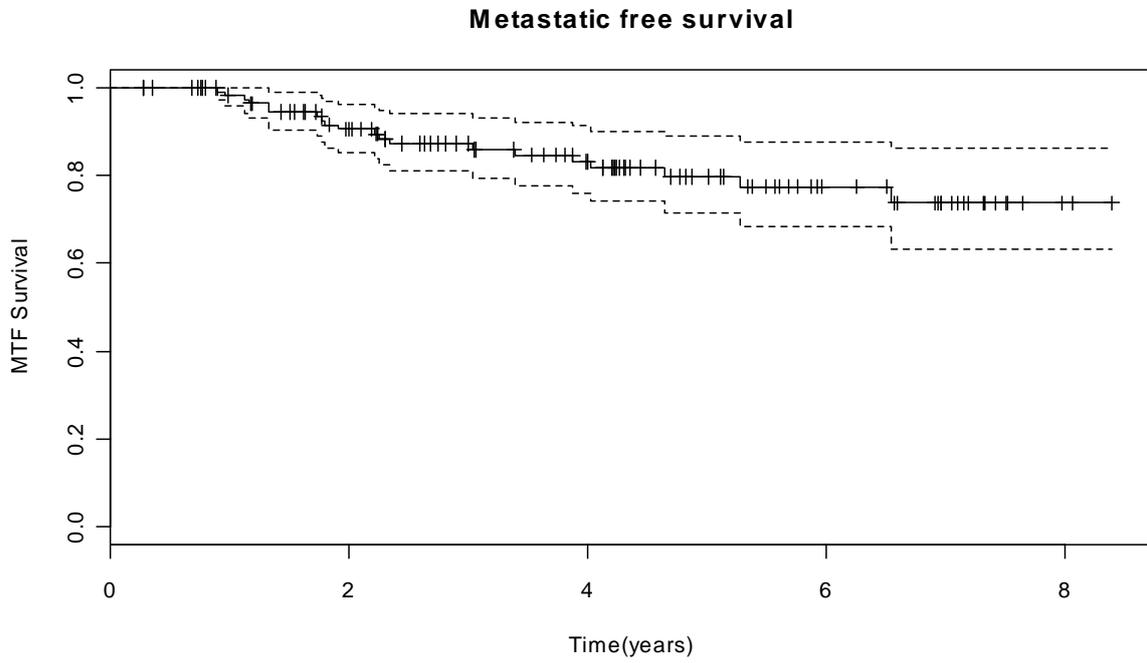
La tasa estimada de desarrollo de metástasis a los 5 años en nuestra serie es del 20,12% con un intervalo de confianza del 95% de 71,53%-88,90% (ver FIGURA 5.25).

Estratificamos las tasas anteriores por grado de COMS, para elucidar si dicha variable tenía alguna influencia en los resultados. En cuanto a la tasa de supervivencia global estimada por grado de COMS II a los 2 años fue del 94,9% con un intervalo de confianza del 90,1%-99%. Para este mismo grupo la supervivencia a los 5 años fue del 83,6% con un intervalo de confianza del 95% de 74,3%-94,1 y de 89,9% con un intervalo de confianza del 95% de 77,6%-100% a los 2 años para el grado III de COMS (ver FIGURA 5.26), no hallando diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas supervivencias ($p=0,176$). Se han comparado las tasas de supervivencia a 5 años para COMS II y dos años para COMS III, dada la escasez de eventos (pacientes con seguimiento de 5 años) para el segundo grupo.

La supervivencia libre de enfermedad o con enfermedad local controlada a los 5 años fue del 75.68 % para COMS II y del 60.55 % para COMS III (ver FIGURA 5.27).

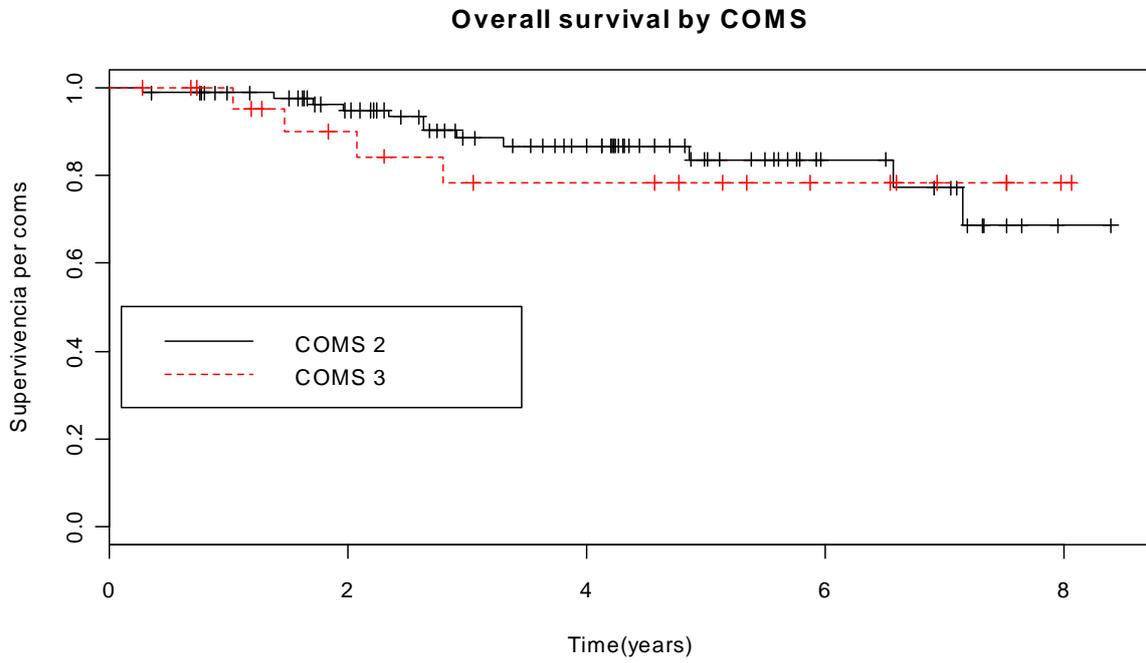
La tasa estimada de desarrollo de metástasis a los 5 años en nuestra serie fue del 11,67% con un intervalo de confianza del 95% de 11,10%-28,47% para tumores COMS II y del 24,37% con intervalo de confianza del 95% de 3,26%-40,88% para COMS III, no hallando diferencias al comparar las tasas estimadas de desarrollo de metástasis entre ambos grupos ($p=0,326$) (ver FIGURA 5.28).

FIGURA 5.25-CURVA DE INTERVALO HASTA EL DESARROLLO DE METASTÁSIS



Años	% supervivencia	Individuos en riesgo	95% CI
1	98,19	109	95,75-100
2	90,54	89	85,12-96,30
3	87,24	60	80,96-94,00
4	83,22	57	75,91-91,23
5	79,78	38	71,53-88,99
6	77,44	24	68,41-87,65
7	73,75	15	63,06-86,24
8	73,75	3	63,06-86,24
8.4	73,75	1	63,06-86,24

FIGURA 5.26-CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL POR GRADO DE COMS



COMS II

Años	Individuos en riesgo	% Supervivencia	95% CI
1	87	98,9	96,6-100
2	70	94,9	90,1-99,9
3	53	88,5	81,2-96,4
4	50	86,7	78,9-95,3
5	28	83,6	74,3-94,1
6	13	77,2	63,4-94,0
7	9	68,6	50,7-92,9

COMS III

Años	Individuos en riesgo	% Supervivencia	95% CI
1	21	100	100
2	18	89,9	77,6-100
3	14	61,4	99,8

FIGURA 5.27-SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR GRADO DE COMS

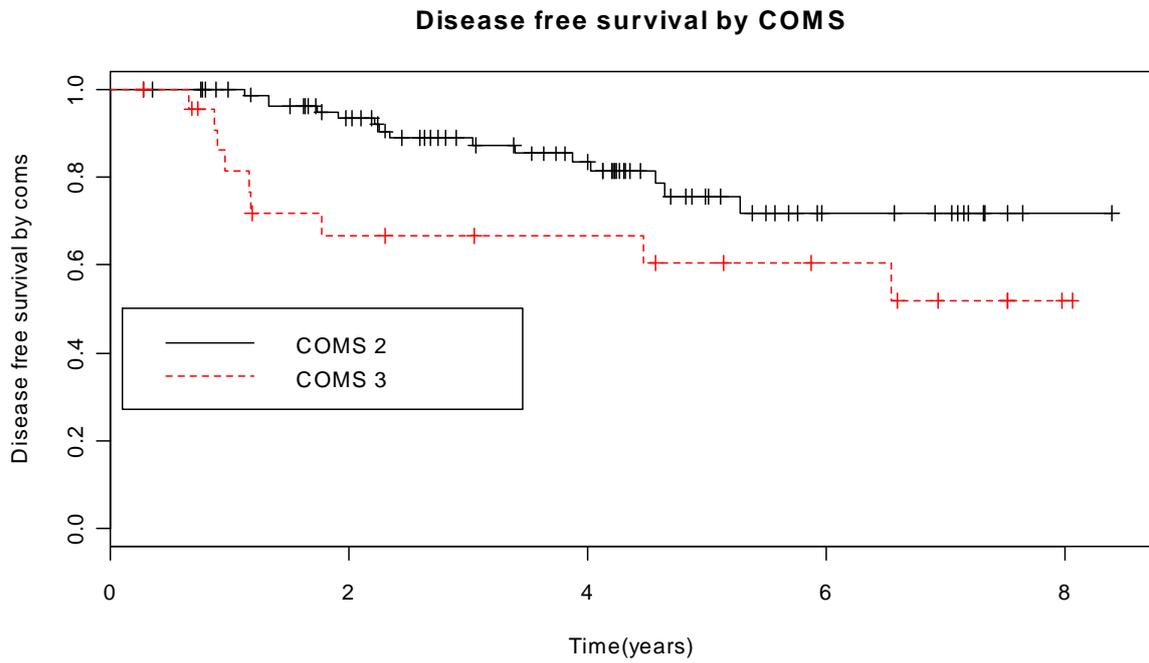
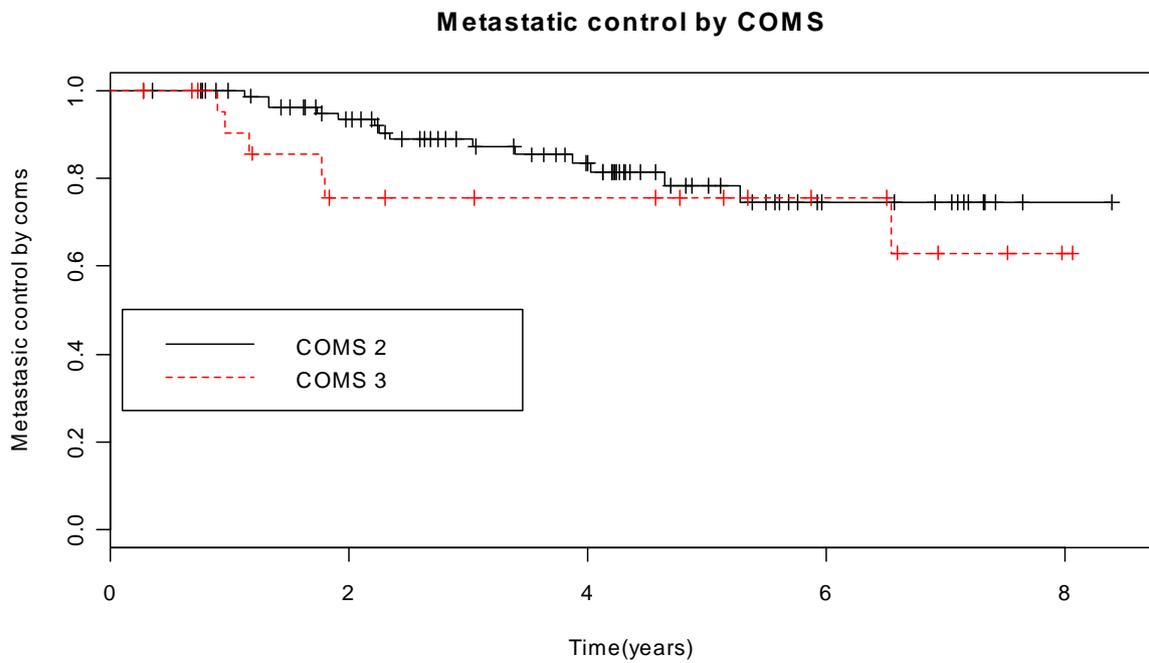


FIGURA 5.28-SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS POR GRADO DE COMS



5.10.-COMPARACIÓN DE LA COHORTE CON LA POBLACIÓN ESTUDIADA POR EL COMS

Para poder llevar a cabo una comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio con los que obtuvo el grupo del COMS, es necesario tener la certeza estadística de que las condiciones de partida en ambos estudios son parecidas, lo que significa que los valores de las diferentes variables estudiadas tienen que presentar una distribución similar y homogénea en ambos grupos. Para determinar dicha similitud llevamos a cabo la prueba de chi cuadrado para la igualdad de proporciones de las variables edad, sexo, agudeza visual basal, altura tumoral y distancia del tumor al disco y a la fovea.

En cuanto a la edad, el sexo (ver FIGURA 5.29) y la altura tumoral no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las proporciones, siendo el valor de los estadísticos 0,8504, 2,131 y 3,7114 respectivamente.

Sí que se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de las proporciones de la agudeza visual basal y las distancias al disco y la fovea, siendo en este caso el valor de los estadísticos de 211,4719, 34,4205, 37, 3044 respectivamente (ver FIGURA 5.30). Dado que hay variables que no se distribuyen de forma parecida a lo largo del rango de su dominio en los dos estudios, podemos concluir que nuestra población basal no es comparable a la población del estudio COMS y que consecuentemente los resultados que se desprenden en cuanto al tratamiento, sus complicaciones, toxicidad, efectividad y supervivencia de los pacientes no serán comparables.

FIGURA 5.29-COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES SEXO Y EDAD ESTUDIO Y COMS

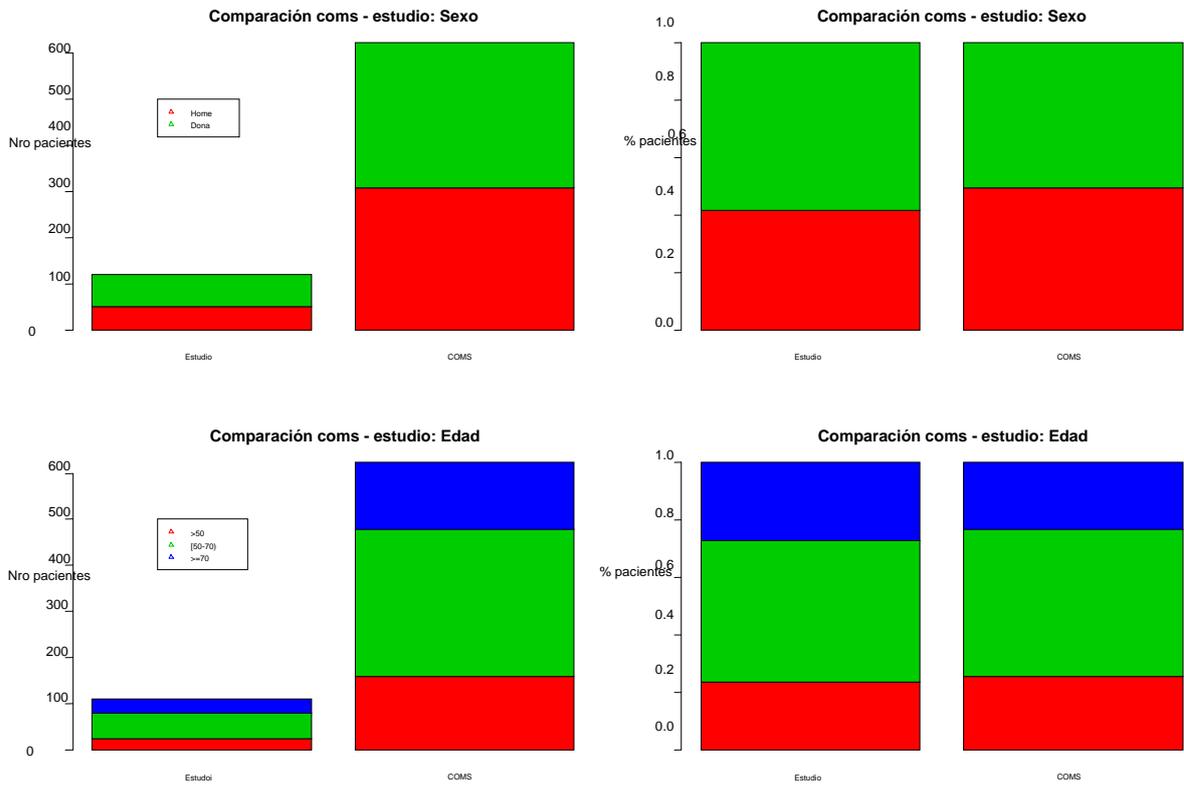
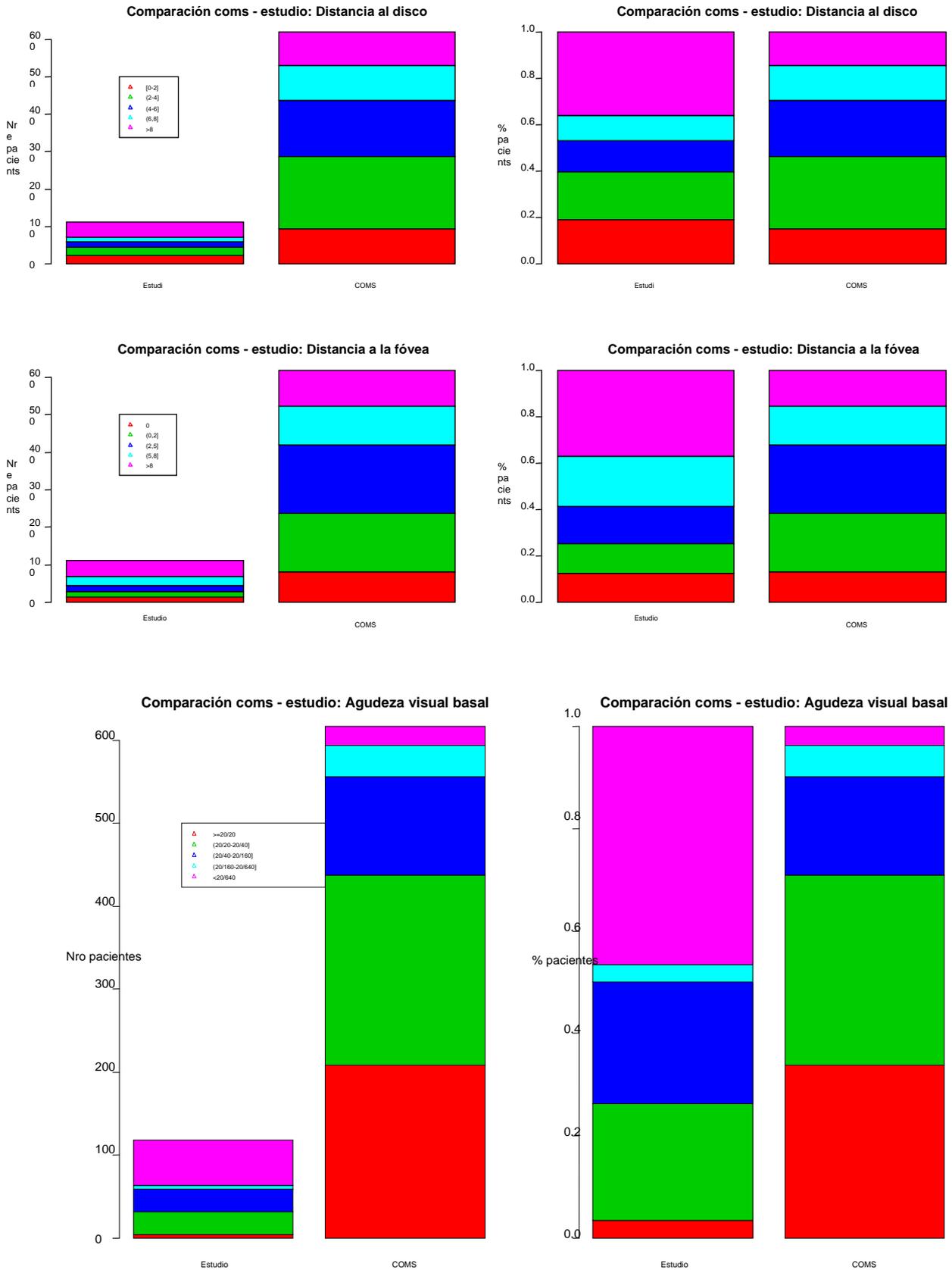


FIGURA 5.30-COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES SEXO Y EDAD ESTUDIO Y COMS



6.-DISCUSIÓN

En el apartado de introducción se ha apuntado que el melanoma de coroides puede ser abordado terapéuticamente desde varios puntos de vista. Las características tumorales, en especial la localización y el tamaño determinarán las opciones terapéuticas válidas. Así pues cuando se trate de un tumor de grado II de COMS contamos como opciones válidas la enucleación, la braquiterapia con yodo, con paladio u otros radiosiótopos, la terapia con protones, con fotones e incluso la cirugía. En referencia a esta última alternativa, existen varios tipos de abordaje quirúrgico (endoresección y resección local transescleral). La indicación de una técnica quirúrgica u otra también estará en función de las características tumorales antes mencionadas; y aunque en principio se tiende a optar por una cirugía que permita conservar el globo ocular, la enucleación puede resultar la mejor opción en determinados casos. Para tumores anteriores cercanos al cuerpo ciliar se puede indicar la resección transescleral, pero si se trata de tumores posteriores cercanos tanto a la mácula como a la papila la técnica quirúrgica conservadora a elegir será la endorresección.

Los tratamientos basados en el láser (argón o diodo) quedan reservados como opción terapéutica primaria para los melanomas pequeños (o sea aquellos con altura tumoral inferior a 2,5-3 mm). En melanomas pequeños que hayan sido tratados con partículas radioactivas o con cirugía conservadora del

globo ocular (endorresección ó resección local transescleral), la laserterapia puede ser utilizada como tratamiento secundario (de rescate).

Como se ha especificado anteriormente en el apartado de material y métodos, la planificación dosimétrica de las placas cargadas con semillas de I^{125} se realizó en base a las recomendaciones de la ABS¹⁰⁴. Para tumores mayores de 5 milímetros de altura el punto de prescripción se consideró el ápex tumoral, la dosis en dicho punto 85 Gy y la tasa mínima de dosis de 60 cGy/h. Esto explica que la tasa media de dosis en la serie estudiada sea de 0,77 Gy/h y que la dosis media en el ápex sea de 82,91 Gy. Los valores mínimos de los rangos de las variables descritas (0,38 cGy/h y 63,93 Gy) se alejan de los valores recomendados por la ABS (dosis mínima en el ápex tumoral de 85Gy con tasa de dosis entre 0,6 Gy/h y 1,05 Gy/h)¹⁰⁴. Ello se debe a que en nuestro estudio se han tratado tumores menores de 5 milímetros para los que el punto de prescripción no es el ápex sino 5 milímetros desde el punto interior de la esclera, y se ha analizado la variable dosis en el ápex en lugar de la dosis en el punto de prescripción (línea de isodosis correspondiente a 85 Gy).

Han aparecido nuevos formalismos¹⁷⁴ de cálculo dosimétrico que tienen en cuenta la atenuación que provoca el disco de silicona que aloja las semillas, la anisotropía, etc por lo que parece que la dosis real que reciben las diferentes estructuras diana es menor que la calculada¹⁷⁴. Esto podría tener significación clínica hasta ahora no conocida en cuanto a control local de la enfermedad o aparición de complicaciones, lo que debería ser tenido en cuenta en las planificaciones realizadas a partir de ahora.

En el año 2004, Puusaari y colaboradores¹⁷⁵ publicaron un modelo teórico de placas para reducir la dosis administrada en la mácula y el disco óptico con el fin de disminuir la tasa de complicaciones a estos niveles. Así pues, al distribuir las semillas radiactivas del centro de la placa en forma de cruz, y colocar las semillas del borde externo en ranuras rectangulares de 1,1 milímetros de altura, se conseguía un efecto de colimado y una reducción de la radiación lateral, y como consecuencia de esto las curvas de isodosis se alejaban del polo posterior. Hallaron una disminución teórica media de 36 Gy en la mácula y de 30 Gy en el disco óptico¹⁷⁵, sin que conozcamos los efectos de este diseño en la práctica clínica, por no haber sido aplicado al tratamiento real de los tumores.

6.1.-SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE ESTUDIADA

Llama la atención que las tasas de supervivencia estimadas a los 5 años en todos los estudios y artículos publicados son bastante homogéneas (oscilan entre el 80 y el 90%) a pesar de la disparidad metodológica y de tamaño de las muestras. No hemos comparado los resultados de nuestro estudio con estas tasas, lo que quizás hubiera puesto de manifiesto algunas diferencias estadísticamente significativas que pasan desapercibidas (por ejemplo un tiempo de seguimiento corto o un tamaño muestral reducido podrían enmascarar diferencias de supervivencia entre estudios) en base a la escasa homogeneidad antes mencionada.

Tanto para el caso del estroncio como para los protones, hemos hallado publicadas en la literatura tasas estimadas de supervivencia libre de metástasis

a los 5 años del 90%^{176,177} y del 80,6% (esta última según el grupo del Instituto Curie¹⁷⁸).

En el caso de otros isótopos como el rutenio, la tasa global de supervivencia estimada a los 5 años es del 82% según Rouberol¹⁷⁹ y del 48% a los 15 años según Lommatzsch¹⁸⁰. Este último autor ha publicado que la tasa de mortalidad relacionada con el melanoma es del 10,5% a los 5 años, del 19% a los 10 años y del 37,3% a los 15 años. A partir de los 10 años de seguimiento, disminuye mucho más la probabilidad de morir por causas no relacionadas con el melanoma que por el propio tumor¹⁸⁰ (o sea que la causa de muerte más esperada es el melanoma).

En la serie del COMS la tasa de supervivencia global estimada fue del 81% a los 5 años y la tasa estimada de supervivencia libre de metástasis del 10%⁵³. En el artículo del COMS número 28⁵³ en el que se publican las tasas de mortalidad a los 12 años, la mortalidad por metástasis de melanoma a los 5 años se calculó en el 13% y en el 22% a los 10 años. El 16% de los pacientes que murieron sin metástasis de melanoma, lo hizo a causa de metástasis de otros cánceres diferentes al melanoma, mientras que el resto de los pacientes murió por causas no neoplásicas. En otras series de melanomas tratados con yodo como la de Jensen y Gündüz, las tasas de supervivencia libre de metástasis oscilan entre el 87,2 y el 82%^{181,182}. En nuestra serie la tasa de supervivencia específica para melanoma a los 5 años es del 85,95% con una tasa de supervivencia libre de metástasis del 79,82% a los 5 años.

El COMS ha determinado la existencia de una relación estadísticamente significativa entre las variables supervivencia y control local con el diámetro

tumoral basal, pero no halla una relación estadísticamente significativa entre cada una de estas dos variables con el grado de COMS de los tumores^{53,183}. A diferencia del estudio COMS, nuestro trabajo pone de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de control local por grado de COMS, pero éstas no lo son cuando se trata de supervivencia global. Esta diferencia puede deberse a que la cohorte del COMS y la que hemos estudiado en nuestro caso no son comparables (ver apartado de resultados 5.10).

6.2.-CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y FRACASO TERAPÉUTICO

En el estudio COMS¹⁰⁷ se definió el fracaso terapéutico como la progresión de la lesión en un 25% de su altura, la progresión de alguno de sus márgenes, la recurrencia de la lesión o la aparición de extensión extraescleral.

Igual que en dicho estudio, en el nuestro la respuesta al tratamiento se ha evaluado de forma clínica y ecográfica. Como se mencionó en el apartado de material y métodos, se consideró respuesta terapéutica al tratamiento con braquiterapia (control local de la enfermedad) cuando la lesión no mostró aumento de tamaño. A su vez la respuesta fue siendo considerada como parcial cuando la altura de la lesión disminuyó más del 50% del valor previo al tratamiento y completa, cuando el tumor quedó reducido a una cicatriz plana.

En nuestro estudio la tasa estimada de control local a los 5 años resultó del 88,45%, con un intervalo de confianza del 95% de 81,08%-95,6% y la tasa de enucleación secundaria del 13,93% con un intervalo de confianza del 6,39%-21,47%.

En los diferentes trabajos que han publicado Nag y colaboradores, la tasa estimada de enucleación secundaria oscila entre el 10 y el 20%, en estudios de diferentes características (tamaño tumoral y localización tumoral) con diferentes radioisótopos¹⁰⁴. La serie de Gündüz y Shields¹⁸², con 630 pacientes y seguimiento medio de 5 años recoge resultados de melanomas tratados con yodo, rutenio, iridio y cobalto, arroja una tasa estimada de enucleación secundaria a los 5 años del 11%, similar a la del COMS.

Damato en el año 2005 publicó una serie de melanomas tratados con protones y describió una tasa estimada de control local a los 5 años del 96,5% con una tasa estimada de enucleación secundaria del 9,4%¹⁸⁴, mientras que para Dendale la tasa estimada de control local a los 5 años es del 96% con un 7,7% de tasa estimada de enucleación secundaria¹⁷⁸.

En cuanto a estudios realizados con otros isótopos, las tasas de control local para el rutenio oscilan entre el 73%¹⁸⁵ y el 79%¹⁷⁹ a los 5 años con una tasa estimada de enucleación secundaria a los 5 años del 18%¹⁷⁹, mientras que el grupo de Lommatzsch describe una tasa de control local a los 15 años del 64% y de enucleación secundaria del 34,4%¹⁸⁰. No disponemos de resultados a tan largo plazo para poder compararlos con los de nuestra cohorte.

Para los melanomas tratados con paladio, la tasa estimada de control local a los 5 años es del 96%^{186,187}, con una tasa de enucleación secundaria del 3,5% a los 10 años¹⁸⁷; mientras que para el estroncio la tasa de control estimada de control local a los 5 años es del 92%¹⁷⁶.

Damato y colaboradores en una serie prospectiva de 458 pacientes tratados con rutenio hallaron una tasa de fracaso terapéutico a los 5 años del 3,3% (o

sea una tasa de control local superior al 96%)¹⁷⁷. Estos autores arguyen que esta excelente cifra de control local se debe a la selección de pacientes, la experiencia del oftalmólogo en esta patología y a que los tumores son más pequeños que en otros estudios, incluido el COMS¹⁷⁷. Lommatzsch y colaboradores en su serie de 140 melanomas tratados con rutenio hallaron una tasa de fracaso terapéutico del 12%¹⁸⁰, cifra que está en la línea de los resultados hasta ahora citados.

La publicación n° 19¹⁰⁷ del COMS, arroja una tasa estimada de enucleación secundaria a los 5 años del tratamiento con braquiterapia del 12,5%, explicitando que la causa más frecuente en los tres primeros años tras el tratamiento, es el fracaso terapéutico (riesgo de fracaso terapéutico 10,3%), seguida del dolor ocular como secuela del tratamiento con radioterapia. En nuestra serie, la tasa estimada de enucleación secundaria a los 5 años es del 13,93%. La mitad de las enucleaciones secundarias de nuestro estudio se realiza por fracaso terapéutico (enfermedad local no controlada) y el resto se lleva a cabo por secuelas del tratamiento con radioterapia (sobretudo dolor ocular no controlable). Si comparamos nuestras cifras con las del COMS¹⁰⁷ podemos ver que en el caso del estudio americano, el 57% de las enucleaciones secundarias se realizan por enfermedad local no controlada y el 28% por dolor no controlable. El resto de enucleaciones se realiza por baja agudeza visual asociada o no a dolor ocular (phtisis bulbi). En nuestro estudio estos casos se han incluido en la categoría de enucleaciones por secuelas de la radioterapia. En cambio en la serie de Jensen, que también trata todos los pacientes con Yodo-125, se realizan un 3% de enucleaciones secundarias por

secuelas de la radioterapia (en nuestro caso la incidencia es del 5%) y un 7,8% de enucleaciones por fracaso terapéutico¹⁸¹. Cabe destacar que la de Jensen es una serie con un número de casos y unas características tumorales parecidos a la nuestra, aunque con tiempo de seguimiento mayor.

6.3.-COMPLICACIONES

Las complicaciones del tratamiento del melanoma de coroides derivadas de la braquiterapia se restringen al territorio oftalmológico. Pueden hallarse tanto complicaciones derivadas de la aplicación de radiación a los tejidos oculares como derivadas de la técnica quirúrgica de aplicación de las semillas radiactivas, siendo las primeras mucho más frecuentes que las segundas. Entre las complicaciones post-quirúrgicas encontramos básicamente problemas relacionados con la manipulación de los músculos oculares extrínsecos (estrabismos posquirúrgicos), que son muy poco frecuentes cuando se domina la técnica de implantación y se manipulan de forma cuidadosa dichos músculos¹⁸⁸.

En cuanto a las complicaciones derivadas de la radiación, se relacionan tanto con factores específicos de la propia radiación (dosis total, tasa de dosis) como con factores relacionados con el tumor (tamaño tumoral, localización...). Pueden aparecer en el polo anterior (córnea, ángulo irido-corneal, sistema trabecular y cristalino) o bien en el polo posterior (retina, mácula, papila óptica) así como en los anejos oculares (párpados y glándulas exocrinas)¹⁸⁸. La frecuencia de unas u otras dependerá de la localización del tumor y por tanto de la cantidad de radiación que reciban estas estructuras elocuentes.

Por lo que se refiere a las complicaciones que puedan aparecer en el polo anterior se han descrito aumentos de la presión intraocular secundarios a la lisis tumoral¹⁸⁹ y a la ocupación de la malla trabecular (glaucoma de ángulo abierto con mecanismo similar al glaucoma por células fantasma)¹⁹⁰. Esta situación aparece en tumores de localización anterior, situados en cuerpo ciliar con o sin afectación angular. La presión intraocular también puede aumentar cuando se desarrolla un glaucoma neovascular debido a cambios microvasculares secundarios a los efectos de la radiación. En este caso se produce un glaucoma de ángulo cerrado cuya base fisiopatológica es la ocupación del trabéculo por una membrana fibrovascular que se contrae y obstruye la salida de humor acuoso de la cámara anterior¹⁹⁰. En cuanto al cristalino, la complicación derivada de la administración de radiación es el desarrollo de catarata. También se han descrito grados variables de queratoconjuntivitis seca, blefaritis, dermatitis, madarosis (pérdida de pestañas) e iridociclitis (inflamación intraocular restringida al segmento anterior)¹⁸⁸.

Las complicaciones que afectan al segmento posterior son responsables de pérdida de visión significativa y frecuentemente irreversible. Entre estas complicaciones encontramos neuropatía óptica, retinopatía, necrosis escleral hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. En el caso de las dos últimas se han descrito tasas estimadas de incidencia del 30% y el 25% respectivamente a los 5 años¹⁹¹ en el grupo de Puusaari y del 11% en el de Gündüz¹⁹². En el caso de la necrosis escleral la incidencia es del 12% para Gündüz¹⁹² aunque en otras revisiones de casos la incidencia de esta complicación es inferior al 3%¹⁸⁸.

Establecer una comparación estricta entre nuestros resultados de agudeza visual (Snellen, ETDRS y LogMar) y los resultados publicados en la literatura científica resulta difícil por varios motivos. El primero de ellos es la disparidad de tamaños muestrales, tiempos de seguimiento, tipos de estudios e isótopos empleados. El segundo es la variabilidad de la medida de los resultados de agudeza visual. En referencia a la disparidad de tamaños muestrales, hemos hallado estudios con muestras que varían des de 28 casos¹⁹³ hasta muestras tan grandes como los 657 del brazo de tratamiento con braquiterapia del COMS^{160,161,162}.

En cuanto a los artículos que describen series de pacientes tratados con I¹²⁵, a los tres años de seguimiento, el 34% de los pacientes del estudio COMS mantiene una agudeza visual de 20/40 o mejor y un 45% tiene una agudeza visual de 20/200 o menor, de modo que a los 3 años de seguimiento la tasa de pérdida de 6 líneas de agudeza visual de la escala de Snellen es del 49%¹³⁹ (el COMS publicó los primeros resultados de evolución de agudeza visual con este tiempo de seguimiento, aunque los resultados finales han sido valorados a los 12 años⁵³). En contraposición, en nuestra serie de casos al año de seguimiento, el 75% de los ojos tenían agudeza visual inferior a 20/50 y a los 30 meses de seguimiento menos del 15% de los ojos conservaban una agudeza visual superior a 20/40.

En otro estudio¹⁹⁴ que incluye 40 pacientes, se habla de una tasa de estabilidad de la agudeza visual del 40% a los 3 años, lo que equivale a conservar la agudeza visual basal más/menos dos líneas de la escala de Snellen. Jensen y colaboradores¹⁸¹ describen que el 25% de los ojos tratados

mantenía estable la agudeza visual basal y que el 44% de los ojos al final del seguimiento tenían agudeza visual en la escala de Snellen mejor o igual a 20/200.

Hemos encontrado muchos más estudios de melanomas uveales tratados con rutenio dado que es un isótopo que se utiliza desde hace más tiempo. Isager y colaboradores¹⁸⁵ publicaron en 2006 una serie de 55 melanomas tratados con dicho isótopo y con un seguimiento de 5 años en la que el 60% de los ojos tratados perdía dos o más líneas de la escala de Snellen. Lommatzsch y colaboradores en 1994¹⁹⁵ publicaron una serie de 93 melanomas peripapilares tratados con rutenio, con una tasa de retención de agudeza visual igual o superior a 20/40 a los 5 años y 10 años del 39% y 26% respectivamente. En el año 2000, estos mismos autores¹⁸⁰, publicaron otra serie de 140 melanomas tratados con rutenio y describieron que a los tres años el 67,4% de los ojos tratados tenía una agudeza visual mejor o igual a 20/200 y que el 34% de los ojos estaba en no percepción luminosa (ceguera absoluta). El estudio de melanomas uveales tratados con braquiterapia con placas de rutenio con mayor tamaño muestral¹⁹⁶ recoge 579 ojos y un seguimiento mayor de 5 años y arroja una tasa de probabilidad de agudeza visual mayor o igual a 20/40 del 31% y de agudeza visual mayor o igual a 20/200 del 49%. Cabe destacar que en este estudio el 65,7% de los ojos afectados presentaba una agudeza visual basal de 20/40 o mayor.

Cuando el radiosítopo utilizado para tratar el melanoma coroideo es el Pd¹⁰³, los resultados globales en cuanto a agudeza visual son algo mejores. Finger y colaboradores han descrito en un par de estudios con 80 y 100

melanomas tratados respectivamente^{186,197}, que a los 38 meses de seguimiento el 38% de los ojos presentaba pérdida significativa de la agudeza visual (o sea pérdida de dos o más líneas de agudeza visual en la escala de Snellen) y que el 77% de los ojos seguidos una media de 4,6 años, tenía agudeza visual de 20/200 o mayor¹⁹⁷. Este autor encontró que a los 5 años de seguimiento la tasa de pérdida de 6 o más líneas de agudeza visual era del 35%¹⁸⁶ en contraposición al 49% hallado en el estudio COMS¹³⁹. En el primero de los estudios mencionados anteriormente, Finger no ha encontrado explicaciones a esta diferencia arguyendo que no randomiza los casos entre varias opciones terapéuticas (todos los casos se tratan igual)¹⁸⁶.

En un estudio publicado recientemente con 400 pacientes afectados de melanoma coroideo, tratados con Pd¹⁰³ seguidos durante 10 años, Finger presenta resultados alentadores en cuanto a agudeza visual a los 5 años de tratamiento, con un 79% de los casos cuya agudeza visual es superior a 20/200. El autor atribuye estos resultados a dos factores, siendo el primero que la foveola recibe menos dosis de radiación dado que los fotones emitidos por el paladio son absorbidos en mayor parte por el humor vítreo y sobre todo a que en la actualidad se dispone de inhibidores del VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) lo que permite tratar la isquemia y la neovascularización secundarias a la retinopatía radioinducida, con mejores resultados de agudeza visual^{187,198}.

Los estudios de casos tratados mediante radioterapia estereotáctica externa fraccionada, manejan series inferiores a 40 casos, dado que es una técnica de reciente incorporación contando por ello con poca experiencia en este campo. Los resultados de agudeza visual cifran la pérdida media de 5 líneas en la

escala de Snellen a los 18 meses de seguimiento¹⁹³ y una agudeza visual media de 20/400 a los 2 años del tratamiento^{199,200,201}. Un trabajo publicado en 2005 en el *International Journal of Radiation Oncology* afirma que tanto el tratamiento con fotones (radioterapia externa fraccionada) como con protones es comparable en cuanto a dosis recibidas tanto en el área tumoral como en los órganos elocuentes (sólo hablan de glándula lagrimal, disco óptico y retina), pero que los fotones proporcionan una dosis más heterogénea de radiación en el área tumoral respecto a los protones²⁰⁰.

Gragoudas¹⁴³ ha descrito que la probabilidad de desarrollar una pérdida de agudeza visual significativa (o sea inferior a 20/200 ó 0,1) al tratar melanomas uveales con protones, oscila entre el 16 y el 90% según el tipo de tumores tratados. El amplio rango puede deberse a que en dicho estudio no se realiza una estratificación de los tumores tratados según su tamaño y proximidad a la mácula y/o al disco óptico, pues parece obvio que cuanto más grandes sean los tumores y más próximos estén a dichas estructuras peor será la agudeza visual final. Otros autores han cifrado la pérdida de agudeza visual a los 6 años del tratamiento con protones en 3,02 líneas en la escala Snellen de media¹²² y a los 24 meses de seguimiento en 4 líneas de media¹⁴⁴.

El Instituto Curie¹⁷⁸ publicó en 2006 una serie de casos tratados con haces de protones que incluía 349 pacientes en los que las tasas de agudeza visual inferior a 20/400 a los 5 años de seguimiento fueron del 79,1%, del 61% para agudeza visual superior o igual a 20/200 y del 44,8% para agudeza visual superior o igual a 20/40 (estas dos últimas cifras corresponden a 5 años de seguimiento).

Damato, que posee amplia experiencia en tratamiento de melanomas coroides mediante resección local transescleral, apunta que esta técnica tiene, en melanomas mayores de 6 milímetros de altura, mejores resultados de agudeza visual a los 3 años, comparado con el tratamiento con braquiterapia con semillas de yodo hecho que el autor atribuye a la cantidad de radioterapia que se necesita en estos casos⁹⁹. En este estudio también señala que la técnica quirúrgica a pesar de ser mejor en cuanto a resultados de agudeza visual, es peor en cuanto a control local, lo que también tiene relación con el tamaño de los tumores estudiados⁹⁹.

A pesar de la heterogeneidad de todos los estudios anteriormente expuestos y la dificultad para realizar comparaciones entre diferentes series, parece que el grupo de tumores que hemos estudiado y tratado tiene algunos rasgos diferenciales con la mayoría de estudios que hemos podido revisar. El primero y muy importante, dado que se ha demostrado factor predictor de la agudeza visual final en el análisis multivariante de varios estudios^{180,139,196}, es la agudeza visual basal. En estudios como el COMS el 70% de los ojos afectados tiene una agudeza visual basal mejor o igual a 20/40¹³⁹ y autores como Bergman manejan cifras de esta variable del 65,7%¹⁹⁶, mientras que en nuestra serie sólo el 25% de los ojos afectados por melanoma presentan estas cifras de agudeza visual basal. Cabría reflexionar sobre el momento en que los pacientes afectados de melanoma coroides llegan al oftalmólogo especialista en esta patología con capacidad de realizar un buen diagnóstico diferencial y por tanto de iniciar un tratamiento adecuado a cada caso. De todos modos hay que hacer hincapié una vez más en la influencia de la diferencia del tamaño muestral para poder

comparar los datos entre la literatura publicada y nuestra serie. Otro parámetro importante, ya mencionado en párrafos anteriores, es que la tasa de agudeza visual inferior o igual a 20/200 a los 30 meses de seguimiento en nuestro estudio es del 60%, mientras que en otras series llega a ser del 45% a los 3 años¹³⁹ y 61,1%¹⁸⁰, 64,7%¹⁷⁸ y 77%¹⁹⁷ a los 5 años. Probablemente esta cifra sea debida a la proporción de pacientes existentes en cada grupo de agudeza visual basal (inferior a 20/200, entre 20/200 y 20/40 y superior a 20/40). El tercero de los rasgos son las unidades en las que se han expresado los resultados de agudeza visual.

Hemos encontrado algunos artículos que comparan diferentes tasas de desarrollo de neuropatía óptica y maculopatía por radiación con diferentes radiosiótopos, empleando para ello diferentes conceptos^{104,202}. En los estudios que tratan los casos con I¹²⁵, la tasa de maculopatía oscila entre el 40% a los 5 años y el 59% a los 10¹⁸² (este estudio sólo incluye casos de melanomas que afectan el área macular lo que podría explicar la tasa más elevada de dicha complicación), hasta el 18,6%¹⁰⁴. Jensen ha descrito tasas de incidencia de retinopatía (no diferencia en su artículo entre maculopatía y retinopatía) por radiación del 49%¹⁸¹. Nuestra serie arroja tasas estimadas de retinopatía cercanas al 12% a los 5 años probablemente debido a que sólo el 3,1% de los tumores están a una distancia menor o igual a 2 diámetros papilares (3 milímetros) de la foveola.

Al comparar nuestros resultados con los resultados de otros estudios que manejan otros radioisótopos, las tasas de maculopatía están alrededor del 30%^{179,204}, si bien cabe destacar que en estas series la mayoría de los tumores

tratados son de localización próxima al polo posterior. En el caso del paladio las tasas de maculopatía oscilan entre el 15%¹⁸⁶ y el 20%¹⁹⁷ a los 11 y 7 años respectivamente. Estas diferencias pueden ser explicadas por las características del paladio, dado que los fotones que emite son mayoritariamente absorbidos por el tejido tumoral y hay menos afectación de los tejidos circundantes sanos. Esta diferencia desaparecería si estratificáramos la tasa de maculopatía por localización y volumen tumoral¹⁹⁷.

Si comparamos la tasa de maculopatía con las series de casos tratados con protones las diferencias se amplían y varían entre el 89% a los 3 años¹⁴¹ y 9,5%¹⁴⁴ (con un seguimiento de 24 meses), pero en algunas series con 5 años de seguimiento llegan hasta cifras tan altas como el 64%¹⁴⁶. Creemos que la disparidad entre estos resultados viene dada porque en el caso del trabajo de Guyer y colaboradores¹⁴¹, se está teniendo en cuenta cualquier grado de cambio estructural y anatómico en la retina por leve que sea, aunque no tenga repercusiones en la agudeza visual.

En nuestro trabajo la probabilidad estimada de neuropatía óptica a los 5 años del tratamiento fue del 4,8%, cifra que parece comparable a la arrojada por otros estudios^{181,182}. En un estudio de Lommatzsch y colaboradores¹⁹⁵ (melanomas uveales tratados con rutenio) la tasa descrita de neuropatía es del 23% a los 5 años y del 53% a los 10, pero hay que tener en cuenta que esta serie trata sobre tumores yuxtapapilares, lo que parece que puede explicar esta diferencia. En una serie de Gündüz y colaboradores, en la que trataron 635 pacientes con melanomas coroideos con afectación macular, la tasa estimada de neuropatía óptica a los 5 años fue del 23%, teniendo en cuenta que en este

artículo se mezclan casos tratados con diferentes radioisótopos¹⁸², pero es un estudio en el que la distancia media a la papila óptica es parecida a la que se ha hallado en nuestra serie. Tanto en series de casos tratados con rutenio como con paladio la tasa publicada de neuropatía óptica radioinducida es similar a la nuestra^{179,186}, aunque en un artículo hemos hallado una incidencia nula de dicha complicación, cuya explicación parece ser que todos los tumores tratados están a más de 3 milímetros del disco óptico¹⁷⁶. A pesar de que los defensores del tratamiento del melanoma uveal mediante protones abogaban por su capacidad de afectar en menor grado los tejidos sanos, se han descrito tasas de neuropatía óptica a los 5 años entre el 23,4%¹⁷⁸ y el 67%¹⁴⁵.

6.4.-FÓRMULA DE REGRESIÓN

Para tratar de obtener una relación matemática entre el tiempo y el grado de agudeza visual, hemos estudiado la evolución de la segunda en función de varios parámetros: edad, sexo, distancia al disco, distancia a la fovea, altura tumoral, volumen, grado de COMS, estado de la retina (presencia de desprendimiento de retina con o sin afectación macular), dosis administrada sobre el disco óptico, dosis administrada sobre la retina y dosis administrada sobre el cristalino; con la ayuda de un modelo bivariante que tenga en cuenta la relación factor y tiempo.

En todos los grupos de edad se aprecia una tendencia a la disminución de agudeza visual a lo largo del seguimiento, pero el grupo de los menores de 50 años, presenta una agudeza visual mayor al final del estudio. Este hallazgo

puede ser explicado por una menor incidencia de enfermedades oculares intercurrentes en pacientes jóvenes, la relación inversamente proporcional entre el grado de facoesclerosis y la edad, y que la mayor probabilidad de sobrevivir al final del estudio aumenta dada la menor tasa de mortalidad por causas intercurrentes.

En cuanto a la distancia del tumor al disco óptico y a la fovea, podemos ver que en ambos casos la agudeza visual tanto inicial como final son peores en aquellos pacientes con tumores muy cercanos a dichas estructuras. Ello resulta lógico si pensamos que a menor distancia menor agudeza visual inicial por afectación de estructuras nobles y mayor dosis de radiación en dichas estructuras. En el apartado de resultados hemos comentado que todos los ojos que desarrollaron maculopatía, lo hicieron en los dos primeros años tras el tratamiento, lo que explica el pendiente negativo de la curva.

En tumores muy anteriores, englobados en el grupo de distancia al disco óptico mayor de 8 diámetros de disco, las agudezas visuales finales también son bajas dado que la probabilidad de enucleación secundaria por glaucoma neovascular en tumores anteriores es mayor que en tumores posteriores¹⁰⁷.

Al analizar la relación entre la agudeza visual final y la altura tumoral se repite una tendencia parecida a la hallada en los factores anteriores, de modo que a mayor altura tumoral inicial, peor agudeza visual final. Esta relación inversamente proporcional parece obvia, pues como ya se ha comentado antes, es bien conocido el hecho de que a mayor altura más posibilidades de enucleación secundaria (lo que equivale a agudeza visual nula) y mayor dosis

administrada en los tejidos circundantes. En razón de ellos la posibilidad de efectos secundarios de la radiación que amenacen la visión aumenta^{139,182,181}.

La evolución de la agudeza visual en función de la dosis recibida en el disco óptico sigue un patrón parecido a la evolución de la agudeza visual respecto a la dosis administrada en la mácula, pues ambas variables se correlacionan de forma inversamente proporcional a la agudeza visual final. Ello se explica porque a mayor dosis de radiación más probabilidad de desarrollar maculopatía y neuropatía^{104,181}.

En nuestro estudio, una dosis sobre el cristalino menor de 30 Gy se asocia con una mejor agudeza visual inicial y final que en los casos en los que la dosis administrada sobre el cristalino supera esta cifra. Este hecho puede explicarse por dos factores. El primero resulta de la acción directa de la radiación sobre el cristalino, que como se ha apuntado antes provoca esclerosis nuclear, y el segundo está relacionado con la localización tumoral. En los tumores de localización más anterior la tasa de enucleación secundaria por complicaciones derivadas de la braquiterapia también es mayor, y consecuentemente la agudeza visual final menor.

Parece ser que estos conceptos no son nuevos del todo, pues en las múltiples referencias literarias citadas anteriormente se recoge que tras la aplicación de una dosis superior a 40-50 Gy sobre la mácula y/o de unos 30 Gy sobre el cristalino se puede observar una pérdida significativa de agudeza visual a lo largo del tiempo^{139,181,182}.

En la literatura, otros autores ya han utilizado el análisis uni y multivariante para el estudio de factores que se relacionan con la agudeza visual tras el

tratamiento con braquiterapia. Jensen y colaboradores describieron que los factores que se mostraron significativos para la disminución de agudeza visual en el análisis univariante fueron: dosis sobre el cristalino inferior a 16 Gy, tasa de dosis sobre el disco óptico mayor de 60 cGy/h, dosis sobre la mácula mayor de 75 Gy, tasa de dosis sobre ésta mayor de 75 cGy/h y distancia del tumor a la fóvea inferior a 4 milímetros¹⁸¹. Para Gündüz, el factor estadísticamente significativo para la pérdida de agudeza visual en el análisis univariante fue una agudeza visual basal inferior a 20/200¹⁸². Para este mismo autor, en el análisis multivariante, los factores que se mostraron significativos para la pérdida de agudeza visual fueron el uso de cobalto como isótopo radiactivo y una edad del sujeto mayor de 60 años¹⁸².

El estudio COMS identificó como los factores estadísticamente significativos para el desarrollo de maculopatía la altura tumoral mayor de 5 milímetros y una distancia a la zona avascular foveal inferior a 2 milímetros¹³⁹. Para el desarrollo de neuropatía óptica una dosis administrada en el disco óptico de 50 Gy (Jensen y colaboradores¹⁸¹) y una tasa de dosis de 80 cGy/h sobre la papila (Gündüz y colaboradores¹⁸²), una distancia del tumor a la papila óptica inferior a 5 milímetros (Jensen y colaboradores¹⁸¹) fueron descritos como factores estadísticamente significativos en el análisis univariante. Aunque dicho análisis no se hizo para la variable agudeza visual final, hay que correlacionar el diagnóstico clínico de neuropatía óptica y maculopatía y la consecuente repercusión sobre el signo agudeza visual, teniendo en cuenta que lo primero acarrea una disminución en la segunda.

Creemos que el factor tiempo aparece como significativo en nuestro análisis multivariante mientras que no está presente en otros estudios como el COMS; pues en nuestro estudio el tiempo medio de seguimiento es inferior al del COMS.

Además consideraremos que el factor dosis de radiación sobre el disco óptico no aparece como factor estadísticamente en el análisis multivariante dado que en la serie de melanomas que se han tratado la distancia media de éstos a la papila óptica es de 9 milímetros, lo que indica que los tumores tratados están alejados de esta estructura y la aparición de complicaciones derivadas de la radioterapia en el nervio óptico tiene poco peso específico en la evolución de la agudeza visual.

Es bien conocido que la dosis de radiación administrada sobre el cristalino produce una progresión rápida de la esclerosis cristalina (facoesclerosis). Cuando se desarrolla una catarata, sea cual sea su naturaleza y origen, la opacidad de medios que ésta produce se puede corregir mediante técnicas de facoemulsificación. Actualmente se llevan a cabo técnicas de facoemulsificación extracapsulares con implante de lente intraocular en cámara posterior (saco capsular), que conllevan bajos índices de morbilidad en manos de cirujanos expertos; lo que permite alcanzar buenos y rápidos resultados de agudeza visual en sujetos que mantienen una buena función neurosensorial (retina y vías ópticas). Dada dicha circunstancia, podemos decir que es el binomio dosis de radiación administrada sobre la mácula y tiempo de seguimiento, lo que determina la agudeza visual tras el tratamiento del melanoma coroideo con braquiterapia con I^{125} en nuestra serie de pacientes. De todos modos, a pesar

de que las técnicas de facoemulsificación extracapsular permiten una relación riesgo-beneficio y coste-beneficio bajos, nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a minimizar al máximo los efectos secundarios de la radiación administrada.

Pensamos que la fórmula descrita tras este estudio nos ayudará como herramienta clínica en la toma de decisiones terapéuticas cuando nos planteemos las opciones terapéuticas ante un melanoma de coroides que se incluya en el grupo II de COMS (braquiterapia versus enucleación). En este sentido, dado que no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con braquiterapia y enucleación primaria¹³⁹; la predicción de un valor de agudeza visual para un periodo dado podrá aportar más datos que no ayuden a decantarnos hacia una u otra opción.

6.5.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar debemos destacar que contamos con un estudio prospectivo observacional no randomizado, con el grado de evidencia científica que este tipo de estudios proporcionan.

Los criterios de inclusión en el estudio COMS fueron diseñados para realizar un estudio clínico prospectivo que demostrara la equivalencia de la supervivencia entre pacientes con melanoma mediano tratados con braquiterapia y tratados con enucleación¹⁷⁴. Algunos de los pacientes que han sido incluidos en nuestro estudio serían excluidos del estudio COMS¹⁶⁰ (por ejemplo pacientes con tumores yuxtapapilares o afectación del cuerpo ciliar) lo

que podría justificar parcialmente peores resultados de agudeza visual y control local de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron diagnosticados por el mismo oftalmólogo que les implantó la placa, lo que asegura por otra parte la uniformidad en el diagnóstico y en la aplicación de la técnica quirúrgica; confiriendo calidad a este estudio²⁰⁵. Del mismo modo, el hecho de que sea un mismo profesional el que diagnostique y trate quirúrgicamente a los pacientes refleja la aplicación estricta del protocolo de una institución en concreto y puede tener limitada aplicabilidad en otras instituciones y lugares¹⁸¹.

6.6.-PERSPECTIVAS DE FUTURO

Por lo que a melanomas medianos se refiere, ahora que el COMS ya ha publicado 28 artículos y sus resultados están al alcance de la comunidad científica, se debería plantear un metaanálisis de la literatura, pues el número de estudios que versan sobre los melanomas medianos y su tratamiento con braquiterapia es dilatado pero los tipos de estudios son tan heterogéneos como numerosos. Dadas las cualidades del COMS (prospectivo, randomizado, multicéntrico, tamaño muestral muy elevado) el tratamiento del melanoma mediano con braquiterapia con I¹²⁵ se ha convertido en un estándar dada la validez y consistencia de los resultados.

Lo que no está tan claro es lo que debemos hacer con aquellas lesiones melánicas pequeñas, clasificables como COMS I. La mayoría de expertos coinciden en que una gran parte de estas lesiones corresponden a nevus, o sea

lesiones benignas, pero la realidad es que no existe forma objetiva de diferenciar los nevos de los melanomas pequeños que no pase por el análisis histológico y por tanto por la realización de la FNAB. La biopsia-aspiración es una prueba que se ha perfeccionado mucho desde la introducción de las técnicas de aspiración con aguja fina, pero en ningún caso nos garantiza que podamos tomar la cantidad de tejido suficiente y que sea representativa de la lesión, no estando exenta de complicaciones⁶⁶.

Cada vez hay más evidencia científica que sustenta que debemos tratar aquellos melanomas pequeños que presentan factores de mal pronóstico, incluso antes de que se documente su crecimiento. Las opciones terapéuticas para este tipo de lesiones, como se comentó al principio, incluyen el láser de diodo (algunos autores no lo consideran una buena opción dado que puede actuar como disruptor de barreras naturales como la esclera y favorecer la extensión local), la termoterapia o incluso la braquiterapia. El problema es que no sabemos cuál es la mejor opción de manejo, que pueda considerarse un estándar de tratamiento para cualquier melanoma pequeño, y queda a juicio del clínico responsable la conducta a seguir en cada caso, lo que podría ser motivo de elaborar un estudio prospectivo observacional que compare la observación con alguna de las opciones terapéuticas mencionadas.

7.-CONCLUSIONES

1. Al cabo de dos años tras el tratamiento, la agudeza visual disminuye de forma significativa. Los factores pronósticos para la pérdida significativa de agudeza visual son la administración de más de 50Gy en la mácula y de 30 Gy o más en el cristalino
2. La fórmula matemática $\text{LogMar}_{i,j,t,k} = \mu + D_{\text{macula}_i} + D_{\text{cristalino}_j} + \text{Periodo}_t + (D_{\text{macula}} * \text{Periodo}_{t_i,j}) + (D_{\text{cristalino}} * \text{Periodo}_{j,t}) + (D_{\text{macula}} * D_{\text{cristalino}} * \text{Periodo}_{t_i,j,t}) + \varepsilon_{i,j,t}$, permite explicar la evolución de la agudeza visual en función de las variables tiempo, dosis administrada en la mácula y dosis administrada en el cristalino
3. En nuestro estudio la selección de pacientes y la aplicación del protocolo terapéutico de braquiterapia con I^{125} (según los estándares de la ABS) nos ha permitido obtener una tasa de respuesta al tratamiento del 95%. La tasa de control local estimada a los 5 años es del 88,45% con un intervalo de confianza del 81,08%-96,5%. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de control local por grado de COMS
4. La supervivencia media de los casos estudiados se ha calculado en 49,67 meses. La tasa de supervivencia global estimada a los 5 años fue del 84,16% con un intervalo de confianza de 76,57%-92,50%, y la tasa de supervivencia específica a los 5 años del 85,95% con un intervalo de confianza de 78,57%-94,01%. No se hallaron diferencias

estadísticamente significativas por grado de COMS en cuanto a las tasas de mortalidad global, mortalidad específica ni desarrollo de metástasis

5. La tasa de retinopatía estimada a los 5 años fue del 29,2% con un intervalo de confianza del 95% de 29,01%-29,29%. La tasa de maculopatía estimada a los 5 años fue del 11,18% con un intervalo de confianza del 95% de 10,98%-11,81%. La tasa de neuropatía óptica estimada a los 5 años fue del 15,87% con un intervalo de confianza del 95% de 15,7%-15,87%. En cuanto a la tasa global de enucleación secundaria a los 5 años fue del 13,93% con un intervalo de confianza del 95% de 6,39%-21,47%, la tasa estimada de enucleación secundaria por neoplasia fue del 7,76% con un intervalo de confianza del 95% de 1,49%-14,03% y la tasa estimada de enucleación secundaria por secuelas del tratamiento con braquiterapia fue del 6,7% con un intervalo de confianza del 95% de 1,38%-17,34%

8.-BIBLIOGRAFÍA

1. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molelcular. Editorial Panamericana 4ª Ed. Buenos Aires 2004
2. Arteaga OB et al. On the antiquity of melanoma. Cancer 1966;19:607-10
3. Thompson JF, Morton DL, Kroon BB ed. Textbook of Melanoma. Ed Martin Dunitz, London 2004
4. Unna PG 1984 Suntanning: Differences in perceptions troughout history. Mayo Clinic Proc 1997;72:461-6
5. Cooper S. First lines of theory and practice of Surgery. Ed Longman, Orme, Brown, Green and Longman, London 1840
6. Snow H. Melanotic cancerous disease. Lancet 1892;2:872-4
7. Egan KM, Seddon JM, Gragoudas, ES. Epidemiological aspects of uveal melanoma. Surv Ophthalmol 1988;32:239-251
8. Richtig E, Langmann G, Müllner K. Ocular Melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. Ophthalmologica 2004;218:111-14
9. Garbe C, McLeod GRC, Büttner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer 2000;89:1269-78
10. Sing AD et al. Familial uveal melanoma. Is the occurrence of familial melanoma coincidental?. Arch Ophthalmol 1996;114:1101-4

11. Seddon JM, Young TA. Epidemiology of uveal melanoma en Retina
Editor Ryan RJ. 4ª edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA
2006
12. Vidal JL, Bacin F, Albuisson E, Rozan R, Desjardins L, D'Hermies F,
Grange JD, Chauvel P, Caujolle JP, Sahel J, Diallo-Rosier L.
Melanome 1992. Étude épidémiologique des melanomes uveaux
en France. J Fr. Ophtalmol 1995;18:520
13. Neugut AI, Kizelnik-Freilich S, Ackerman C. Black-white differences
in risk for cutaneous, ocular and visceral melanomas. Am J Public
Health 1994;84:1828
14. Miller B, Abraham C, Cole GC, et al. Ocular malignant melanoma in
South African Blacks. Br J Ophthalmol 1981;65:720-2
15. Shields CL, Shields JA, Milte J et al. Uveal melanoma in teenagers
and children: report of 40 cases. Ophthalmology 1991;98:1662-66
16. Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary
body melanomas. Arch Ophthalmol 1977;95:63-9
17. Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a
review. Surv Ophthalmol 1996;41:161-195
18. Desjardins L, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Lerouic L. Prognostic
factors for malignant uveal melanoma. Retrospective study on
2,241 patients and recent contribution of monosomy-3 research. J
Fr Ophtalmol. 2006;29(7):741-9

19. Scholes AG, Damato BE, Nunn J, et al. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1008-11
20. Horsman DE, Sroka H, Rootman J, et al. Monosomy 3 and isochromosome 8q in a uveal melanoma. Cancer Genetics & Cytogenetics 1990;45:249-53
21. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet 1996;347:122-25
22. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanoma of the uvea II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. Cancer 1967;20:493-507
23. Gonder JR, Shields JA et al. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. Ophthalmology 1982;89:93-60
24. Singh AD, De Potter, P. et al. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculodermal melanocytosis. Ophthalmology 1998;105:195-98
25. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. Sunlight exposure as a risk factor for intraocular malignant melanoma. N Engl J Med 1985;313:789-92
26. Holly EA et al. Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. Cancer Res 1990;50:5773-77
27. Gray's Anatomy Ed. Bannister, LH et al. 38^a edición. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995

28. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Cater J, Tardio D, Barrett J. Diffuse choroidal melanoma. Clinical features predictive of metastasis. Arch Ophthalmol 1996;114:956-63
29. Merbs, SL , Green WR. Pathology of Choroidal Melanoma en Ed Retina 4ª edición. Elsevier Mosby, Philadelphia PA 2006
30. McLean IW. Prognostic features of uveal melanoma. Ophthalmol Clin North Am 1995;8:143-153
31. The Collaborative Ocular Melanoma Study. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from de Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS Report nº 6. Am J Ophthalmol 1998;125:745-66
32. McLean IW. Uveal nevi and malignant melanoma. En Ed Spencer WH Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook. WB Saunders, Philadelphia 1996
33. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1931;3:131-42
34. Giblin M, Shields JA, Shields CL. Ocular melanoma en Textbook of melanoma. Ed Martin Dunitz, London 2002
35. McLean IW. Prognostic features of uveal melanoma. Ophthalmol Clin North Am 1995;8:143-53
36. Coleman K, Baak JPA et al. Prognostic value of morphometric features and the Callender classification in uveal melanoma. Ophthalmology 1996;103:1634-1641

37. The Collaborative Ocular Melanoma Study. Clear cell differentiation in choroidal melanoma. COMS Report n° 8. Arch Ophthalmol 1997;115:894-98
38. Marcus DM, Minkovitz JD, Wardell SD, et al. The value of nuclear organizer regions in uveal melanoma. Am J Ophthalmol 1990;110:527-34
39. Coleman JD, Silverman RH, Rondeau, MJ et al. Noninvasive in vivo detection of prognostic indicators for high-risk uveal melanoma. Ophthalmology 2004;11:558-64
40. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25 years follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. Acta Ophthalmol 1982;60:161-82
41. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä, T. Very Long-term prognosis of patients with malignant melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4651-59
42. Flocks M. et al. The size and the shape of malignant melanomas of the choroids and the ciliary body in relation to prognosis and histologic characteristics: a statistical study of 210 tumors. Trans Am Acad Ophthalmol 1955;59:740-58
43. Shields JA, Shields CL. Posterior uveal melanoma: Clinical and pathologic features en Intraocular Tumors. A text and atlas. Ed Saunders, Philadelphia, PA 1992; 117-136

44. Shields CL, Shields JA, Kiratli H et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. Ophthalmology 1995; 102:1351-1361
45. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. Arch Ophthalmol 2000;118:3604
46. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report N° 5. Arch Ophthalmol 1997;115:1537-44
47. Mc Lean IW et al. Uveal melanoma: location, size, cell type and enucleation as risks factors in metastasis. Hum Pathol 1982;32:123-32
48. Kaiserman I et al. Post-brachytherapy initial tumor regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2004;88:892-95
49. Augsburger JJ, Gamel JW, Shields JA, et al. Post-irradiation regression of choroidal melanomas as a risk factor for death from metastatic disease. Ophthalmology. 1987;94:1173-7
50. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz J.A et al. A review of mortality from choroidal melanoma II. A meta-analysis of 5-years mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol 1992;110:245-50
51. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of preenucleation

- radiation of large choroidal melanoma, II: Initial mortality findings.
COMS Report n° 10. Am J Ophthalmol 1998; 125:779-96
52. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS Report n° 4. Arch Ophthalmol 1997;115:886-93.
53. The 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 n° 28. Arch Ophthalmol 2006;124:1684-93
54. Ferris, JD; Blomm, PA; Goddard, PR; Collins, C. Quantification of melanin and iron content in uveal malignant melanomas and correlation with magnetic resonance image. Br J Ophthalmol 1993; 77: 297-301
55. Char, DH; Miller, T. Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. Br J Ophthalmol 1995; 79: 692-6
56. Char DH, Stone RD, Irvine AR, et al. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. Am J Ophthalmol 1980; 89: 223-230
57. Shields, JA. Diagnosis and Management of Intraocular Tumors. Ed Mosby, St Louis 1983
58. Kanski, JJ. Tumores de úvea y retina en Oftalmología clínica. Editorial Harcourt, 4ª Ed. Madrid 2000

59. Sharara, N, Scott, IU, O'Brien, J. Intraocular Mass en Steidl, S Ed Clinical Pathways of Vitreoretinal Disease. 1ª edición Thieme, New York 2003.
60. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of large choroidal melanoma I. Patients enrolled and not enrolled. COMS Report n° 9. Am J Ophthalmol 1998;125:767-78
61. Johnson RN et al. Fluorescein angiography: Basic Principles and interpretation en Retina Ed Ryan SJ 4ª edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006
62. Mundt GH et al. Ultrasonics in ocular practice. Am J Ophthalmol 1956;41:488-98
63. Green RL et al. Diagnostic Ophthalmic Ultrasound en Retina Ed Ryan SJ 4ª edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006
64. Do DV, Loewenstein A, Green WR, et al. Vitreous, Retinal and Choroidal Biopsy en Retina Ed Ryan SJ 4ª edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006
65. Reese Ab. Tumors of the eye. 3ª Ed Hagerstown MD:Harper&Row 1976
66. Caminal JM et al. Epibulbar seeding at the site of a transvitreal fine-needle aspiration biopsy Arch Ophthalmol 2006; 124:587-9
67. Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors: indications, instrumentation and techniques. Ophthalmic Surg 1984;15:34-40

68. Robertson DM. Perspective: Changing concepts in the management of choroidal melanoma. Am J Ophthalmol 2003;13:161-70
69. Zimmerman LE, McLean IW et al. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? Br J Ophthalmol 1978;62:420-25
70. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report N° 18. Arch Ophthalmol 2001;119:969-82
71. Korcok M. Radiation, not enucleation, for choroidal melanoma? JAMA. 1983 Mar 4;249:1123, 1126.
72. Gass JD. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. Ophthalmology 1980;87:523-8
73. Shields JA, Glazer LC, Mieler WF, et al. Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas. Am J Ophthalmol 1990;109:647-55
74. Schwickerath M , Vogel MH. Malignant melanoma of the choroid treated with photocoagulation. A 10 year follow-up. Modern Problems in Ophthalmology 1974;12:544-9
75. Apple DJ, Goldberg MF, Wyhinny G, Levi S. Argon laser photocoagulation of choroidal malignant melanoma. Tissue effects after a single treatment. Arch Ophthalmol 1973;90:97-101

76. Vogel MH. Treatment of malignant choroidal melanomas with photocoagulation. Evaluation of 10 year follow-up data. Am J Ophthalmol 1972;74:111
77. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. Arch Ophthalmol. 1995;113:315-21
78. De Potter P, Shields CL, Shields JA. New treatment modalities for uveal melanoma. Curr Opin Ophthalmol 1996;7:27-32
79. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1998;116:157-62
80. Shields CL, Shields JA, DePotter P et al. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Tumor control and visual outcome in 100 consecutive cases. Ophthalmology 1998;105:581-90
81. Shields CL, Shields JA, DePotter P et al. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. Ophthalmology 1996;103:1642-50
82. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. Clin Exp Ophthalmol 2004;32:639-47
83. Palanker D, Blumekranz , Weiter JJ. Retinal Laser Therapy: Biophysical Basis and Applications en Retina Ed Ryan SJ 4^a edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006

84. Shields CL, Shields JA, Pérez N. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 56 consecutive cases. Outcomes and limitations. Ophthalmology 2002;109:225-34
85. Browning DJ et al. Retinal tear and detachment after transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma. Am J Ophthalmol 2003; 135:729-30
86. Singh AD, Shields CL, De Potter P, Shields JA. Tear of the retinal pigment epithelium after brachytherapy of choroidal melanoma. Retina 1994;14:81-2
87. Robertson DM. TTT as rescue treatment for choroidal melanoma not controlled with iodine-125 brachytherapy. Ocul Immunol Inflamm 2002;10(4):247-52
88. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M, Brady LW. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2002;120:933-40
89. Seregard S, Landau I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:19-22
90. Keunen JE, Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: a dilemma. Br J Ophthalmol. 1999;83:1212-3

91. Augsburger JJ, Kleinedam M, Mullen D. Combined iodine-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope laser therapy of choroidal malignant melanomas: comparison with iodine-125 and cobalt-60 plaque radiotherapy alone. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231:500-7
92. Augsburger JJ, Mullen D, Kleinedam M. Planned combined I-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope laser therapy for choroidal malignant melanoma. Ophthalmic Surg 1993;24:76-81
93. Naumann Go, et al. Block excision of tumors of the anterior uvea. Ophthalmology 1996;103:2017-27
94. Damato B, Foulds W. Surgical resection of choroidal melanoma en Retina Ed Ryan SJ 4^a edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006
95. Donaldson MJ, Lim L, Harper CA, Mackenzie J, G Campbell W. Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy. Clin Experiment Ophthalmol 2005;33:548-9
96. Barbazetto IA, Lee TAC, Rollins IS, Chang S, Abramson DH. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. Am J Ophthalmol 2003;135:898-9
97. Foulds WS. The local excision of choroidal melanomata. Trans Am Soc UK 1973;93:343-46
98. Bechrakis Ne, et al. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transescleral resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmology 2002;109:1855-61

99. Kivela T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology* 2003;110:2235-44
100. Damato B. et al. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:213-18
101. Garcia-Arumi J, Sararols L, Martinez V, et al. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior melanomas. *Retina* 2001;21:445-52
102. Kertes PJ, Johnson JC, Peyman GA. Internal resection of posterior uveal melanomas. *Br J Ophthalmol* 1998;82:114-53
103. Collin JRO. A Manual of Systematic Eyelid Surgery. 3rd Ed Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia PA 2006
104. Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 1;56:544-55
105. Puusaari I, Heikonen J, et al. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2003;110:2223-34
106. Shields CL, Naseripour M, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanoma in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002;109:1838-49

107. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma:IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS Report N° 19. Ophthalmology 2002;109:2197-206. Erratum in: Ophthalmology 2004;111:1514
108. Diccionario Mosby. Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. Editorial Harcourt. 3ª Edición Madrid 2000
109. Dorland. Diccionario Enciclopédico ilustrado de medicina. Editorial Saunders-Elsevier. 30ª Edición Madrid 2005
110. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by intra-ocular insertion of radon seeds. Br J Ophthalmol 1930;14:145-52
111. Overgaard J, et al. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. Radiat Oncol 1986;5:183-92
112. Kindy-Degan NA, Chard, D, et al. Effect on various doses of radiation for uveal melanoma on regression, visual acuity, complications and survival. Am J Ophthalmol 1989;107:114-20
113. Packer S, et al. Long-term results of iodine-125 irradiation for uveal melanoma. Ophthalmology 1992;99:767-74
114. NIH Guide for Grants and Contracts. Protocol of COMS Study 1986;15:1
115. Robertson DM, Earle JD. Brachytherapy for Choroidal Melanoma en Retina Editor Ryan RJ. 4ª edición. Ed Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006

116. Earle JD, Kline RW, Robertson DM. Selection of iodine-125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Arch Ophthalmol 1987; 105:763-64
117. Muller RB, et al. Results of high-dose Rhenium irradiation of choroidal melanomas. Int J Rad Oncol Biol Phys 1986;12:1741-55
118. Busworth m, et al. Choroidal melanoma: I 125 plaque therapy. Radiology 1988;168:249-51
119. Beitler JJ, et al. Ocular melanoma:total dose and dose rate effects with Co-60 episcleral plaque therapy. Radiology 1990;176:275-78
120. Karlsson UL, et al. Recurrence of posterior uveal melanoma after Co-60 episcleral plaque therapy. Ophthalmology 1989;96:382-88
121. Vrabc TR, et al. Impact of local tumor relapse on patient survival after Co-60 plaque radiotherapy. Ophthalmology 1991;98:74-88
122. Wilson MW, et al. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. Ophthalmology 1999;106:1579-87
123. Tabandeh H, et al. Intraoperative echographic localization of I-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma. Am J Ophthalmol 2000;129:199-204
124. Gragoudas ES. Proton beam therapy: proton therapy for uveal melanoma. 20 years' experience. Subspecialty day Retina. American Academy of Ophthalmology 2001.New Orleans
125. MacFaul PA. Local radiotherapy of malignant melanoma of the choroid. Trans Am Ophthalmol Soc UK 1977;97:421-27

126. Bedford MA. The use and abuse of cobalt plaques in the treatment of choroidal melanomata. Trans Am Ophthalmol Soc UK 1973;93:139-41
127. Char DH, et al. Complications of cobalt plaque therapy for choroidal melanomas. Am J Ophthalmol 1977;84:536-41
128. Shields JA, et al. Cobalt plaque radiotherapy of posterior uveal melanomas. Ophthalmology 1982;89:1202-07
129. Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA. Visual results following Cobalt plaque radiotherapy for posterior uveal melanomas. Ophthalmology 1984;91:131-6
130. Brown GC, Shields JA. Radiation optic neuropathy. Ophthalmology 1982;89:1489-93
131. Brown GC, Shields JA. Radiation optic retinopathy. Ophthalmology 1982;89:1494-1501
132. Karvat A, Duzenli C, Ma R, Paton K, Pickles T. The treatment of choroidal melanoma with 198 Au plaque brachytherapy. Radiother Oncol 2001;59:153-6
133. Lommatzsch PK. Beta-Irradiation of choroidal melanoma with 106Ru/106Rh applicators. 16 Years' experience. Arch Ophthalmol 1983;101:17-37
134. Lommatzsch PK. Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas. 20 years' experience. Br J Ophthalmol 1986;70:844-51

135. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). Am J Ophthalmol 2004;137:893-900
136. Sealy R, LeRoux PLM, et al. The treatment of ophthalmic tumors with low-energy sources. Br J Radiol 1976;49:551-54
137. Robertson DM. Preliminary observation regarding the use of I-125 in the management of choroidal melanomas. Trans Ophthalmol Soc UK 1983;103:155-60
138. Robertson Dm. Radioactive iodine 125 as a therapeutic radiation source for management of intraocular tumors. Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:294-36
139. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS Report N°16. Ophthalmology 2001;108:348-66
140. Finger PT, et al. Palladium 103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: a 11-year study. Int J Rad Oncol Biol Phys 2002;54:1438-45
141. Gragoudas ES, Seddon, JM, Egan K, et al. Long-term results of proton beam-irradiated uveal melanomas. Ophthalmology 1987;94:349-53

142. Wilkes SF, Gragoudas ES, et al. Regression patterns of uveal melanomas alter proton beam irradiation. Ophthalmology 1982;89:840-43
143. Gragoudas ES, et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated from intraocular melanoma. Arch Ophthalmol 2002;120:1665-71
144. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, et al. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. Arch Ophthalmol 2006;124:838-43
145. Gragoudas ES, Li W, et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular radiation. Ophthalmology 1999; 106:1571-77
146. Guyer PR, et al. Radiation maculopathy following proton beam irradiation for choroidal melanoma. Ophthalmology 1992;99:1278-75
147. Gragoudas ES, Egan KN, et al. Intraocular recurrence of melanoma alter proton beam irradiation. Ophthalmology 1992;99:1583-91
148. Egan KN, Gragoudas ES, et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation for uveal melanoma. Ophthalmology 1998;96:1377-83

149. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, et al. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the Gamma-Knife. Ophthalmology 2000;107:1381-88
150. Carvounis PE, Katz B. Gamma knife radiosurgery in neuro-ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol 2003;14:317-24
151. Cohen VML, et al. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma either with stereotactic radiosurgery or enucleation. Acta ophthalmol Scand 2003;81:383-88
152. Muller K, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. Int J Rad Oncol 2005;63(1):116-22
153. Deickmann K, et al. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma : 4 years' clinical experience. Radiot & Oncol 2003;67:199-206
154. Balch CM, et al. A multifactorial analysis of melanoma IV: prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). J Clin Oncol 1983;1:126-34
155. Harpole JrD, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:743-8
156. Ollila DW, Essner R, et al. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Arch Surg 1996;131:975-80
157. Thompson JF, Morton DL. Surgical treatment of systemic metastases: rational and principles in Thompson JF Textbook of melanoma Editorial Martin Dunitz, 2004 London

158. Kefford RF. Management of the patient with advanced melanoma
in Thompson JF Textbook of melanoma Editorial Martin Dunitz,
2004 London
159. Olver IN. Adjuvant chemotherapy and biochemotherapy for high-
risk primary disease and resected metastatic melanoma in
Thompson JF Textbook of melanoma Editorial Martin Dunitz, 2004
London
160. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Design and
methods of a clinical trial for a rare condition: the Collaborative
Ocular Melanoma Study. COMS Report N° 3. Control Clin Trials
1993 Oct;14:362-91
161. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. COMS Manual of
procedures: NTIS accession n° PB95-179693. Springfield, VA:
National technical Information Service, 1995
162. Straatsma BR, et al. For the COMS Study research Group:
Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma.
Ophthalmology 1988;95:1000-04
163. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative
Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life
after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal
melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma
Study:COMS QOLS Report N° 3. Arch Ophthalmol 2006;124:226-38

164. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the COMS. COMS Report n° 1. Arch Ophthalmol 1990;108:1268-73
165. Marcus DM et al. for the COMS Study Group. The value of nucleolar organizer regions in uveal melanoma. Am J Ophthalmol 1990;110:527-34
166. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS Report N° 24. Am J Ophthalmol 2004;138:936-51
167. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Ten-year follow-up of fellow eyes of patients enrolled in Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trials: COMS Report N° 22. Ophthalmology 2004;111:966-76
168. Maguire AM, Schachat AP. Radiation retinopathy en Retina Editor Ryan RJ. 4ª edición. Editorial Elsevier-Mosby Philadelphia, PA 2006
169. Arnold AC. Ischemic Optic Neuropathy en Walsh&Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6ª edición. Editorial Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA 2005

170. Snellen H. Probebuchstaben zur bestimmung der sehscharfe.
Utrecht, PW van de Weijer, 1862
171. Owsley, C. Contrast sensitivity trthroughout adulthood. Vis Res
1983;23:689-99
172. Ham, AW. Tratado de histología. 7ª edición. Ed Interamericana,
Madrid 1975
173. Wang BH, Robertson, BC et al. Traumatic Optic Neuropathy: A
review of 61 patients. Plast Reconstr Surg 2001; 107:1655-64
174. Krintz, A, Hanson, WF, Ibbott GS, et al. A reanalysis of the
Collaborative Ocular Melanoma Study medium tumor trial eye
plaque dosimetry. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2003;56:
889-98
175. Puusaari, I, Heikkonen, J, Kivela, T. Effect of radiation dose on
ocular complications after iodine brachitherapy for large uveal
melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:3425-34
176. van Ginderdeuren, R, van Limbergen, E, Spileers, W. 18 years'
experience with high-dose rate strontium-90 brachytherapy of small
to medium sized posterior uveal melanoma. Br J Ophthalmol
2005;89:1306-1310
177. Damato, B, Patell, I, Campbell, I, et al. Local tumor control after
106-Ru brachytherapy of choroidal melanoma. Int J Radiation
Oncology Biol Phys, 2005;Vol. 63 (2): 385-391

178. Dendale, R, Lumbroso-Le Rouic, L, Noel, G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut–Orsay Proton Therapy Center (ICPO). Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2006;Vol. 65: 780–787
179. Rouberol, F, Roy, P, et al. Survival, Anatomic, and Functional Long-term Results in Choroidal and Ciliary Body Melanoma After Ruthenium Brachytherapy.15 Years' Experience With Beta-rays. Am J Ophthalmol 2004;137:893-900
180. Lommatzsch, P. Long-term follow-up of 106Ru/106Rh brachytherapy for posterior uveal melanoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000;238:192-137
181. Jensen AW, Petersen, IA, Kline, PW, et al. Radiation complications and tumor control after 125 I plaque brachytherapy for ocular melanoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63: 101-108
182. Gündüz, K, Shields, C, Shields, J. Radiation Complications and Tumor Control After Plaque Radiotherapy of Choroidal Melanoma With Macular Involvement. Am J Ophthalmol 1999;127:579–589
183. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report N° 26. Arch Ophthalmol 2005;123:1639-43
184. Damato, B, Kacpersek, A, Chopra, M, et al. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2005;62:1405-11

185. Isager ,P, Ehlers,N, Steen, F, et al. Visual outcome, local tumour control, and eye preservation after 106Ru/Rh brachytherapy for choroidal melanoma. Acta Oncologica 2006; 45: 285-293
186. Finger, P, Berson, A, Tarcy, N, et al. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: An 11-year study. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2002;54:1438-1445
187. Finger, PT, et al. Palladium-103 Ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma : 400 treated patients. Ophthalmology 2009;116:790-96
188. Finger, PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. Surv Ophthalmol 1997;42:215-32
189. Kiratli, H, Bilgiç, S. Tumor-lysis-related elevation of intraocular pression following high-dose rate brachytherapy for choroidal melanoma. Eye 2004;18:799-803
190. Allingham, RR, Damji, K, Freedman, S, et al. Shield's textbook of glaucoma. 5th Edition. Editorial Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA 2005
191. Puusaari, I, Heikkonen, J, Kivela, T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. Ophthalmology 2004;111:1768-77
192. Gündüz, K, Shields, J, Shields, C, et al. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. Arch Ophthalmol 1999;117(2):170-7

193. Emara, K, Weisbrod, D, Sahgal, A, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2004, 59: 94-100
194. Jones, R, Gore, E, Mieller, W, et al. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: Dose and dose rate effects. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;52: 989–995
195. Lommatzsch, P, Alberti, W, Lommatzsch, R. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1994;232:482-487
196. Bergman, L, Nilsson, B, Lundell, G, et al. Ruthenium Brachytherapy for Uveal Melanoma, 1979–2003. Survival and Functional Outcomes in the Swedish population. Ophthalmology 2005;112:834–840
197. Finger, P, Berson, A, Szechter, A. Palladium-103 Plaque Radiotherapy for Choroidal Melanoma. Results of a 7-year Study. Ophthalmology 1999;106:606–613
198. Wen JC, McCannel TA. Treatment of radiation retinopathy following plaque brachytherapy for choroidal melanoma. Curr Opin Ophthalmol. 2009;20(3):200-4.
199. Muller, K, Nowak, PJC, de Pan, C, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63:116–122

200. Weber, DC, Bogner, J, Werwey, J, et al. Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: a comparative study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63:373-384
201. Somani S, Sahgal A, Krema H, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 2-year follow-up. Can J Ophthalmol. 2009;44(1):61-5
202. Snack, R, Elder M, Adelaal, A, et al. New Zealand experience of I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. Clin Exp Ophthalmol 2005;33: 490–494
203. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report N° 17. Arch Ophthalmol 2001;119:951-65
204. Hermann, RM, Pradier, O, Lauritzen, K, et al. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in radiation of posterior choroidal melanomas with 106ru plaques?. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;52: 1360-66
205. Correa R, Pera J, Gómez J, et al. (125)I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: a single-institution experience in Spain. Brachytherapy. 2009 ;8(3):290-6
206. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. I-125 brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic

abnormalities: the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS

Report No. 30. Ophthalmology. 2009;116(1):106-115

