



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
Instituto Universitario
de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

**INFLUENCIA DE LA TASA DE DOSIS
ABSORBIDA EN EL TRATAMIENTO DEL
MELANOMA DE UVEA POSTERIOR CON
BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL**

Trabajo de investigación que presenta
D. Jesús María de Frutos Baraja
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Directores de Tesis:

Dr. D. Francisco López-Lara Martín
Dra. Dña. M^a Antonia Saornil Álvarez

Valladolid, Septiembre de 2015



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

D. Francisco López-Lara Martín,
Doctor en Medicina y Profesor Titular de Radiología de la Universidad de
Valladolid

y

Dña. M^a Antonia Saornil Álvarez,
Doctora en Medicina y Profesora Asociada de Oftalmología de la
Universidad de Valladolid

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Influencia de la tasa de dosis absorbida en el tratamiento del melanoma de úvea posterior con braquiterapia epiescleral”**, ha sido realizado por D. Jesús María de Frutos Baraja bajo nuestra dirección, y cuenta con nuestra aprobación para su presentación como Tesis Doctoral.

Valladolid, 15 de septiembre de 2015

Fdo.: Dr. D. F. López-Lara

Fdo.: Dra. Dña. M^a A. Saornil

A mi mujer, María Jesús

A mis hijas, Paula Zié y Lucía Wang Cheng

A la memoria de mis padres, Ángel y Paquita

Prometo estar agradecido:

A mis directores de tesis el Prof. Dr. D. Francisco López-Lara Martín y la Dra. Dña. M^a Antonia Saornil Álvarez, por su dedicación, por sus enseñanzas, por su amistad, por su paciencia..., por haber creído en mí.

A la Prof.^a Dra. Dña. Ana Almaraz Gómez por sus fundamentales orientaciones.

A los Dres. D. Ángel, D. Javier y Dña. Julia de Frutos por su valiosa ayuda y a toda mi familia porque en la familia es donde nací, crecí y aprendí, y a la que debo simplemente todo.

A la memoria de D. Sabino Gijón Villegas, del que aprendí, principalmente, a luchar por lo que creo.

A Dña. Ana María Cid García por su continuo soporte y afecto y a toda la unidad de Radiofísica del Hospital pues sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

A las Dras. Patricia Diezhandino y Pilar Alonso que, sin saberlo, tienen parte de responsabilidad de que este trabajo haya existido, y a todo el servicio de Radioterapia y Oncología del Hospital.

Al Dr. D. José Pérez-Calatayud que me hizo empezar a estudiar braquiterapia y al que debo, además de buena parte de mis conocimientos, muchas oportunidades, y al Grupo de Trabajo de Braquiterapia de la Sociedad Española de Física Médica por su afecto y por permitirme que siempre hable de lo mismo.

A, Ciro, Guillermo, Yereña, Carlos, Gonzalo (in memoriam), Antonio, Janneth, Carmen, Emiliano, Nieves, M^a Fe,... porque con ellos y de ellos aprendí lo que aquí he plasmado.

A todos mis amigos, los nuevos, los antiguos y los de siempre, a los que últimamente tengo muy abandonados y de los que he recibido tanto ánimo, apoyo y tiempo para compartir inquietudes y tomar una cerveza.

A las personas que me he encontrado en “mis otras obligaciones” a las que tengo que volver a prestar atención, por construir conmigo el mundo que quiero para mis hijas.

A nuestros pacientes, que se ponen en nuestras manos.

*When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers,
you know something about it.*

William Thomson Kelvin

*What is spoken of as a “clinical picture” is not just a photograph of a man sick
in bed; it is an impressionistic painting of the patient surrounded by his home,
his work, his relations, his friends, his joys, sorrows, hopes and fears.*

Francis Weld Peabody

The simplification of anything is always sensational.

Gilbert Keith Chesterton

選擇你喜歡的工作，而不是必須每天工作在你的生活

孔子

If in doubt, paddle out.

Nat Young

Índice

Índice	11
Justificación	21
Introducción	27
1. El melanoma uveal.	29
1.1.- Epidemiología.	29
1.2.- Factores de riesgo.	29
1.2.1.- Factores propios del enfermo.	30
1.2.2.- Factores ambientales.	30
1.2.3.- Asociaciones fenotípicas.	30
1.2.4.- Factores hereditarios.	30
1.3.- Clínica.	31
1.3.1.- El melanoma de iris.	31
1.3.2.- El melanoma de cuerpo ciliar.	31
1.3.3.- El melanoma de coroides.	31
1.4.- Diagnóstico.	32
1.4.1.- Precisión del diagnóstico.	32
1.4.2.- Oftalmoscopia.	32
1.4.3.- Ecografía ocular.	32
1.4.4.- Otras técnicas de imagen.	33
1.4.5.- Diagnóstico de la enfermedad sistémica.	33
1.5.- Clasificación.	34
1.5.1.- Clasificación del COMS.	34
1.5.2.- Clasificación TNM.	35
1.6.- Tratamiento.	38
1.6.1.- Objetivos del tratamiento.	38
1.6.2.- Tipos de Tratamiento.	38
1.7.- Factores pronósticos.	42
1.7.1.- Clínicos.	42
1.7.2.- Factores histopatológicos, citológicos y moleculares.	43
1.7.3.- Interrelación entre factores pronósticos.	45
2.- Braquiterapia epiescleral.	47
2.1.- La radioterapia.	47
2.1.1.- Radioterapia externa.	47
2.1.2.- La braquiterapia.	47
2.2.- Indicaciones de la braquiterapia epiescleral.	49
2.2.1.- Tumores malignos.	49
2.2.2.- Indicaciones en procesos benignos.	50
2.3.- El tratamiento del melanoma uveal con braquiterapia epiescleral. .	50
2.3.1.- Características del tratamiento.	50
2.3.2.- Indicaciones del tratamiento.	51
2.3.3.- Prescripción de dosis.	52
2.4.- Planificación y cálculo.	53
2.4.1.- Recomendaciones.	53
2.4.2.- Fuentes y aplicadores.	54
2.4.3.- Planificación.	56
2.5.- Descripción del procedimiento.	59
2.6.- Protección radiológica.	60
2.7.- Respuesta del melanoma uveal al tratamiento con braquiterapia. .	61
2.7.1.- Factores que influyen en resultado del tratamiento.	61
2.7.2.- Formas de respuesta.	61
2.7.3.- La regresión tumoral y el pronóstico.	61
2.7.4.- Respuesta a la braquiterapia y expresión genética.	62
2.8.- Resultados de la braquiterapia en el melanoma de úvea posterior. .	64
3.- La tasa de dosis.	67

3.1.- El efecto biológico de la braquiterapia.	67
3.1.1.- Factores que afectan al efecto biológico de la braquiterapia.	67
3.1.2.- Clasificación de la braquiterapia con la duración del tratamiento.....	68
3.1.3.- Efectos de la tasa de dosis en braquiterapia.	68
3.2.- Definición de tasa de dosis.....	70
3.3.- Efectos de la tasa de dosis.	71
3.3.1.- Estudios in vitro.....	71
3.3.2.- Estudios con animales.....	72
3.3.3.- Efectos en localizaciones no oculares.	72
3.4.- Efectos de la tasa de dosis en la braquiterapia epiescleral.	73
3.4.1.- Efectos en el control local y en la morbilidad.	73
3.4.2. La tasa de dosis y el desarrollo de metástasis.	75
3.4.3.- Tratamiento con altas tasas de dosis.	76
Hipótesis.....	79
Objetivos.....	83
1.- Objetivo principal.....	85
2.- Objetivos secundarios.	85
Metodología.....	87
1.- Diseño del estudio.....	89
2.- Pacientes.....	89
3.- Criterios de inclusión.	89
4.- Criterios de exclusión.....	90
5.- Variables a evaluar.....	90
5.1.- Principales.....	90
5.2.- Secundarias.....	91
5.2.1 Variables cuantitativas.	91
5.2.2.- Variables cualitativas.	91
5.2.3.- Variables de regresión inicial.....	91
6. Recogida de los datos.	92
7.- El proceso de la braquiterapia epiescleral.....	92
7.1.- Indicaciones.....	92
7.2.- Adquisición de datos del paciente.	92
7.3.- Aseguramiento de la calidad.	93
7.4.- Dosimetría clínica.	93
7.5.- Configuración del aplicador.	94
7.6.- Inserción.....	94
7.7.- Desinserción.	95
8.- Seguimientos.....	95
8.1.- Periodicidad del seguimiento.....	95
8.2.- Datos recogidos.	95
9.- Aseguramiento de la calidad del procedimiento.	96
9.1.- Diagrama de flujo del proceso de la braquiterapia epiescleral.	96
9.2.- Vía clínica de la braquiterapia epiescleral.	98
10.- Otras consideraciones.	99
10.1.- Metodología de la recogida de datos.	99
10.2.- Pérdida de seguimiento.....	99
11. Tratamiento de los datos y análisis estadístico.	99
11.1.- Análisis descriptivo de la muestra.....	99
11.1.1. Variables cualitativas.....	99
11.1.2.- Variables cuantitativas.....	100
11.2.- División de la tasa de dosis en rangos.....	100
11.3.- Análisis de la cohorte según la tasa de dosis.....	100
11.4.- Evolución y conservación de la función visual.....	101

11.4.1.- Estudio temporal dinámico de la función visual.	101
11.4.2.- Preservación de la función visual.....	102
11.5.- Control local.	103
11.5.1.- Estudio temporal dinámico de la altura tumoral.....	103
11.5.2.- Control local de la enfermedad.	103
11.6.- Conservación del órgano visual.	104
11.7.- Control sistémico de la enfermedad.	104
11.8.- Supervivencia.	104
11.9.- Otros datos.	104
11.9.1.- Aplicaciones empleadas.....	104
11.9.2.- Significación estadística.	105
11.9.3.- Bioética.	105
Resultados	107
1.- Análisis descriptivo de la cohorte de pacientes.	109
1.1.- Características de la muestra.....	109
1.1.1.- Pacientes.....	109
1.1.2.- Pacientes excluidos.	109
1.1.3.- Seguimiento.	109
1.2.- Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes.	110
1.3.- Clasificación de los tratamientos según la tasa de dosis absorbida.	121
1.4.- Características de los pacientes que integran cada grupo.	121
2.- Análisis temporal dinámico de la función visual.	131
2.1.- Análisis de todos los pacientes de la cohorte.	131
2.2.- Análisis de toda la cohorte por rango de tasa de dosis.	133
2.2.1.- Análisis de toda la serie temporal.	133
2.2.2.- Análisis a 5 años.	134
2.2.3.- Análisis a 10 años.	135
2.3.- Análisis para la clasificación COMS.	136
2.4.- Análisis para la clasificación TNM.....	137
3- Influencia de la tasa de dosis en la conservación de la función visual. 139	
3.1.- Estudio de todos los pacientes de la cohorte.	139
3.1.1.- Preservación de la función visual sin tener en cuenta la tasas de dosis.....	139
3.1.2.- Preservación de la función visual al tener en cuenta la tasa de dosis.....	141
3.2.- Conservación de la función visual en la clasificación COMS.....	144
3.3.- Conservación de la función visual en la clasificación TNM.	145
4.- Análisis temporal dinámico de la regresión tumoral.	147
4.1.- Análisis de todos los pacientes de la cohorte.....	147
4.2.- Análisis de todos los pacientes por rango de tasa de dosis.	149
4.2.1.- Análisis de toda la serie temporal.	149
4.2.2.- Análisis a 5 años.	150
4.2.3.- Análisis a 10 años.	151
4.3.- Análisis para la clasificación COMS.	152
4.4.- Análisis para la clasificación TNM.....	153
5.- Influencia de la tasa de dosis en el control local.	155
5.1.- Estudio de todos los pacientes de la cohorte.	155
5.1.1.- Estudio del control local sin tener en cuenta la tasa de dosis. 155	
5.1.2.- Control local teniendo en cuenta la tasas de dosis.....	157
5.2.- Control local de la enfermedad en la clasificación COMS	159
5.3.- Control local en la clasificación TNM.....	160
6.- La tasa de dosis en la conservación del órgano por todas las causas. .	161

6.1.- Estudio de todas las enucleaciones.....	161
6.1.1.- Análisis de la conservación del órgano por todas las causas sin tener en cuenta la tasa de dosis.....	161
6.1.2.- Conservación del órgano al tener en cuenta la tasa de dosis..	163
6.2.- Conservación del órgano por todas las causas en la clasificación COMS.	166
6.3.- Conservación del órgano por todas las causas en la clasificación TNM.	167
7.- Conservación del órgano por efectos secundarios.	169
7.1.- Estudio de todas las enucleaciones por efectos secundarios.	169
7.1.1.- Análisis de la conservación del órgano por efectos secundarios sin tener en cuenta la tasa de dosis.	169
7.1.2.- Conservación del órgano por efectos secundarios al tener en cuenta la tasa de dosis.	172
7.2.- Conservación del órgano por efectos secundarios en la clasificación COMS.	174
7.3.- Conservación del órgano por efectos secundarios en la clasificación TNM.	175
8.- Influencia de la tasa de dosis en el control sistémico.	177
8.1.- Estudio del control sistémico en toda la cohorte de pacientes.	177
8.1.1.- Análisis del control sistémico sin tener en cuenta la tasa de dosis.....	177
8.1.2.- Análisis del control sistémico de todos los pacientes por tasa de dosis.....	179
8.2.- Control sistémico en la clasificación COMS.....	181
8.3.- Control sistémico en la clasificación TNM	182
9.- Influencia de la tasa de dosis en la supervivencia.....	183
9.1. Estudio de la supervivencia en toda la cohorte de pacientes.....	183
9.1.1.- Supervivencia global.....	183
9.1.2.- Supervivencia específica.	184
9.1.3.- Supervivencia específica teniendo en cuenta la tasa de dosis.	186
9.2.- Supervivencia específica en la clasificación COMS.	188
9.3.- Supervivencia específica en la clasificación TNM.....	189
Discusión.....	191
1.- Introducción.....	193
2.- Limitaciones.....	195
3.- Fortalezas.....	197
4.- Método estadístico.....	199
4.1.- Análisis temporal dinámico.	199
4.2.- Estimación de la supervivencia.	200
4.3.- Modelo de riesgos proporcionales.....	201
5.- Criterios de exclusión.....	203
6.- Descripción de la cohorte de pacientes.	205
7. Regresión de la función visual.	209
8.- Conservación de la función visual.	213
9.- Regresión de la altura tumoral.	217
10.- Control local.....	221
11.- Conservación del globo ocular.	225
12.- Control sistémico.	229
13.- Preservación de la supervivencia.	233
14.- Discusión general de los resultados.....	237
15.- Trabajo futuro.	239
15.1.- Tasa de dosis y tamaño del tumor.....	239
15.2.- Radiobiología.	239

15.3.- Estudio con ^{106}Ru	239
16.- Aplicación traslacional del trabajo.....	241
Conclusiones	243
Bibliografía	247
Anexos	271
1.- Consentimiento informado.	273
2.- Recogida de datos.....	275
3.- Recogida de datos para la dosimetría.	279
4.- Informe de la dosimetría.....	281
5.- Monitorización de radiación en torno al paciente.....	283
6.- Seguimiento.	284

Abreviaturas y unidades

ABS	American Brachytherapy Society
Ad Rsqr	R_{adj}^2 : R^2 ajustado a los grados de libertad
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Apli	Aplicador
BOCYL	Boletín Oficial de Castilla y León
B.O.E.	Boletín Oficial del Estado
Borde cc	Borde en cuerpo ciliar
CA	Cámara anterior
CC	Cuerpo ciliar
cGy/h	Unidad de tasa de dosis absorbida
Champi	Forma de champiñón
Coef	Coefficientes de los ajustes
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CPEI	Conjunto cámara de pozo, electrómetro e inserto
CS	Diferencia clínicamente significativa
CTV	Clinical tumor volume
D típ	Desviación típica
Desv tip	Desviación típica
DI	Datos insuficientes
Dif en FP	¿La tasa de dosis hace distintos los factores pronóstico?
Dif sig	Diferencias significativas
DS	Desviación típica
Ecuad-ora	Entre ecuador y ora serrata
Err	Error típico de la estimación
ES	Diferencia estadísticamente significativa
FP	¿La tasa de dosis es factor pronóstico?
GTV	Gross tumor volume
G ₁	Primera fase del ciclo celular
G ₂	Tercera fase del ciclo celular
Gy	Grays, unidad de dosis absorbida
Gy/h	Unidad de tasa de dosis absorbida
h	Hora
HDR	Alta tasa de dosis
HLA	Human leukocyte antigen
HR	Hazard ratio, tasa instantánea de riesgo

ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
Inf-sup	Límite inferior-límite superior
inf-sup	Valor superior e inferior al intervalo de confianza del 95 %
LDR	Baja tasa de Dosis
LI-LS	Límite superior e inferior al intervalo de confianza del 95 %
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
M	Última fase del ciclo celular de mitosis y citocinesis
MBq	Megabequerelio, unidad de actividad aparente
mCi	Milicurio, unidad de actividad aparente
MDR	Tasa de dosis media
MeV	Megaelectrón-voltio, unidad de energía
mm	Milímetros
N	Número
NA	No aplicable
NIST	National Institute of Standards and Technology
OCT	Tomografía por coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
P	Proporción que sobrevive al evento al final del intervalo
PDR	Tasa de dosis pulsada
Pos-ecua	Posterior al ecuador
Post	Borde con localización posterior
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
PTV	Planning target volume
R	Coefficiente de correlación
Ref	Unidad de referencia de la variable
RM	Resonancia magnética
Rsqr	R ² : coeficiente de determinación para regresión múltiple
S	Segunda fase del ciclo celular con la replicación de ADN
SD	Sin datos
SEER	Surveillance and Epidemiology and End Result
Sig	Significación estadística de la prueba
St err	Error estándar de la estimación
std er	Error típico de los coeficientes
T ^{1/2}	Media de tiempo de reparación del ADN

TAC	Tomografía axial computerizada
TG	Task Group
TKRA	Tasa de kerma de referencia en aire
UVA	Radiación ultravioleta de onda larga
V	Agudeza visual en la escala de Snellen
V.A.S	Visual Aquity Scale
Verd-avell	Verde-avellana
Δ	Incremento en la clasificación
$\mu\text{Gym}^2/\text{h}$	Unidad de TKRA

Justificación

El melanoma uveal es el tumor maligno primario ocular más frecuente en el adulto con una incidencia estimada de 4-6 casos nuevos por millón de habitantes y año [1]. Es una neoplasia altamente agresiva, con una mortalidad a los 10-15 años del diagnóstico cercana al 50% [2].

Los datos epidemiológicos sobre melanoma uveal proceden de estudios en población norteamericana y de países de Europa del norte, no encontrándose datos de incidencia publicados de nuestro país de forma global ni por comunidades autónomas. En España se encuentra catalogado dentro del sistema de enfermedades raras, SIERE, con la referencia ORPHA39044, aunque no hay descritos datos epidemiológicos.

Las posibilidades terapéuticas van desde la observación periódica, pasando por las técnicas especiales de radioterapia, como la braquiterapia epiescleral, asociada o no a termoterapia transpupilar o resección quirúrgica, hasta la enucleación [1]. Ninguna de las modalidades de tratamiento ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes, considerándose que la enfermedad sistémica es independiente de la forma de tratamiento del tumor primario [3].

Los objetivos de los tratamientos conservadores son el control del tumor, (destruirlo o detener su crecimiento), conservar el globo ocular y preservar la máxima función visual [1]. La enucleación es una opción mutiladora, reservada a tumores grandes sin expectativas de recuperación funcional, mientras que los tratamientos conservadores basados en las técnicas especiales de radioterapia, como la braquiterapia epiescleral, tienen gran éxito en el control del tumor pero se asocian a distintos efectos secundarios, como son la retinopatía y la neuropatía por radiación que implican una importante disminución de la agudeza visual.

El pronóstico del paciente con melanoma de úvea, viene marcado por varios factores con distinto grado de significancia [4]. Entre los factores clínicos más relevantes se encuentran el mayor diámetro tumoral, la altura, la afectación y localización en cuerpo ciliar, la extensión extraescleral, el sexo masculino y la edad. Entre los factores histopatológicos también se incluyen el tamaño del tumor y la localización e invasión de cuerpo ciliar, el tipo celular

epitelioides, el índice mitótico y los patrones vasculares en redes [5]. Entre los factores citogenéticos, se ha demostrado que los tumores que presentan monosomía del cromosoma 3 y polisomía del 8 tienen un mal pronóstico y estudios de biología molecular han mostrado uno perfiles de genes Clase I con muy buen pronóstico, y clase II con muy mal pronóstico [6].

La mayoría de estos factores no son independientes habiéndose demostrado que los tumores mas grandes tienen mayor probabilidad de invadir cuerpo ciliar, tener extensiones extraoculares, tipos celulares epitelioides y alteraciones citogenéticas y moleculares de mal pronóstico [5].

Más recientemente, se ha encontrado como factor independiente de pronóstico la regresión rápida y marcada del tumor después de la braquiterapia. La velocidad de regresión en los primeros tres meses después del tratamiento es un indicador de la aparición de metástasis que comprometen la supervivencia [7].

La braquiterapia epiescleral es un tratamiento conservador ampliamente utilizado para el melanoma de úvea. Se administra colocando un aplicador con fuentes radiactivas, con carga fija de radionucleido, ^{106}Ru , ó conformada a la lesión, ^{125}I . La duración del tratamiento varía entre 72 horas, 3 días, y 168 horas, 7 días, en la mayoría de los casos, y depende de las características del tumor, altura, diámetro de la base,... y de las fuentes radiactivas disponibles en el momento de la colocación del aplicador. La tasa de dosis absorbida empleada se mantiene en los límites recomendados y puede tener influencia en el control tumoral, modulando la velocidad de decrecimiento del tumor.

Por su duración, el tratamiento con braquiterapia epiescleral entra dentro de la categoría de "baja tasa de dosis", es decir que el volumen recibe una tasa de dosis absorbida entre 0,4 y 2,0 Gy/h, aunque lo más frecuente es que se administren entre 0,3 y 1,0 Gy/h [8]. Esta tasa de dosis absorbida, se administra durante varios días hasta completar la dosis prescrita. En la actualidad y para la braquiterapia de baja tasa de dosis en general, se acepta que existe un efecto de la tasa de dosis absorbida en el rango entre 0, 3 y 1,0 Gy/h, pero estos efectos parecen más claros para los efectos adversos en los

órganos de reacción tardía a la radiación que para el control tumoral. Disminuyendo la tasa de dosis absorbida se aumentaría el "rendimiento" terapéutico a base de disminuir la frecuencia y gravedad de los efectos adversos tardíos. Los resultados para la braquiterapia epiescleral son discordantes [9].

También se acepta que la interpretación radiobiológica de los datos clínicos debe hacerse a la luz, tanto de la dosis recibida por el volumen de tratamiento y los órganos de riesgo como de la tasa de dosis administrada. Se ha publicado, con hallazgos contradictorios, la relación entre la tasa de dosis absorbida y la aparición de metástasis y supervivencia de los pacientes [7,10].

Respecto a los efectos adversos del tratamiento se ha demostrado que hay diferentes factores que pueden influir en el resultado visual y de efectos secundarios como la dosis alta a la mácula y el disco óptico, así como la distancia que les separa de la placa a estas estructuras, o factores relacionados con el tumor como la altura o grosor, edad y estado general del paciente y la agudeza visual inicial antes del tratamiento, la distancia a la zona avascular de la fovea y al disco óptico [11,12]. El impacto de la dosis y la tasa de dosis absorbida en la morbilidad con respecto a la agudeza visual en los pacientes tratados con braquiterapia epiescleral aún no se encuentra definida. Sin embargo, se ha reportado [13] que con tasas de dosis absorbida inferiores a las utilizadas habitualmente en el ápex y en la base del tumor existe correlación con una mayor tasa de recurrencia del tumor [11].

La Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid comenzó como proyecto en 1992. Desde entonces se ha desarrollado una unidad referencial y multidisciplinar en la que colaboran oftalmólogos, oncólogos radioterapeutas, radiofísicos hospitalarios y epidemiólogos clínicos. A lo largo de estos 23 años:

- ✓ Se han diagnosticado y tratado más de 1500 pacientes nuevos, de los que más de 650 son pacientes con melanoma de úvea.
- ✓ Se han puesto en marcha protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para estos pacientes.

- ✓ Se han desarrollado terapias de tratamiento multidisciplinar como la braquiterapia epiescleral.
- ✓ Se ha convertido en una Unidad de Referencia del sistema Nacional de Salud reconocida por el Ministerio de Sanidad, por Resolución de diciembre de 2008, para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

El autor del presente trabajo forma parte de la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que es uno de los referentes en nuestro país en el tratamiento del melanoma de úvea y otros tumores oculares mediante braquiterapia epiescleral.

A la vista de los resultados, en ocasiones, contradictorios de la relación entre la tasa de dosis absorbida en el ápex del tumor y el control tanto local como sistémico de la enfermedad y de la aparición de efectos secundarios, una de cuyas representaciones es la disminución de la agudeza visual, es propósito de este trabajo investigar la relación entre estas variables del tratamiento con braquiterapia epiescleral.

Además, los resultados pueden tener una aplicación traslacional, por parte del equipo investigador y de la unidad clínica de referencia a la que pertenece el autor, para adecuar la duración de los tratamientos, i. e., la tasa de dosis, para hacerlos más efectivos, desde el punto de vista de control de la enfermedad, y con menos efectos adversos.

Introducción

1. El melanoma uveal.

1.1.- Epidemiología.

Los melanomas oculares suponen el 5% del total de los melanomas, originándose el 85% de ellos en los melanocitos de la úvea. El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente del adulto [14].

La incidencia del melanoma uveal varía entre los 4,3 y los 10,9 casos por millón de habitantes y año en función de las poblaciones estudiadas [14]. Estos datos proceden de estudios en población norteamericana y de países de Europa del norte, no encontrándose datos de incidencia publicados de nuestro país de forma global ni por comunidades autónomas. En España se encuentra catalogado dentro del sistema de enfermedades raras, SIERE, aunque no hay descritos datos epidemiológicos.

El Programa SEER, Surveillance and Epidemiology and End Result, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos es la fuente más fiable respecto a la incidencia de esta enfermedad [15], que es estimada en 4,9 casos por millón de habitantes y año en Estados Unidos para los hombres y de 3,7 en el caso de las mujeres. La comparación de estudios, no obstante, indica que la incidencia es muy similar en Estados Unidos, Europa y Australia [14].

El estudio SEER también muestra un aumento en la edad del diagnóstico desde 1973 [16], situándose el pico máximo en la séptima década en los hombres y en la sexta en las mujeres [1,14]. Estos datos han permanecido estables a lo largo del tiempo, a diferencia del incremento demostrado con el melanoma cutáneo [17] y de conjuntiva [18].

1.2.- Factores de riesgo.

Se han descrito varios factores de riesgo propios para el desarrollo del melanoma, entre ellos:

1.2.1.- Factores propios del enfermo.

Destacan la raza, relacionada con la latitud geográfica, es más frecuente en personas de raza caucásica y latitudes mayores, la pigmentación, con más incidencia en personas de piel más clara ó el nevus de úvea preexistente [14,19,20].

1.2.2.- Factores ambientales.

Se ha demostrado asociación de algunos factores ambientales con el desarrollo del melanoma de la úvea, tales como la exposición a la luz solar, la luz ultravioleta, algunas profesiones relacionadas con la agricultura o la electricidad [14,21]. Con la restricción del tiempo de latencia, no se ha demostrado su asociación con el uso de teléfonos móviles [22].

1.2.3.- Asociaciones fenotípicas.

Las asociaciones fenotípicas que pueden propiciar el melanoma uveal son las melanocitosis oculodérmicas ó nevus de Ota [23,24] y el síndrome del nevus displásico familiar y melanoma [25]. Algunos autores piensan que el nevus de úvea puede ser el factor más importante para el desarrollo del melanoma de úvea [26]. Se han identificado ocho factores clínicos que predicen la transformación de un nevus en un melanoma, que son la altura superior a 2 mm, la presencia de fluido subretiniano, sintomatología, pigmento naranja, proximidad al nervio óptico, la existencia de vacío ecográfico, ausencia de halo, y ausencia de drusas [27].

1.2.4.- Factores hereditarios.

Algunas enfermedades actúan como predisponentes como el melanoma uveal familiar [28] o el melanoma uveal bilateral [29].

1.3.- Clínica.

La clínica es muy diferente dependiendo del origen, iris, cuerpo ciliar o coroides, del tamaño, de la pigmentación y la localización dentro del globo ocular [1].

1.3.1.- El melanoma de iris.

Representa el 3% de todos los melanomas de la úvea y puede presentarse como una tumoración de pigmentación variable, de forma circunscrita o difusa en la superficie del iris.

1.3.2.- El melanoma de cuerpo ciliar.

Puede ser circunscrito o anular. Suele manifestarse clínicamente como una masa de pigmentación variable, retrocrystaliniana que suele diagnosticarse cuando se acerca al eje visual e interfiere con la visión del paciente o cuando invade el iris, el ángulo o produce una extensión extraocular. El melanoma de cuerpo ciliar, puede complicarse con una compresión y desplazamiento del cristalino ocasionando opacidades, con la consiguiente pérdida de la agudeza visual, pudiendo producir una subluxación del cristalino en etapas avanzadas.

1.3.3.- El melanoma de coroides.

Según diferentes series estadísticas, supone el 80-90% de los melanomas de úvea. Puede descubrirse en una exploración rutinaria (asintomáticos), representando el 10% de los casos aproximadamente, o presentar síntomas como disminución de la agudeza o campo visual. Con frecuencia (10-30% de los casos) aparecen fotopsias, escotomas o metamorfopsias. El tumor con extensión extraocular puede ocasionar proptosis, la aparición de una masa subconjuntival visible o sintomatología inflamatoria orbitaria, y tiene peor pronóstico que aquel que se mantiene confinado al interior del globo ocular [30].

1.4.- Diagnóstico.

1.4.1.- Precisión del diagnóstico.

El diagnóstico del melanoma uveal posterior se realiza principalmente mediante la exploración del fondo del ojo y la ecografía, habiéndose demostrado que en manos de personal experto la precisión diagnóstica es mayor del 99,5% y la American Brachytherapy Society, ABS, asociación americana de braquiterapia reconoce este hecho permitiendo la realización de tratamientos conservadores sin necesidad de realizar una biopsia diagnóstica previa [8,31].

1.4.2. Oftalmoscopia.

Es el primer paso en el diagnóstico del melanoma uveal. Los melanomas suelen aparecer como lesiones pigmentadas, de coloración marrón-grisácea de forma nodular, o muy característica en champiñón en estadios avanzados, llegando en ocasiones a ocupar más de la mitad del globo ocular. Pueden asociar desprendimiento de retina y hemorragias e incluso cataratas, en cuyo caso las técnicas de imagen cobran gran importancia en su evaluación. Además de la importancia de su aspecto, los registros fotográficos y de autofluorescencia pueden aportar medidas que nos ayudan a clasificarlo, y a registrar signos de actividad (crecimiento, pigmento naranja o presencia de fluido subretiniano) esenciales para la decisión terapéutica [32].

1.4.3.- Ecografía ocular.

Es la prueba más útil para llegar al diagnóstico de melanoma uveal [33] observándose el tumor como una masa hiperecogénica, con vacío ecogénico central, excavación coroidea, y sombra ecogénica posterior que en ocasiones adopta forma de champiñón, al romper la membrana de Bruch, siendo esta imagen prácticamente patognomónica [34,35].

Es muy característico que en el vector A el tumor presente un pico en la superficie anterior que decrece gradualmente hasta la esclera que se denomina “ángulo kappa” y es altamente representativo de los melanomas.

La ecografía ocular además puede ser útil para el diagnóstico de enfermedad extraocular y en la evaluación del crecimiento, estabilidad o regresión del tumor.

1.4.4.- Otras técnicas de imagen.

Otras técnicas de imagen de la órbita como la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) se reservan para casos en los que no se puede explorar el interior del globo ocular (cataratas, hemorragia vítrea) y son esenciales para la valoración de la extensión del tumor fuera del globo ocular. La tomografía por coherencia óptica, OCT, proporciona imágenes de alta calidad que permite identificar diferencias en las estructuras internas y los cambios asociados de diferentes tipos de tumor [36].

1.4.5.-Diagnóstico de la enfermedad sistémica.

Una vez establecido el diagnóstico de melanoma de úvea, se debe llevar a cabo un estudio de extensión para descartar enfermedad a distancia o sistémica.

Las pruebas deben estar encaminadas a la detección de lesiones hepáticas primordialmente, ya que, debido a la ausencia de sistema linfático en el globo ocular, la diseminación es hematológica mostrando gran predilección por el hígado. El hígado es el primer órgano afectado cuando se desarrolla la enfermedad metastásica en el 85% de los casos y en el 55 % es el único órgano afecto [37].

Lo más habitual en los diversos centros, es la realización de un TAC toraco-abdominal, aunque una ecografía hepática para descartar afectación hepática puede resultar suficiente.

En el aspecto de la enfermedad diseminada, las técnicas genéticas y de biología molecular avanzada han cambiado la clasificación, el conocimiento y la forma de abordar el melanoma uveal. Actualmente existen pruebas de diagnóstico citogenético y molecular más precisas para permitir identificar los pacientes de alto riesgo. [38].

1.5.- Clasificación.

La estadificación ó clasificación del tumor es fundamental para el paciente oncológico y el caso del melanoma de úvea no es una excepción. Los principales parámetros utilizados para una clasificación que permita establecer el grado de afectación, seleccionar el tratamiento más adecuado y realizar una valoración del pronóstico son el diámetro mayor del tumor, el grosor tumoral, la afectación del cuerpo ciliar, la extensión extraocular y la existencia de metástasis.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico del melanoma uveal se hace en el ámbito de las clínicas de oncología ocular ha sido natural el desarrollo de una clasificación topográfica específica, la clasificación del Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) norteamericano, aún muy implantada en las citadas clínicas y que mantiene tanto un valor pronóstico como de selección de tratamiento local para el paciente.

Sin embargo, como ha sucedido en otras especialidades, las clasificaciones oncológicas propias se han substituido por otras homologadas para todos los especialistas, permitiendo un lenguaje común comparativo de los casos, con criterio prioritario oncológico, no solo local y consenso internacional. El sistema de estadificación TNM incorpora los criterios de la clasificación COMS, está homologado internacionalmente y sujeto a actualización por su comité específico multidisciplinar y debe ser ya el de referencia por sus indudables ventajas.

1.5.1. Clasificación del COMS.

La clasificación más aceptada y usada es la acuñada por el COMS. Se basa en la medidas ecográficas del tumor siendo de gran utilidad para la

selección terapéutica como para el pronóstico de la enfermedad [39]. Esta clasificación se refleja en la tabla 1.

Tabla 1: Clasificación COMS del melanoma de úvea posterior

Tamaño	Diámetro basal mayor (mm)	Altura (mm)
Pequeño	< 5	1 - 2,5
Mediano	5 - 16	2,5-10,0
Grande	> 16	> 10,0

1.5.2. Clasificación TNM.

Se basa en la afectación anatómica (T), la presencia de extensión linfática (N) y en la presencia de metástasis (M).

El tumor se divide en categorías según el tamaño de la base y la altura como se ve en la tabla 2:

Tabla 2: Categorización del melanoma de úvea posterior en función de su altura y su diámetro mayor

Altura (mm)	> 15					4	4	4
	12,1-15,0				3	3	4	4
	9,1-12,9		3	3	3	3	3	4
	6,1-9,0	2	2	2	2	3	3	4
	3,1-6,0	1	1	1	2	2	3	4
	< 3	1	1	1	1	2	2	4
		>3	3,1-6,0	6,1-9,0	9,1-12,0	12,1-15,0	15,1-18,0	>18,0
		Diámetro mayor de la base (mm)						

Con esta categorización, la clasificación TNM se define, en cuanto al tamaño, como en la tabla 3:

Tabla 3: Clasificación TNM, respecto al tamaño, del melanoma de úvea posterior			
T1	T1a	Categoría 1	
	T1b	Categoría 1	Invasión del cuerpo ciliar
	T1c	Categoría 1	Extensión extraescleral < 5 mm
	T1d	Categoría 1	Extensión extraescleral < 5 mm Invasión del cuerpo ciliar
T2	T2a	Categoría 2	
	T2b	Categoría 2	Invasión del cuerpo ciliar
	T2c	Categoría 2	Extensión extraescleral < 5 mm
	T2d	Categoría 2	Extensión extraescleral < 5 mm Invasión del cuerpo ciliar
T3	T3a	Categoría 3	
	T3b	Categoría 3	Invasión del cuerpo ciliar
	T3c	Categoría 3	Extensión extraescleral < 5 mm
	T3d	Categoría 3	Extensión extraescleral < 5 mm Invasión del cuerpo ciliar
T4	T4a	Categoría 4	
	T4b	Categoría 4	Invasión del cuerpo ciliar
	T4c	Categoría 4	Extensión extraescleral < 5 mm
	T4d	Categoría 4	Extensión extraescleral < 5 mm Invasión del cuerpo ciliar
	T4e	Categoría 1-4	Extensión extraescleral > 5

En cuanto a la afectación ganglionar la clasificación de la categoría N es la de la tabla 4.

Tabla 4: Clasificación TNM, respecto a la diseminación linfática, del melanoma de úvea posterior

Nx	Sin estudio de diseminación linfática
NOa	No hay evidencia de diseminación, después de la biopsia
NOb	No hay evidencia de diseminación, sin biopsia
N1	Existencia de diseminación linfática regional

Finalmente, en cuanto a la existencia de metástasis a distancia, las categorías M se recogen en la tabla 5.

Tabla 5: Clasificación TNM, respecto a la diseminación a distancia, del melanoma de úvea posterior

M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Evidencia de metástasis a distancia

Se ha demostrado que esta clasificación ofrece un buen valor predictivo del pronóstico del paciente tanto para tumores posteriores [40] como de cuerpo ciliar [41]. Esta información puede ser útil en la selección de pacientes con un alto riesgo de enfermedad metastásica para instaurar terapia temprana con el propósito de prevenir metástasis. Además, revela la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoz cuando el tumor está en categoría T1a porque la tasa de metástasis es del 12 % comparada con un tumor mayor o con afectación del cuerpo ciliar o extensión extraocular donde las metástasis pueden ser del doble, hasta el 29 % [26]. El valor pronóstico de esta clasificación también ha sido validada internacionalmente con 3800 pacientes [42], demostrando su eficacia para unificar la estadificación del melanoma de úvea posterior lo que permite realizar estudios prospectivos estandarizados y compartir datos entre centros. Además, se ha visto que puede ser suplementada por información sobre la genética del tumor, de forma que, juntas, dan la predicción más segura sobre el pronóstico de mortalidad relacionada con la enfermedad [43].

1.6.- Tratamiento.

1.6.1.- Objetivos del tratamiento.

Una vez establecido el diagnóstico y la clasificación se debe llevar a cabo un correcto tratamiento cuyos objetivos son el control local de la enfermedad y la mejora de la supervivencia, todo ello con la conservación del órgano y de la mayor función visual posible y con el menor número de complicaciones y efectos adversos.

Según recientes estudios [44], el tratamiento debe realizarse tan pronto como sea posible con la esperanza de prolongar la vida del paciente e independientemente del tamaño del tumor. El retraso del tratamiento por no detectar o diagnosticar a tiempo la lesión puede resultar fatal para algunos pacientes. Además, el diagnóstico precoz permitiría, con marcadores clínicos, histopatológicos y citogenéticos, mejorar la identificación de los pacientes con mayor riesgo de metástasis facilitando las terapias dirigidas y tratamientos adyuvantes sistémicos precoces [45,46]. A ello hay que añadir, el relevante distrés mental presente en los pacientes entre el diagnóstico del melanoma de úvea y el comienzo del tratamiento [47].

1.6.2.- Tipos de Tratamiento.

Aunque clásicamente el tratamiento más utilizado para erradicar la enfermedad ha sido la enucleación, desde hace años se han abierto paso múltiples alternativas terapéuticas más conservadoras.

La observación es una opción en tumores pequeños e inactivos porque evita la morbilidad de los tratamientos con pérdida de la agudeza visual, por la dificultad de establecer un diagnóstico definitivo entre nevus y melanoma pequeño [48], y porque estudios previos demuestran la baja mortalidad específica de estos tumores (1% a los 5 años y 4 % a los 8 años) [49]. Se recomienda cuando los melanomas son pequeños y no se documentan signos de actividad [50].

La resección puede ser a través de la esclera (transescleral) o mediante vitrectomía (endoresección). La primera técnica es compleja y debe mantener la integridad de la esclera donde no puede descartarse la presencia de células tumorales. La endoresección ha demostrado una buena efectividad, similar a los tratamientos con ^{125}I , para algunas localizaciones [51].

La termoterapia transpupilar consiste en proporcionar calor al tumor. Puede ser combinada con la braquiterapia epiescleral para disminuir la dosis de radiación [52].

El estudio COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) ha sugerido o demostrado que [53]:

- ✓ La observación periódica es una opción para tumores de tamaño pequeño sin signos de crecimiento. En caso de crecimiento deben tratarse, generalmente con una terapia conservadora, como la braquiterapia epiescleral.
- ✓ Los pacientes con tumores de tamaño mediano tratados con braquiterapia muestran supervivencias similares a los tratados con enucleación a los 12 años.
- ✓ La irradiación preoperatoria no mejora la supervivencia de los pacientes con tumores grandes, al menos en los primeros 8 años.

La radioterapia es el tratamiento empleado en este tipo de tumores [27] en más de dos tercios de los casos. Se basa en formas muy específicas (braquiterapia epiescleral, radioterapia con protones o radiocirugía). Estos tratamientos pueden emplearse de manera aislada o asociados a otros tipos de terapéuticas como las resecciones quirúrgicas y diferentes tipos de tratamientos con láser.

Estas modalidades terapéuticas nos permiten el control del tumor y conservar el globo ocular en aproximadamente el 90% de los casos, conservando una función visual útil en más del 50 % de los pacientes [54].

La braquiterapia epiescleral con isótopos radiactivos es uno de los métodos más empleados en la actualidad para el tratamiento de los

melanomas uveales. Empezó a utilizarse en los años 30 con radón [55], empleándose posteriormente diversos isótopos como el cobalto (^{60}Co), el rutenio (^{106}Ru), el iridio (^{192}Ir), el estroncio (^{90}Sr), el paladio (^{103}Pd) y el yodo (^{125}I), siendo en la actualidad el yodo y el rutenio los más utilizados. La técnica se basa en la colocación de una placa cargada con alguno de estos isótopos sellados sobre la proyección escleral externa del tumor. Dicha placa se sutura a la esclera durante el tiempo programado de irradiación, permaneciendo invariable su relación con el tumor aunque la placa se desplace junto con el ojo con sus movimientos. Actualmente se considera que la dosis terapéutica en el ápex tumoral debe ser de 85 Gy siempre y cuando la isodosis de prescripción comprenda completamente a la lesión [8,56].

Debido a la irradiación de tejidos circundantes sanos, esta terapéutica puede tener efectos secundarios como las cataratas, retinopatía y neuropatía por radiación que comprometen de manera reversible o irreversible la función visual del paciente [31,57].

Otra alternativa conservadora para el tratamiento de los melanomas de la úvea es el uso de radiación externa con protones. Se basa en el bombardeo del tumor con protones o núcleos de helio que son acelerados mediante un ciclotrón o sincrotrón. Es un tratamiento menos empleado debido a la escasez de equipos. Los aceleradores de protones tienen un elevadísimo coste de construcción y mantenimiento, causa por la que actualmente su uso está bastante restringido [58,59]. Sus indicaciones son similares a las de la braquiterapia, pudiendo ser usada también en tumores de mayor tamaño, con buenas tasas de control local y de conservación ocular, aunque depende de su localización [60].

La radiocirugía es otra modalidad de tratamiento con radiación. Hoy en día existen distintos sistemas como el gammaknife que consiste en un dispositivo con múltiples fuente de cobalto, ^{60}Co , colocadas en una estructura hemisférica que hace que la emisión de rayos γ converja en el tumor, el ciberknife, que es un acelerador lineal de electrones emisor de fotones colocado en un brazo robótico con múltiples grados de movimiento que permite irradiar el tumor en múltiples planos espaciales que convergen en éste, la tomoterapia, que consiste en un acelerador lineal de electrones emisor

de fotones montado junto con un sistema de tomografía axial computerizada que permite recalcular la dosis suministrada en función de la información que, en tiempo real, se recoge mediante el sistema de tomografía, o la radioterapia estereotáxica, que es un acelerador de electrones emisor de fotones que varía la dosis de radiación suministrada según realiza un movimiento circular con centro en el tumor. No existe experiencia en el tratamiento del melanoma uveal con dispositivos de tomoterapia, y es escasa con el cyberknife [61]. El resultado de la radiocirugía es dependiente de la dosis y del número de fracciones del tratamiento, pero se han visto mayores complicaciones que en los tratamientos con braquiterapia [62].

La enucleación actualmente queda relegada a tumores muy avanzados, para permitir con los nuevos tratamientos, en mayor o menor medida, conservar la función visual en el resto. Fue la técnica empleada en la mayoría de los casos hasta 1970. Actualmente sigue siendo la terapia de elección en casos de ojos ciegos o con dolor y en tumores grandes (> 10 mm) que invaden el nervio óptico o producen glaucomas graves no susceptibles de terapias conservadoras [63].

Los melanomas con extensión extraescleral inicial se tratan con enucleación, ya que terapias más agresivas no han demostrado mejorar el pronóstico. En estos casos se puede valorar la asociación de radioterapia externa previa o posterior a la cirugía [64].

El mayor riesgo de diseminación metastásica para los pacientes con melanoma uveal se encuentra, principal y preferentemente, en el hígado. Para ello se realiza un seguimiento sistémico periódico, incluyendo exploración física y estudio hepático [26].

Una vez diagnosticada la enfermedad a distancia, en el caso de estar localizada sólo en el hígado, se plantea en primer lugar su tratamiento local, ya que el sistémico obtiene pocos resultados. El tratamiento puede ser la resección completa de las metástasis, ablación por radiofrecuencia para lesiones pequeñas y únicas, quimioterapia intraarterial, inmunoembolización, quimioembolización y perfusión arterial, de manera exclusiva o en combinación [65].

Si existe afectación multiorgánica, el tratamiento sistémico está limitado por la escasa efectividad de la quimioterapia [65]. Por este motivo se están ensayando nuevas alternativas basadas en terapias dirigidas. Algunos pacientes se están beneficiando también de terapias basadas en la inmunoterapia. Puede que una combinación de tratamientos tenga efecto en la respuesta y mejore el pronóstico de estos pacientes [66] aunque tienen una importante toxicidad. Los datos preliminares más prometedores son los basados en los inhibidores MEK [67].

1.7.- Factores pronósticos.

Existen una serie de factores con valor pronóstico demostrado para la predicción de aparición de enfermedad sistémica [68]. El conocimiento del pronóstico es una demanda frecuente de los pacientes, debiendo realizarse la información de modo competente, con dominio de las técnicas de comunicación y garantizando la comprensión de la información por el paciente [69].

1.7.1.- Clínicos.

Uno de los factores más importantes es el diámetro mayor de la base, de forma que tumores pequeños (diámetro menor o igual a 10 mm) presentan en el caso de tumores tratados con radioterapia una supervivencia a los 20 años del 78%, mientras que en tumores medianos (diámetro entre 11 y 15 mm y altura entre 3 y 10 mm) es del 55 % y en tumores grandes (diámetro mayor o igual a 15 mm o altura mayor o igual a 10 mm) es del 30 % [70]. En un metanálisis de supervivencia a 5 años se encontraron unas tasas de 84, 68 y 47 % para tumores pequeños, medianos y grandes respectivamente [71].

La altura del tumor se considera también una característica relacionada con el pronóstico, aunque en mucha menor medida que el diámetro [72], pero nos ayuda a establecer una clasificación tumoral adecuada lo que es fundamental para establecer un correcto plan terapéutico y un adecuado pronóstico.

Este factor pronóstico se encuentra en íntima relación con el diámetro tumoral, que se obtendrá ecográficamente y que nos permitirá clasificar al tumor. Todos los trabajos publicados hasta el momento relacionan un mayor tamaño tumoral con un peor pronóstico [73].

La invasión de cuerpo ciliar se considera un factor de riesgo fundamental para la aparición de enfermedad a distancia [5].

Aunque en muchas ocasiones no se manifieste clínicamente, la extensión de la enfermedad fuera del globo ocular es un indicador de progresión y agresividad tumoral que empeora notablemente el pronóstico [74].

Al contrario de lo que se podía esperar, una pérdida superior al 10% de la altura total del tumor cada mes tras el tratamiento supone un empeoramiento significativo de la supervivencia [7]. Relacionada con lo anterior cuanto mayor es la velocidad de crecimiento del tumor peor es el pronóstico [75].

El significado de la localización yuxtapapilar del tumor como factor pronóstico es controvertido. Está unida en un alto porcentaje de casos a la invasión del nervio óptico, lo que conlleva una pérdida de visión y una disminución de las cifras de supervivencia según algunos estudios. Pero en los estudios realizados hasta el momento no se ha encontrado una repercusión en cuanto a la supervivencia en los análisis multivariantes [76].

Los melanomas difusos, aquellos que en lugar de tender a la formación de nódulos por crecimiento vertical, tienden al crecimiento horizontal invadiendo difusamente la úvea, tienen peor pronóstico que el resto, debido en parte a que suelen diagnosticarse tardíamente y a su tendencia a producir extensiones extraesclerales precoces [77].

1.7.2. Factores histopatológicos, citológicos y moleculares.

Se ha demostrado una correlación entre el mayor tamaño del tumor y una peor supervivencia independientemente de la forma de clasificación que

se elija [2]. El pronóstico es peor cuanto mayor sea el tamaño sobre todo en asociación con otros factores como lazos vasculares o diámetros de los nucleolos [4].

El origen o la invasión del cuerpo ciliar es un factor fuertemente relacionado con el pronóstico del paciente [2,77].

La extensión extraescleral puede estar presente aunque no se manifieste clínicamente y descubrirse en el estudio histopatológico una invasión y salida de células tumorales a través de los canales emisarios de la pared escleral, empeorando el pronóstico del paciente [78,79].

La existencia de un patrón de crecimiento difuso hace que el tumor tienda a invadir la esclera y alcanzar tejidos orbitarios precozmente empeorando el pronóstico [78].

Según la clasificación de Callender [80] o su modificación [81] los tipos celulares de los melanomas de úvea se pueden clasificar como fusiformes A, fusiformes B o epitelioides, pudiendo aparecer mezcla de éstas en un tumor. El mayor porcentaje de células epitelioides se relaciona con un peor pronóstico [78].

Respecto a la aparición de patrones vasculares en redes los tumores que presentan, la asociación de 3 o más “loops” vasculares se han asociado con peor pronóstico del paciente [78].

El índice de proliferación se define como el número de figuras mitóticas por cada campo de cuarenta aumentos o porcentaje de núcleos celulares positivos cuando se utilizan marcadores de proliferación. Un índice de proliferación alto se relaciona con un peor pronóstico [75].

La presencia de linfocitos infiltrando el tumor se ha relacionado con un peor pronóstico [82].

El HLA está relacionado con la vigilancia inmunológica tumoral. En el caso del melanoma, se ha demostrado que una baja expresión de éste, al

contrario que en otros tumores, esta unido a un mejor pronóstico tumoral [83].

Se ha observado que la asociación de monosomía en el cromosoma 3 y polisomía en el 8 es uno de los factores con mayor poder de predicción en la supervivencia del paciente, presentando estos pacientes una mortalidad cercana al 80% en los dos primeros años [84,85].

El estudio con microchips del perfil genético de más de 1000 genes, ha conseguido identificar 2 tipos de melanomas en relación con el pronóstico: Clase I, buen pronóstico, clase II mal pronóstico con una diferencia dramática en la supervivencia del 10 % al 50 % [6].

1.7.3. Interrelación entre factores pronósticos.

Cabe destacar que todos los factores pronósticos anteriormente descritos no son independientes entre sí. Por ejemplo, los tumores grandes, tienen más probabilidades de tener elevado porcentaje de células epiteloides, y de presentar una monosomía en el cromosoma 3 y polisomía del 8 y de afectar al cuerpo ciliar [86].

Asimismo, en los pacientes que tienen más edad en el momento del tratamiento, los tumores suelen ser mayores y con mayor diámetro, tienen mayor grado de malignidad histológica, monosomía del cromosoma 3 y por tanto mayor potencial metastático[44]. El tamaño y la extensión del tumor también están relacionados con la predicción histológica y genética.

2.- La braquiterapia epiescleral.

2.1.- La radioterapia.

Aparte de otros usos, las radiaciones ionizantes tienen acreditada su utilidad médica para el diagnóstico, en radiodiagnóstico, medicina nuclear o radioinmunoanálisis, o para la terapia, como radioterapia externa y braquiterapia [87].

La radioterapia trata de destruir tejidos tumorales, normalmente malignos, afectando lo menos posible a los tejidos sanos. Se basa en la distinta respuesta a la radiación por los tejidos normales y los tumorales y aprovecha, entre otras diferencias biológicas, que los tejidos más radiosensibles son menos diferenciados, característica más común en los tejidos tumorales.

La radioterapia supone tanto el tratamiento de la enfermedad sino el tratamiento de la morbilidad inducida por la radiación. Para ello, se necesita un adecuado conocimiento de los efectos biológicos de la radiación tanto en el tumor como en los tejidos sanos [88].

2.1.1.- La Radioterapia externa.

En radioterapia externa los campos inciden en el paciente desde el exterior y atraviesan todo el tejido hasta llegar al volumen de tratamiento, mientras que en braquiterapia las fuentes se colocan en el interior del paciente en contacto con el tumor. La radiación en este caso no atraviesa tejidos sanos aunque sí puede afectarlos. Con la braquiterapia se pretende lograr radiar el tejido tumoral, preservando todo lo que se pueda el tejido situado alrededor.

2.1.2.- La braquiterapia.

Una característica de las fuentes de braquiterapia que hace posible este objetivo es que la dosis decrece muy rápidamente con la distancia. Este efecto

también es un inconveniente para la dosimetría de las fuentes pues también significa un alto gradiente de dosis con la distancia. La braquiterapia tiene dos ventajas fundamentales [89] como son el posicionamiento de la fuente en contacto con el tumor lo que permite una buena distribución de dosis y unos tiempos de tratamiento cortos para contener la repoblación celular en el tumor.

Por su forma de aplicación la braquiterapia se puede clasificar en:

- ✓ Intracavitaria, aprovechando cavidades naturales del organismo, como en el tratamiento de los tumores ginecológicos,
- ✓ Intersticial, en el que las fuentes van colocadas en aplicadores insertados en el tumor, como en el caso de los tumores de mama,
- ✓ Intraluminal, colocando los aplicadores en luces como los bronquios o las arterias,
- ✓ De contacto, en el que las fuentes se colocan directamente en contacto con el tumor, como en algunos tumores cutáneos o en braquiterapia epiescleral y
- ✓ Metabólica, donde las fuentes se introducen en el organismo de forma sistémica por vía venosa o por vía oral, acompañada de sustancias que tienen una incorporación preferente en determinados órganos.

Según el equipamiento empleado en el implante la braquiterapia se puede clasificar como:

- ✓ Braquiterapia manual, donde las fuentes las coloca el oncólogo radioterápico o el cirujano directamente en el volumen de tratamiento,
- ✓ De carga diferida automática, mediante una unidad de tratamiento especial,
- ✓ De carga diferida manual, donde las fuentes se colocan manualmente en los aplicadores colocados previamente en el quirófano.

Una de las indicaciones de la braquiterapia de contacto es el tratamiento de lesiones en localizaciones oculares y concretamente epiesclerales.

La braquiterapia epiescleral es una técnica de braquiterapia de contacto, manual y, como se verá, de baja tasa de dosis.

2.2.- Indicaciones de la braquiterapia epiescleral.

2.2.1.- Tumores malignos.

Los tumores malignos para los que puede estar indicada la braquiterapia epiescleral son el melanoma de úvea, el retinoblastoma y las metástasis coroideas.

Como hemos visto anteriormente, la braquiterapia epiescleral es la técnica conservadora más extendida y accesible en unidades de oncología ocular para el melanoma de úvea. Está indicada en tumores pequeños que crecen o medianos (con una tasa de control tumoral mayor del 90% y de conservación del globo ocular mayor del 85% [90,91]).

El retinoblastoma es el tumor primario maligno intraocular más frecuente de la infancia. Su incidencia es de 1/15000-20000 nacidos vivos variando según diferentes países. La media de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 18 meses. Existe una forma hereditaria y otra esporádica y aproximadamente el 30% de los casos son bilaterales y multicéntricos. Es uno de los pocos cánceres que se ha demostrado que se transmite genéticamente. Los tratamientos en la mayoría de los casos actualmente incluyen quimioterapia reductora complementada con tratamientos locales como crioterapia, termoterapia, fotocoagulación y braquiterapia epiescleral[8].

Las metástasis coroideas son los tumores intraoculares más frecuentes. Pueden ser bilaterales y multicéntricas y generalmente aparecen asociadas a la diseminación sistémica del tumor primario. Cuando son únicas y sintomáticas y el primario está controlado, pueden ser tratadas con

braquiterapia presentando esta forma de aplicación algunas ventajas sobre la radioterapia externa ya que el tratamiento se suministra en menos tiempo y de forma más localizada [92].

2.2.2.- Indicaciones en procesos benignos.

La principal indicación en procesos benignos de la braquiterapia epiescleral es el tratamiento de los hemangiomas circunscritos de coroides, que son hamartomas vasculares poco frecuentes de localización posterior. Normalmente, cursan de forma asintomática hasta la tercera o cuarta década pudiendo provocar una disminución en la agudeza visual o una alteración del campo visual por desprendimiento seroso de retina con o sin afectación macular [93]. No se suelen tratar si permanecen asintomáticos. Si presentan síntomas, los tratamientos posibles incluyen la fotocoagulación con láser, la termoterapia transpupilar y la terapia fotodinámica. Otras alternativas terapéuticas, cuando fallan las anteriores o no se pueden realizar, son la braquiterapia epiescleral, diatermia, crioterapia o radioterapia externa [94,95].

Otras indicaciones benignas de la braquiterapia epiescleral, son o han sido la degeneración macular asociada a la edad [96], el pterigium [97], o las trabeculectomías [98], además de un buen número de patologías de la córnea como las causadas por queratitis [99].

2.3.- El tratamiento del melanoma uveal con braquiterapia epiescleral.

2.3.1.- Características del tratamiento.

La braquiterapia se administra habitualmente, en forma de aplicadores cargados con isótopos radiactivos. Este tratamiento es el que tiene una mayor disponibilidad y con él se han demostrado resultados de supervivencia equivalentes a la terapia con partículas en un estudio aleatorizado comparando tratamiento con iones y con braquiterapia empleando ¹²⁵I [31]. Es una alternativa a la enucleación [31,100] y permite administrar una dosis más alta al tumor salvaguardando los órganos de riesgo de forma más efectiva que

con radioterapia externa [101]. Al nivel celular se observa necrosis, fibrosis, inflamación y formación de células balón [102]. A nivel molecular, algunos autores han sugerido que este tratamiento causa, a menudo, un incremento de la expresión del gen p53 que puede persistir meses después del tratamiento [103]. Los tamaños típicos de los tumores oculares los hacen buenos candidatos para ser tratados con braquiterapia sobre todo para tumores de hasta 8 mm de altura [101].

En un primer momento del tratamiento del melanoma de úvea y del retinoblastoma con braquiterapia el volumen blanco fue solo el tumor [104]. En la actualidad además del GTV, gross tumor value o tumor clínicamente visible, se añade un margen alrededor de la base y la esclera subyacente para definir el CTV, clinical tumor value o volumen con posible enfermedad subclínica [105].

2.3.2.- Indicaciones del tratamiento.

Los pacientes subsidiarios de tratamiento con braquiterapia epiescleral [8,106] son los de tamaño entre 2,5 y 8 mm de altura y menores y entre 10 y 16 mm de diámetro mayor de la base. Asimismo pueden ser candidatos pacientes con tumores grandes, de altura mayor de 8 mm y base con algún diámetro mayor de 16 mm, en los que estará comprometido el resultado de conservación de la visión, lo que será un factor a tener en cuenta en la decisión final. Igualmente el resultado de conservación de la visión será pobre y el control local menor cuando la localización sea peripapilar, cerca de la inserción del nervio óptico en la retina. No está indicado el tratamiento con braquiterapia cuando existe una gran extensión extraescleral, aunque en ocasiones se tratan con braquiterapia si no superan lo 3 mm de espesor [107], o en tumores con forma de anillo o que comprometan más de la mitad del cuerpo ciliar. En general los resultados de conservación de la visión serán mejores cuanto mayor sea la distancia del aplicador a los órganos de riesgo del tumor y cuanto menor sea el tamaño del tumor [31,106].

Según la clasificación TNM esto se correspondería a:

- ✓ T₁N₀M₀, menores de 3 mm de altura y 10 de diámetro, si se observa crecimiento

- ✓ T₂N₀M₀
- ✓ T₃N₀M₀
- ✓ T₄N₀M₀, en ocasiones

Y según la clasificación COMS:

- ✓ Pequeños con crecimiento demostrado o signos de actividad
- ✓ Medianos
- ✓ Grandes en ocasiones

2.3.3.- Prescripción de dosis.

Los criterios de prescripción de dosis tienen en cuenta el punto de prescripción, el método y las aproximaciones asumidas en la dosimetría. Por ejemplo el grupo COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), recomienda una dosis de 85 Gy en el ápex, o punto más profundo respecto a la retina, del tumor debiendo la isodosis de 85 Gy atravesar el punto de prescripción y abarcar el tumor completamente y con una tasa de dosis, definida inicialmente del estudio entre, 0.43 y 1.05 Gy/h, aunque posteriormente se consideró preferible entre 0.60 y 1.05 Gy/. Esto se corresponde con un implante de 3 a 7 días de duración. En cualquier caso cada institución debe decidir la tasa de dosis que es más factible emplear y evaluar cada caso de manera individual para verificar la dosis y tasa de dosis apropiadas [31] e inspeccionar sus criterios de prescripción a la luz de las sucesivas revisiones efectuadas en la dosimetría de los conjuntos fuentes-aplicadores empleados.

Otros autores empleando placas de ¹⁰⁶Ru administran 120 Gy en el ápex limitando la dosis en la base o zona más superficial respecto a la retina a 1000 Gy [108].

Tras revisar [109] la dosimetría del grupo COMS al tener en cuenta todas las características de las fuentes de ¹²⁵I y de los aplicadores y a la vista de la escasa correlación entre los efectos secundarios encontrados y los valores predichos por la dosimetría, se ha encontrado que después de las correcciones los valores de dosis son menores en los órganos de riesgo que los predichos en la dosimetría del protocolo COMS. Respecto a la dosis en el ápex

en algún estudio [110] no se han encontrado diferencias en el control local ni en la aparición de metástasis en un amplio abanico de dosis, de 65 a 85 Gy, pero sí que se observa un incremento significativo en efectos secundarios en los pacientes tratados en el cuartil superior de dosis. Algunos autores sugieren dosis aún menores hasta 63 Gy sin pérdida de control local y supervivencia análoga a la de los estudios del COMS y mejor preservación de la función visual [111].

2.4.- Planificación y cálculo.

2.4.1.- Recomendaciones.

La planificación del tratamiento y el cálculo de la distribución de dosis se realizan a la luz de las recomendaciones nacionales e internacionales. El llamado protocolo español de dosimetría recoge a su vez lo indicado en otros documentos adaptándolo a la realidad de nuestro país [112]. Otros documentos, recogen todo lo necesario para realizar los tratamientos desde el punto de vista de la Radiofísica y la planificación [113]. Las recomendaciones internacionales para la prescripción [8], proporcionan la descripción completa de los aplicadores más empleados en la actualidad como ayuda al cálculo de la dosis en los centros en los que se realizan tratamientos con braquiterapia epiescleral [114] o intentan unificar los datos en los informes de los tratamientos para que sea más sencilla la comparación de resultados [105].

Como hemos comentado, en algunas recomendaciones internacionales se dan márgenes de tratamiento de forma que se expande el GTV a CTV dejando 2 mm alrededor del GTV. Algunos autores [115], teniendo en cuenta los medios de imagen más modernos sostienen que estos márgenes deben ser ampliados para tener en cuenta que esos nuevos medios de imagen permiten una mejor delineación de la extensión del GTV. Los estudios celulares e histopatológicos que identifican mejor las características microscópicas de posible invasión en el tejido sano adyacente al tumor, aconsejan realizar una adecuada expansión del GTV al CTV. También sugieren permitir un margen de prescripción más allá del ápex del tumor haciendo una expansión de CTV a PTV, (planning target volume o volumen de planificación) y hacer un análisis

físico, óptico y experimental de los errores de posicionamiento inherentes a la transiluminación.

2.4.2.- Fuentes y aplicadores.

Los aplicadores para braquiterapia epiescleral pueden englobarse en dos categorías generales dependiendo de la vida media del isótopo empleado. Si es de vida media larga, como el ^{60}Co o ^{106}Ru , el isótopo está embebido permanentemente en el aplicador. Si es de vida media corta, como el ^{103}Pd , el ^{131}Cs o sobre todo el ^{125}I , las fuentes se pueden colocar cada vez que sea necesario en el aplicador [116]. Atendiendo a otra clasificación pueden considerarse aplicadores en los que no es posible modificar la distribución del isótopo, ^{106}Ru y ^{60}Co ó ^{90}Sr , y otros en los que se puede optimizar la colocación de las fuentes, ^{125}I , ^{103}Pd ó ^{192}Ir .

Dentro de los aplicadores con distribución uniforme los primeros que se utilizaron fueron los de ^{60}Co y aunque aún se utilizan, los más empleados en la actualidad son los de ^{106}Ru y ^{90}Sr .

En los aplicadores de ^{106}Ru , el isótopo está encapsulado dentro de una hoja de plata pura con varias formas y tamaños [117]. El suministrador proporciona un certificado de calibración trazable al NIST, (National Institute of Standards and Technology) o al PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt), que son los laboratorios primarios de calibración de fuentes de braquiterapia norteamericano y alemán respectivamente. La calibración se hace a partir de detectores de centelleo [118]. Los aplicadores son cóncavo-convexos de forma completamente circular o modificada con una escotadura para aplicaciones en lesiones cerca del nervio óptico ó cerca de la cornea, oscilando los diámetros entre 12 y 20 mm. Las actividades nominales dependen del diámetro de los aplicadores y van de 7,4 MBq a 18,9 MBq

El ^{106}Ru , se transforma en ^{106}Rh con un periodo de semidesintegración de 368,2 días. El ^{106}Rh decae con un periodo de semidesintegración de 2,2 horas en ^{109}Pd . El ^{106}Rh emite partículas β con energía máxima 3,54 MeV [105].

Otro tipo de aplicadores, más antiguos pero todavía en uso para algunos tipos de lesiones son los de ^{90}Sr [119], que es un emisor β . Como en el caso anterior, el isótopo está rodeado por plata u oro. El encapsulamiento absorbe virtualmente toda la radiación de 0,54 MeV emitido por el ^{90}Sr y además actúa como barrera protectora. El ^{90}Sr está en equilibrio con el ^{90}Y que emite 2,27 MeV y es esta radiación la que es empleada terapéuticamente. El ^{90}Sr tiene un periodo de semidesintegración de 29,12 años y el ^{90}Y , de 64,1 horas [105].

Se ha propuesto que el ^{90}Sr sea substituido por ^{32}P , menos peligroso, por su menor vida media y de obtención más sencilla [120].

En los aplicadores con distribución optimizable, el isótopo más empleado en este tipo de aplicadores sigue siendo el ^{125}I , con los mismos tipos de fuentes que en los implantes de próstata pero con una tasa de kerma de referencia en aire, TKRA significativamente mayor, de hasta 10 veces más hasta alrededor de 7-8 $\mu\text{Gym}^2\text{h}^{-1}$. También se emplean en la actualidad ^{103}Pd y ^{131}Cs .

Por lo que se refiere a los aplicadores con distribución de radionucleido personalizable, los más empleados en la actualidad son los que adoptó como propios el grupo COMS que consisten en una placa circular pura o escotada, cóncavo-convexa, de aleación de oro, con diámetros de 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 22 mm y un inserto de silicona, que mantiene en una posición fija a las fuentes de ^{125}I , ^{103}Pd ó ^{131}I , en la concavidad de la placa [116]. Estos aplicadores se fabrican por la técnica de la cera perdida y los insertos de silicona incluyen una plantilla embebida en la superficie cóncava del aplicador que es usada como alojamiento para las fuentes radiactivas [100]. El oro se eligió por ser biológicamente inerte y por presentar ventajas desde el punto de vista de la atenuación de la radiación

Los aplicadores ROPES son otro tipo de aplicadores comerciales para las semillas de ^{125}I . Emplean plástico acrílico para soporte de las fuentes y en la placa acero inoxidable de uso médico como blindaje [121].

El tercer grupo de aplicadores comerciales con carga personalizable, Eye Physics, permite colocar las fuentes más cerca de la esclera, ya que no tienen inserto portafuentes [122]. Al tener los alojamientos grabados en el propio aplicador se efectúa un efecto de colimación con lo que también se consigue una distribución de dosis homogénea. Los estudios realizados indican que con estos aplicadores se consigue una menor irradiación de los órganos críticos [123].

Otros usuarios prefieren diseñar sus propios aplicadores [124], porque en ocasiones, un aplicador redondo no es la mejor opción para tumores localizados cerca del nervio óptico o de la cornea o para tumores con formas alargadas, pudiendo ser más adecuadas otras con escotaduras o formas. Por ello se emplean placas hechas a medida del tumor, de forma ovalada, redonda, arriñonada o convenientemente escotada. Suelen ser menos voluminosas que las COMS y se deslizan de forma más fácil en la superficie ocular. Además, permiten una mejor optimización de la dosis. También son útiles para melanomas anteriores o de iris [125] o incluso para lesiones alrededor de la cornea [126].

2.4.3.- Planificación.

La planificación de la braquiterapia epiescleral es un proceso cuyo objetivo es generar una dosimetría aceptable [31]. Los principales pasos de la planificación incluyen transferir la información del tumor al sistema de planificación, adoptar criterios de prescripción de dosis y tasa de dosis, seleccionar el aplicador, las fuentes y en su caso el isótopo, la preplanificación, la dosimetría definitiva y la documentación de las dosis en el tumor y en los órganos de riesgo. Finalmente se obtendrá, de la forma más precisa posible, la distribución de dosis en las proximidades del aplicador, de modo que podrá correlacionarse con las posibles complicaciones del tratamiento [116].

Con los aplicadores de ^{60}Co empleados extensamente hasta el advenimiento de los aplicadores de ^{125}I , existían tablas, basadas en relaciones empíricas entre las dimensiones basales y la altura del tumor [127,128], para elegir el aplicador adecuado en función de la profundidad de tratamiento y la

duración deseada. En la actualidad y ya para los aplicadores de ¹²⁵I, existen varias referencias que buscan una aproximación al problema de la dosimetría clínica mediante aplicaciones realizadas en las propias unidades de oncología ocular [129–131], a veces ligadas a algoritmos de asignación automática de posicionamiento de las fuentes para conseguir la distribución y tasa de dosis deseada [132].

Otros centros intentan adaptar sus planificadores de braquiterapia prostática [133], o un sistema de planificación de braquiterapia general [134], aprovechando que las fuentes ocupan posiciones fijas y construyendo plantillas (templates). Tienen el inconveniente de su complicación para obtener una buena estimación de la dosis en los órganos de riesgo pero pueden ser útiles como cálculo independiente. En ocasiones, se emplean tablas de doble entrada para calcular la duración del tratamiento en función de la altura del tumor o encargar fuentes de una determinada intensidad en función de la duración requerida, la altura del tumor o la tasa de dosis deseada [135].

En este mismo sentido, en la actualidad se siguen desarrollando estos métodos, pero teniendo en cuenta los parámetros dosimétricos consensuados en el Tg-43 y sus actualizaciones [136,137] y teniendo en cuenta el cálculo con heterogeneidades y su validación mediante Monte Carlo [138].

El sistema de planificación híbrido basado en el TG-43 fue desarrollado como una aproximación empleando un sistema de planificación convencional, para incluir distribuciones de dosis basadas en Monte Carlo e incluir heterogeneidades por los materiales empleados [139]. Cada aplicador COMS se modeló como una fuente virtual y se calculó la función de anisotropía 2D y la función radial de dosis. Estos parámetros son después adaptados a un sistema de planificación y cálculo de braquiterapia de uso general.

En la actualidad existen planificadores de tratamientos específicos para braquiterapia episcleral que tienen en cuenta las medidas reales del ojo, las distancias y la posición relativa de los órganos de riesgo y la posición de las fuentes en los aplicadores disponibles [116,140]. Estos planificadores han sido objeto de verificación independiente mediante medidas con semiconductor en un maniquí de agua [141] tanto para medidas con una sola fuente como para

situaciones de configuraciones más reales con varias fuentes y tanto en el eje de la placa como fuera de él, teniendo en cuenta la función de anisotropía de la fuente y los cambios en sensibilidad angular del detector. También se ha verificado mediante cálculos de Monte Carlo las heterogeneidades introducidas por el inserto de silicona y la placa de la aleación de oro [142]. Para los aplicadores ROPES, se han empleado también películas radiocrómicas [143].

Para caracterizar el aplicador estos planificadores parten de que digitalizar las fuentes puede ser un proceso muy laborioso y finalmente impreciso, lo que solucionan justificando que las fuentes van a ocupar posiciones fijas dentro del aplicador con lo que basta con obtener las coordenadas de las fuentes dentro de la placa. Posteriormente se obtiene una completa modelización del aplicador, que luego se tiene en cuenta para calcular la dosis alrededor del mismo, aunque en ocasiones con limitaciones, como ocurre en la zona de penumbra [116].

La incidencia de complicaciones en estos tratamientos hace necesaria la realización de una optimización en la dosimetría [101], cuya finalidad es reducir la incidencia y severidad de los efectos secundarios sin pérdida del control tumoral. Los cuatro factores que se pueden tener en cuenta para lograr este propósito son la distancia a los órganos de riesgo, la intensidad de la fuente, la función de anisotropía y el efecto del aplicador [101,144]. La distancia es un factor importante debido a ley del inverso del cuadrado de la distancia. Otra solución es mezclar fuentes de distintas intensidades, colocando las fuentes de menor intensidad en las proximidades de órganos de riesgo, donde se busca la reducción de la dosis. Para tener en cuenta la anisotropía se pueden colocar las fuentes de forma que sus extremos apunten hacia dichos órganos, puesto que la mayor parte de la dosis que se suministra al tumor proviene de la radiación emitida perpendicularmente al eje principal de las fuentes. Por último, la placa del aplicador puede proteger algunas regiones donde interese disminuir la dosis. Todas estas estrategias hacen que sea necesaria una planificación tridimensional del tratamiento [106]. La disponibilidad de otros radioisótopos y su posible utilización conjunta permite un paso más en las estrategias de optimización [145–147].

La tasa de dosis se calcula, con datos obtenidos, fundamentalmente, del TG-43 y sus actualizaciones [136,137] mediante la expresión 1 [116]:

$$D = S \cdot A_0 \cdot I(r) \cdot g(r) \cdot f(\theta) \cdot B(r) \cdot T(r) \quad (1)$$

Donde D: es la tasa de dosis en el punto en el que se calcula

S: Constante de tasa de dosis

A₀: Intensidad de la fuente al inicio del tratamiento

I(r): Inverso del cuadrado de la distancia

g(r): Función de atenuación y dispersión

f(θ, r): Función de anisotropía

B(r): Función de corrección por la presencia del aplicador

T(r): Función de atenuación por el inserto de silicona

siendo verificada por un cálculo independiente mediante una hoja de cálculo.

2.5.- Descripción del procedimiento.

Para la colocación quirúrgica de aplicador se realiza una disección de la conjuntiva perilímbica en los cuadrantes necesarios, se capturan los músculos rectos que limitan el cuadrante donde se encuentra el tumor y se expone el área de la esclera subyacente al mismo. En este momento se transilumina el globo ocular con una fuente de luz fría transpupilar, lo que evidencia la sombra del tumor y permite su delimitación y marcado. Seguidamente se sitúa la placa localizadora sobre la marca y una vez que se comprueba con una nueva transiluminación la colocación correcta de la placa, que está centrada y deja un borde libre de al menos 1 mm, se coloca el aplicador de tratamiento anudando los mismos puntos de fijación que la placa localizadora. La inserción finaliza con el cierre de la conjuntiva y la colocación de un apósito sobre el ojo.

Después del tratamiento se realiza la desinserción, también en el quirófano, restaurando en lo posible la anatomía previa.

2.6.- Protección radiológica.

Como en toda técnica en la que se emplean radiaciones ionizantes se debe realizar una estimación de las dosis recibidas por los distintos profesionales implicados en su realización, sobre todo en las manos [148,149]. La técnica no plantea demasiados problemas de protección radiológica, dadas las características de las fuentes y las intensidades empleadas [113]. Con el empleo de determinados aplicadores, puede ser necesaria la limitación de intervenciones con el fin de no sobrepasar los límites de dosis individuales, sobre todo en los dedos [150]. En todo caso, la exposición para las personas que atienden al enfermo dependerá de la posición del tumor. Por ejemplo, si la posición es medial, será considerablemente mayor que en posición lateral, debido a la menor atenuación del tejido facial [151]. Para blindar parte de la radiación durante el tratamiento, aparte del blindaje natural anatómico, se han utilizado parches plomados o gafas plomadas que permiten una mejor visión al paciente al ser transparentes y conservar la visión binocular [152]. El efecto de estos dispositivos es más evidente a poca distancia del paciente. Es decir, es una mejor protección, para la dosis en contacto que a cierta distancia [153].

Cuando pueda existir alguna duda sobre la integridad de alguna fuente por su manipulación, se puede realizar una prueba de fugas sobre la misma [154].

Comparado con otras formas de presentación de las fuentes, el empleo de semillas de ^{125}I tiene el inconveniente de la posibilidad –remota- de que alguna fuente pueda quedar camuflada en la instrumentación o que pueda quedar en el enfermo después de la retirada del aplicador [155], siendo necesario tener un procedimiento de inventario, mejor implementado con un programa de monitorización para limitar la probabilidad de pérdida de fuentes. Las técnicas de monitorización incluyen inspección visual, medida de la radiación ambiental con detectores de sensibilidad adecuada y en algunos casos técnicas radiográficas.

2.7.- Respuesta del melanoma uveal al tratamiento con braquiterapia.

2.7.1.- Factores que influyen en resultado del tratamiento.

El resultado del tratamiento conservador en el melanoma de úvea posterior, depende de diversos factores con distinto grado de importancia. El primero de ellos es el diámetro mayor de la base, es decir, la medida mayor de la superficie de retina ocupada por el tumor. También lo son la altura del tumor y la mayor distancia de la base a la papila, aunque sea menos clara su significancia estadística al hacer estudios multivariantes con otros factores. La extensión por delante del ecuador y, sobre todo, la afectación del cuerpo ciliar, así como la edad del paciente, la extensión extraescleral, el sexo masculino y algunas formas de crecimiento también están relacionados con el pronóstico.

2.7.2.- Formas de respuesta.

Se han clasificado los tumores en tres categorías según su comportamiento después del tratamiento [156]. El primero y más común es el que muestra una regresión progresiva después del tratamiento, incluyendo en esta categoría también algunos tumores pequeños que permanecen estacionarios hasta que desaparecen después de muchos meses. El segundo grupo en frecuencia lo forman los tumores que no tienen respuesta y cuyo pronóstico es incierto. El tercer y último grupo en frecuencia lo forman aquellos tumores cuya altura aumenta progresivamente después del tratamiento hasta que en la mitad de ellos se produce la metástasis a distancia.

2.7.3. La regresión tumoral y el pronóstico.

La regresión rápida y marcada del tumor después de la braquiterapia es un factor independiente de mal pronóstico. La velocidad de regresión en los primeros 3 meses después del tratamiento es un indicador de la aparición de metástasis que comprometan la supervivencia [7]. Esta regresión rápida

parece estar asociada también a un mecanismo de inflamación aguda de la lesión y uveítis [157].

Se ha observado que la velocidad de regresión en las fases iniciales tras el tratamiento es mayor cuando la altura del tumor es mayor y que después tiene un comportamiento similar independientemente de dicha altura [158]. En algunos estudios se ha comprobado que los tumores que van a metastatizar son aquellos que disminuyen con más rapidez en las fases iniciales tras el tratamiento conservador. El efecto de la radiación ionizante sobre las células tumorales está relacionado con la radiosensibilidad intrínseca de las células como lo está su velocidad de crecimiento. Las células más proliferativas son más sensibles a la irradiación que las no proliferativas y la radiorespuesta rápida indicaría un tumor con celularidad más indiferenciada [159]. Sin embargo el patrón de regresión tumoral después de la radioterapia es complejo porque depende de muchos factores, como la radiosensibilidad de las células tumorales y su cinética de muerte celular, la capacidad del tumor de eliminar las células muertas, el estroma tumoral, y la reacción del huésped contra el tumor residual. Por estos motivos la asociación entre regresión tumoral y metástasis puede variar con el tipo de tumor y no estar relacionada con la aparición de metástasis.

Se ha apuntado que la regresión de los tumores no acaba nunca en una cicatriz plana y depigmentada [160], lo que mantiene la preocupación sobre si el tumor residual permanece activo, ya que se desconoce si se le ha infringido suficiente daño para convertirlo definitivamente en inviable e incapaz de metastatizar. Tampoco se conoce el tiempo que está regresando ni si está clínicamente silente ni si mantiene su capacidad de diseminación. Sí se conoce que la regresión del tumor es mayor para los más altos y más lenta para los más pequeños [158].

2.7.4.-Respuesta a la braquiterapia y expresión genética.

Se ha observado que la monosomía o disomía del cromosoma 3 puede tener influencia en la respuesta al tratamiento con braquiterapia. Así [161], una mayor disminución de la altura del tumor con monosomía 3 después de la braquiterapia es consistente con lo observado en otros tumores en los que la

patología es más agresiva. Se ha demostrado también que se asocia con una mayor respuesta inicial a la radioterapia. Los melanomas de úvea con monosomía 3 son generalmente mayores en el momento del diagnóstico que los que tienen disomía 3 y tienen una disminución significativamente mayor en tamaño después de la braquiterapia. Otros autores [162] no han encontrado relación entre la velocidad de regresión inicial de la lesión con la expresión de dicho cromosoma, con lo que según sus hallazgos la velocidad de regresión en los 6 meses siguientes a la braquiterapia no sirve para predecir la supervivencia. Sin embargo en otros estudios con un tiempo de seguimiento más largo, entre 12 y 15 meses, y con pacientes tratados con termoterapia transpupilar añadida a la braquiterapia sí se ha encontrado relación entre la monosomía 3 y la velocidad de regresión del tumor [163].

Los perfiles de expresión genética han revelado dos tipos de melanomas de úvea posterior que predicen con precisión el pronóstico [164], los tumores de clase 1 no suelen metastatizar mientras que los de clase 2 probablemente lo hagan y causen la muerte. La determinación de las características citogenéticas específicas de estos tumores puede proporcionar un pronóstico clínicamente útil en relación con el tratamiento local con braquiterapia, aunque en recientes estudios no se ha podido relacionar la velocidad de regresión del tumor después de braquiterapia con ^{125}I con la clase de expresión genética de las células tumorales [165,166]. El problema surge cuando aún no se han encontrado marcadores clínicos definitivos que diferencien los dos tipos de tumores [167], ni en cuanto a localización del tumor, ni en características de las angiografías con fluoresceína ni en características de las ecografías. El espesor tumoral y la edad del paciente en el momento del diagnóstico son estadísticamente diferentes entre la clase 1 y clase 2, pero existe una gran variabilidad de estos parámetros clínicos como para mantener que estas características puedan indicar que el tumor pertenece a una clase específica.

2.8.- Resultados de la braquiterapia en el melanoma de úvea posterior.

Aunque existan muy pocos trabajos que den forma matemática a la regresión de la función visual tras la braquiterapia sí que se ha evaluado la velocidad de regresión de la agudeza visual. Por ejemplo, el estudio del COMS [168] observa una pérdida de visión de 2 ó 3 líneas de Snellen al año. Otros estudios con ^{106}Ru [10], observan entre 1,7 y 4,6 líneas en función del rango de la tasa de dosis que se haya empleado.

La braquiterapia epiescleral es un tratamiento no exento de efectos secundarios. La pérdida de visión en el estudio COMS [57] fue de 43 % por debajo de 0,1 a los tres años del tratamiento. La mayoría de los trabajos encuentran tasas de conservación visual similares.

En cuanto a la regresión del tumor, tampoco hay muchos trabajos que comparen rangos de tasas de dosis [10]. De los pocos trabajos que hay se señala que la forma del decaimiento es exponencial y diferente según la tasa de dosis empleada.

En cuanto al control local de la enfermedad los trabajos coinciden en encontrar una tasa de control local del 90-95 % a 5 años [90,91,169]. Algunos autores encuentran un control local similar disminuyendo la dosis y con menos efectos secundarios [110].

Por lo que se refiere a la conservación del órgano visual se encuentran valores alrededor entre el 85 y 90 %, siendo la causa principal de enucleación la recurrencia del tumor y después los efectos secundarios [91,170].

Para el control sistémico de la enfermedad se encuentran valores en las referencias alrededor del 90-95 % a 5 años [110,171]. Sin embargo, también se coincide en señalar cómo la metástasis puede aparecer bastante tiempo después de realizado el tratamiento con braquiterapia [172].

Para terminar, por lo que se refiere a la preservación de la supervivencia, el COMS encuentra 90 y 82 % a 5 y 10 años para tumores medianos por todas las causas [173]. En cuanto a la supervivencia específica se encuentran tasas alrededor del 90-95 % a 5 años, pudiendo disminuir mucho a los 10 años como efecto de la aparición tardía de metástasis como se ha señalado antes [174].

3.- La tasa de dosis.

3.1.- El efecto biológico de la braquiterapia.

3.1.1.- Factores que afectan al efecto biológico de la braquiterapia.

El efecto biológico de la radioterapia depende de varios factores: la distribución de la dosis, el volumen tratado, la tasa de dosis, el fraccionamiento y la duración del tratamiento. Estos diversos factores, sin embargo, tienen diferente importancia en el resultado de la radioterapia externa o de la braquiterapia [175].

En braquiterapia, la dosis se prescribe para una isodosis que rodea un pequeño volumen blanco, pero en contraste con la radioterapia externa la distribución de la dosis es muy heterogénea. Es mínima a cierta distancia de la fuente radiactiva, pero en sus proximidades entrega mucha mayor dosis y tasa de dosis. Por consiguiente, la dosis media administrada al volumen es siempre mayor que la dosis prescrita en la periferia del implante.

Otra característica distintiva de la braquiterapia es que las dosis dentro de un implante son mayores que los niveles de dosis de tolerancia aceptados para radioterapia externa. Sin embargo, son bien tolerados por la relación volumen-efecto (volúmenes muy pequeños pueden tolerar dosis muy elevadas).

Por último, pero no menos importante, los factores de dosis difieren ampliamente entre radioterapia externa y braquiterapia. En radioterapia externa, la dosis total se administra durante varias semanas en pequeñas fracciones diarias de unos pocos minutos, permitiendo la reparación casi completa de los tejidos sanos entre las exposiciones. En braquiterapia, la dosis se administra de forma continua, y los tratamientos tienden a ser cortos, entre varias horas y varios días.

3.1.2.- Clasificación de la braquiterapia con la duración del tratamiento.

Según la duración del tratamiento se distinguen varias categorías de administración de la braquiterapia [176]: implantes temporales o removibles e implantes permanentes.

En los implantes temporales la tasa de dosis puede ser baja, media, alta o pulsada. En la baja tasa de Dosis (LDR) se administra una tasa de dosis entre 0,4 y 2 Gy / h. En la práctica clínica, generalmente entre 0,3 y 1 Gy / h. En la tasa de dosis media (MDR) se administran entre 2 Gy / h y 12 Gy / h. En alta tasa de dosis (HDR) se entrega la dosis a 12 Gy / h o más. Aprovechando la tecnología HDR se define la tasa de dosis pulsada (PDR), que proporciona la dosis en un gran número de pequeñas fracciones con intervalos cortos, permitiendo sólo la reparación incompleta a fin de lograr un efecto radiobiológico similar a la baja tasa de dosis durante el mismo tiempo de tratamiento, típicamente unos pocos días. Finalmente, los implantes permanentes entregan una dosis total alta a una tasa de dosis muy baja, a lo largo de varios meses.

3.1.3.- Efectos de la tasa de dosis en braquiterapia.

Respecto a la reparación, para exposiciones breves, la fracción de supervivencia S de una población celular disminuye con el aumento de la dosis D . Se ha modelado matemáticamente como la suma de dos tipos de lesiones:

- ✓ lesiones letales (no reparables), con una fracción de supervivencia $S = \exp(-\alpha D)$,
- ✓ Lesiones subletales, no letales y potencialmente reparables, aunque su acumulación puede causar la muerte celular, con una fracción de supervivencia $S = (-\beta D^2)$.

La relación α/β es la dosis ($D=\alpha/\beta$) en la que la contribución de los dos factores a la fracción de supervivencia es igual, $\alpha D = \beta D^2$. Una mayor relación α/β corresponde a pequeña capacidad de reparación y una menor relación α/β a una gran capacidad de reparación.

En baja tasa de dosis (LDR), la reparación tiene lugar durante la exposición y depende del factor de tiempo. En LDR el proceso de reparación es más rápido, puede ser detectado ya después de 15 a 30 minutos y se completa aproximadamente 6 horas después de iniciar la exposición. Es el factor más significativo que altera el efecto de la irradiación entre 1 Gy/min y 0,3 Gy/h. La reparación celular sigue una cinética específica que se aproxima a una función exponencial con el tiempo y puede ser descrita por su valor medio $T^{1/2}$, la media de tiempo para la reparación (tiempo durante el que se repara la mitad del daño en el ADN).

La redistribución es un proceso más lento que la reparación. Puede ser el proceso más importante por debajo de 1 Gy/min. La redistribución llevaría a una sincronización del ciclo celular en G2 y M (bloqueo G2) y en consecuencia aumenta la radiosensibilidad. Por tanto una disminución de la tasa de dosis (o un aumento en la duración del tratamiento) puede conducir a un aumento de la muerte celular. Sin embargo, aunque existe cierta evidencia experimental de este proceso, su papel en aplicaciones clínicas no se ha apreciado hasta ahora.

La repoblación desempeña una función importante en las primeras reacciones y en la destrucción de células tumorales. La proliferación tiene poco efecto en los tumores para los tiempos de tratamiento más cortos de 3-4 semanas. Después de este tiempo, se observa en tumores de crecimiento rápido.

La repoblación celular es el proceso más lento y cobra importancia sólo en aplicaciones que duren más de unas pocas semanas, es decir, en los implantes permanentes.

Por lo que se refiere a la reoxigenación, tras una gran irradiación de dosis única, las células mejor oxigenadas mueren, y las células hipóxicas sobreviven. Debido a que las células aeróbicas han desaparecido, la distancia entre vasos capilares y las células hipóxicas disminuye. Esto permite que el oxígeno llegue a células hipóxicas, que se oxigenen y se vuelvan más sensibles a la radiación. El proceso tarda entre horas y semanas.

Es un proceso relativamente lento y podría ser una desventaja en baja tasa de dosis. La duración total del tratamiento no suele superar unos pocos días, y la reoxigenación debida a la eliminación de las células bien oxigenadas y la reducción del tumor no ocurre hasta el final del tratamiento. Sin embargo, probablemente están implicados otros mecanismos, como es la recirculación a través de vasos cerrados. Un aumento temporal en el flujo sanguíneo podría conducir a reoxigenación aguda de las células hipóxicas.

Incluida por algunos autores [177], la variación en susceptibilidad a la radiación o radiosensibilidad puede explicar parcialmente la heterogeneidad clínica entre tipos de tumores. Cualquier aumento en la muerte de células indiferenciadas puede mejorar significativamente los resultados clínicos.

3.2.- Definición de tasa de dosis.

La tasa de dosis absorbida es la relación entre la dosis absorbida de radiación en el tumor y los órganos de riesgo y la unidad de tiempo y representa un factor importante para el efecto radiobiológico del tratamiento.

Por la duración, el tratamiento con braquiterapia epiescleral entra dentro de la categoría de "baja tasa de dosis". Como hemos comentado, el volumen recibe una tasa de dosis absorbida entre 0,4 y 2,0 Gy/h, aunque lo más frecuente es que se administren entre 0,3 y 1,0 Gy/h. Con esta tasa de dosis absorbida la radiación se administra durante varios días hasta completar la dosis prescrita.

En la actualidad se suelen emplear los parámetros de prescripción del grupo COMS. La dosis de prescripción es de 85 Gy en el ápex del tumor con una tasa de dosis absorbida en dicho punto de 0,60 a 1,05 Gy/h, asumiendo las condiciones dosimétricas y de construcción del aplicador del mencionado estudio [31].

3.3.- Efectos de la tasa de dosis.

3.3.1.- Estudios *in vitro*.

Los datos procedentes de los estudios *in vitro* han de manejarse con precaución para extrapolarlos a la práctica clínica [178]. Sin embargo los estudios *in vitro* han mostrado resultados compatibles con los de la radiosensibilidad tumoral en vivo. En general las líneas celulares con bajo α/β se afectan menos por la tasa de dosis y dan lugar a peores controles tumorales. Sin embargo un régimen con mayor tasa de dosis puede dar lugar a mayor toxicidad en los tejidos oculares normales.

La tasa de dosis influye menos en la supervivencia de las líneas celulares con mayor coeficiente α/β . En estos tumores puede ser viable una menor tasa de dosis para proteger los tejidos sanos [178].

Otros factores pueden ser mecanismos ocultos para el amplio rango de radiosensibilidad observado en los melanomas de úvea. Estos factores pueden ser la apoptosis, las disrupciones en el ciclo tumoral o la combinación de ambos factores. La mayor capacidad de reparación del daño subletal del ADN después de la radiación puede verse reflejada en un incremento de la radiorresistencia. En baja tasa de dosis (LDR), la supervivencia celular está determinada por el componente α , es decir, la radiosensibilidad intrínseca, debido a la reparación de daños subletales en el ADN durante los tiempos de exposición largos y, por tanto, con ausencia del componente β [178].

El efecto de la tasa de dosis observado para la radiación ionizante también ha sido descrito para otras radiaciones como los UVA en los que está ligado a los mecanismos de estrés oxidativo [179]. También se ha visto influencia en los mecanismos de reparación de las variaciones en la tasa de fluencia en la terapia fotodinámica [180]. Por tanto la tasa de dosis debe ser incluida al evaluar los efectos biológicos de estas radiaciones.

3.3.2.- Estudios con animales.

Se ha comprobado en estudios con animales que efectivamente una alta tasa de dosis tiene un mayor efecto en la regresión de la altura del tumor, pero que también son más pronunciados los efectos secundarios causados por el tratamiento [181]. En otro estudio experimental, se compararon tres tasas de dosis y la que más efecto tuvo fue la intermedia, que tenía mejores efectos en cuanto a la reoxigenación y ciclo celular, con menos repoblación que la tasa más baja [182].

3.3.3.- Efectos en localizaciones no oculares.

En estudios prospectivos y retrospectivos se ha sugerido que al aumentar la tasa de dosis se incrementa, tanto el control local de la enfermedad [183] como los efectos adversos en los órganos de riesgo [184].

Los efectos de la tasa de dosis absorbida en el control local, para tratamientos con braquiterapia de baja tasa de dosis, han sido objeto de controversia durante varias décadas. Inicialmente [185] se propuso que la dosis absorbida total debía ser corregida por el tiempo total de tratamiento. En posteriores estudios clínicos se ha visto que la dosis absorbida total puede ser mantenida cuando la tasa de dosis se multiplica por 2 ó 3 sin requerir alterar la prescripción [186].

En otros estudios sobre localizaciones ginecológicas [184], no se han encontrado diferencias en el control de la enfermedad por variaciones de la tasa de dosis en braquiterapia LDR pero sí que se han encontrado diferencias de morbilidad a favor de las tasas bajas. Por ejemplo, al cambiar de una tasa de 54 cGy/h a 131 cGy/h se han encontrado incrementos del 12 % de complicaciones gastrointestinales y 7 % de complicaciones urinarias [187]. Otros estudios sí que han encontrado diferencias en supervivencia y control pélvico cuando se prolonga el tiempo de tratamiento lo que puede deberse a la repoblación de células tumorales supervivientes [183]. Sin embargo, con braquiterapia no se produce este efecto de la prolongación del tratamiento [188]. También hay evidencias en sentido contrario, es decir, menor control

local con tasas de dosis altas, aunque sin diferencias en la supervivencia específica por el tumor de cérvix uterino [189].

En braquiterapia de baja tasa en sobreimpresiones de mama, se han obtenido resultados contradictorios. Por una parte, se ha encontrado mejor control local a favor de las tasas de dosis superiores a 60 cGy/h [190] y por otra no se han encontrado diferencias entre 30 y 100 cGy/h [191].

Para una serie de pacientes con tumores de lengua y suelo de boca tratados con baja tasa de dosis se ha evidenciado que la corrección de dosis en función de la tasa de dosis puede llevar a un descenso en el control local sin beneficio en la tolerancia de la mucosa o los huesos entre 30 y 90 cGy/h. Sin embargo, la tolerancia en los tejidos sanos era mejor en los tratamientos con los límites inferiores de este rango [190].

3.4.- Efectos de la tasa de dosis en la braquiterapia epiescleral.

3.4.1.- Efectos en el control local y en la morbilidad.

En general, se acepta que existe un efecto diferencial de la tasa de dosis absorbida en el rango entre 0,3 y 1,0 Gy/h para los órganos de respuesta tardía a la radiación, no para el control tumoral. Disminuyendo la tasa de dosis absorbida se aumenta la optimización terapéutica a base de reducir la frecuencia y gravedad de los efectos adversos tardíos. También se acepta que la interpretación radiobiológica de los datos clínicos debe tener en cuenta tanto la dosis recibida por el volumen de tratamiento y los órganos de riesgo como la tasa de dosis administrada.

No hay muchos trabajos que estudien la relación de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción con el seguimiento de los pacientes. Se ha publicado [7,10], con hallazgos contradictorios, la relación entre la tasa de dosis y la aparición de metástasis y supervivencia de los pacientes. Se ha encontrado, por ejemplo, que una mayor tasa de dosis implica menos riesgo de diseminación metastática pero que también implica más efectos adversos y

una mayor pérdida de agudeza visual [10]. Otros trabajos no han encontrado diferencia en cuanto a la conservación del globo ocular [170], o el control local de la enfermedad [192]. La mayor rapidez de disminución de altura está relacionada con una mayor radiosensibilidad que a su vez está relacionada con un peor pronóstico [7,193].

Por lo que se refiere a la morbilidad del tratamiento, el impacto de la tasa de dosis ha sido menos estudiado que el de la dosis absorbida. Los estudios han mostrado que mayores tasa de dosis llevan a mayores efectos secundarios, aunque no se han dado para braquiterapia, valores de tolerancia claros. Además puede haber factores no incluidos en los estudios que contribuyan significativamente al deterioro de la agudeza visual después del tratamiento. A pesar de todos estos datos, se sugiere [11] que la baja tasa de dosis, además del mismo control local, conlleva menor pérdida de función visual. En algún estudio sólo se ha mostrado relación entre la tasa de dosis en el ápex del tumor y la neuropatía óptica [194].

Otros autores [195] no han encontrado significación estadística entre el control local y tratamientos entre 5 y 7 días. Sí que suponen que la dosis biológicamente efectiva aumentará al aumentar la tasa de dosis, es decir al reducir la duración del tratamiento. Incluso con variaciones de tasa de dosis grandes, de 12,5 a 108 cGy/h, no han demostrado correlación con el control local [196]. Por el contrario, también se ha encontrado relación entre la tasa de dosis en el ápex y la generación de cataratas y la tasa de dosis en la base del tumor y la aparición de retinopatía [197]. El estudio COMS no ha encontrado relación significativa entre la evolución de la agudeza visual y la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en los primeros tres años [57].

Se ha encontrado relación entre la pérdida de visión y la tasa de dosis en el cristalino o el nervio óptico, dolor crónico y malestar en el ojo afecto y la tasa de dosis en el ápex, sobre todo a partir de 100 cGy/h, y en la esclera, pero también que reducirla en el ápex supone mayor riesgo de metástasis a distancia y muerte relacionada con la enfermedad [174].

Es importante notar que los parámetros del tratamiento en braquiterapia son variables interdependientes. Estos parámetros son la dosis y la tasa de dosis en el ápex del tumor y en el volumen tumoral y el tiempo total de tratamiento. Así, para tumores mayores la tasa de dosis en la base del tumor puede ser 2 ó 3 veces la de tumores menores si mantenemos la dosis en el ápex y el tiempo total de tratamiento. El impacto de la tasa de dosis es difícilmente caracterizable *in vivo*. La tasa de dosis de importancia en radioterapia está entre 10 cGy/h y 500 cGy/h, y entre estos límites está el rango que se emplea en el tratamiento del melanoma de úvea [198].

Se ha visto una elevación de la presión intraocular, subsecuente a una lisis aguda del tumor cuando se han aplicado, probablemente de forma errónea, tasas de dosis superiores a las habituales, hasta 289 cG/h [199]. No se ha visto asociación de la tasa de dosis con la producción de exudados lipídicos en desprendimiento de retina exudativo [200].

En cuanto a la enucleación, las tasas de dosis en el ápex o en la superficie de la esclera no han demostrado ser estadísticamente significativas en un análisis multivariante [201].

3.4.2. La tasa de dosis y el desarrollo de metástasis.

Respecto al desarrollo de metástasis se ha observado que para tumores pequeños el pronóstico es mejor a bajas tasas de dosis [202]. Se supone que los tumores mayores ya han desarrollado metástasis antes del tratamiento. Se puede interpretar el resultado como un indicativo de la reoxigenación de células tumorales hipóxicas, que son tres veces menos sensibles a la irradiación y al prologar el tiempo de tratamiento por la baja tasa de dosis da lugar a una mejor oxigenación. La redistribución en el ciclo celular es responsable del llamado efecto inverso de la tasa de dosis, por el que en contra de lo que cabría esperar en algunos casos el efecto aumenta al aumentar la tasa de dosis [9]. Además la reparación puede aumentar a bajas tasas de dosis con lo que los efectos se pueden balancear.

3.4.3.- Tratamiento con altas tasas de dosis.

La introducción de nuevos isótopos como el ^{131}Cs que suministran mayor tasa de dosis que el ^{125}I abre nuevas posibilidades [56]. Esta mayor tasa de dosis puede resultar en un mejor control local de tumores agresivos con alto coeficiente α/β como el cáncer microcítico de pulmón y tumores de cabeza y cuello recurrentes. También se han observado ventajas en el tratamiento de las oligometástasis pulmonares de sarcomas de partes blandas [203].

La tasa de dosis alta puede tener ventajas como reducir el tiempo de tratamiento y por tanto la irradiación del personal que atiende al paciente, aunque por las energías de los isótopos empleados no parece que esta ventaja tenga mucha relevancia [170] sí lo es que al disminuir el tiempo de tratamiento la irritación ocular es menor.

Al comparar teóricamente la duración del tratamiento y la elección del isótopo se han encontrado mejores resultados para lesiones pequeñas o medias o posteriores al ecuador con tiempos de tratamiento más cortos -con mayor tasa de dosis-, así como ventajas radiobiológicas del ^{103}Pd sobre el ^{125}I y el ^{131}Cs [147].

Cuando se han empleado fuentes de ^{125}I de una mayor TKRa, con lo que se ha conseguido una mayor tasa de dosis y tratamiento más corto, se ha observado mayor control local pero con un aumento de la morbilidad ocular significativa [204].

Aunque ya no se fabrican comercialmente, los tratamientos con aplicadores de ^{90}Sr de alta tasa de dosis proporcionan resultados muy satisfactorios con una disminución muy rápida de la altura del tumor en los primeros 6 meses, buenas cifras de supervivencia y pocos efectos secundarios debido a la energía empleada. La alta tasa de dosis administrada por el ^{90}Sr excluye la reparación durante el tratamiento, circunstancia que no ocurre con fuentes de menor tasa, como el ^{106}Ru y el ^{125}I , que permiten la reparación del ADN dañado [205]. Por último, por la larga vida media del isótopo, se puede emplear varios años el aplicador de ^{90}Sr con lo que el coste del tratamiento se reduce considerablemente [206].

En resumen, la braquiterapia episcleral es un tratamiento conservador para el melanoma de la úvea. Se administra colocando un aplicador, con carga fija de radionucleido, ^{106}Ru , ó conformada a la lesión, ^{125}I , con fuentes radiactivas. La duración del tratamiento varía entre 72 horas (3 días) y 168 horas (7 días) en la mayoría de los casos, y depende de las características del tumor (altura, diámetro de la base) y de las fuentes radiactivas disponibles en el momento de la colocación del aplicador. La tasa de dosis empleada se mantiene dentro de unos límites recomendados. Como se ha comentado también, esta tasa de dosis puede tener influencia en el control tumoral, modulando la velocidad de decrecimiento del tumor. También puede tener influencia en el desarrollo de efectos secundarios al tratamiento.

Hipótesis

Para el melanoma de úvea posterior tratado con braquiterapia epiescleral con ^{125}I puede existir una correlación entre la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción y la velocidad de regresión de la altura del tumor, influyendo en el control de la enfermedad después del tratamiento así como en la función visual y la supervivencia.

Objetivos

1.- Objetivo principal.

Estudiar la influencia de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en los resultados del tratamiento de la braquiterapia epiescleral en pacientes diagnosticados de melanoma de úvea tanto respecto del control local y sistémico de la enfermedad como de la aparición de efectos adversos.

2.- Objetivos secundarios.

2.1.- Analizar la cohorte de pacientes diagnosticados de melanoma uveal y tratados con braquiterapia epiescleral con ^{125}I en la unidad de tumores intraoculares del adulto.

2.2.- Diseñar la clasificación de los tratamientos realizados según la tasa de dosis empleada.

2.3.- Analizar la cohorte de pacientes, separados por cada rango de tasa de dosis.

2.4.- Analizar la influencia de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en la evolución y conservación de la función visual.

2.5.- Estudiar la importancia de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en el cambio de la altura del tumor y el control local de la enfermedad.

2.6.- Investigar la repercusión de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en la preservación del órgano visual.

2.7.- Examinar la relación de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en el control sistémico de la enfermedad.

2.8.- Establecer la repercusión de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en la supervivencia específica por melanoma de úvea posterior.

Metodología

1.- Diseño del estudio.

Es un estudio de cohortes histórico.

2.- Pacientes.

Los pacientes estudiados fueron tratados con braquiterapia epiescleral con ¹²⁵I tras ser diagnosticados de melanoma de coroides y/o cuerpo ciliar en la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud por Resolución de diciembre de 2008) desde octubre de 1997 hasta junio de 2015.

El diagnóstico de melanoma de úvea se realizó atendiendo a las características oftalmoscópicas y ecográficas [35]:

- i.- Características oftalmoscópicas: masa coroidea melanótica o amelanótica que puede asociar la presencia de pigmento naranja (lipofucsina) en su superficie, con o sin desprendimiento de retina exudativo o fluido subretiniano.
- ii.- Características ecográficas
 - a.- ángulo kappa (pico en el vector A seguido de una caída progresiva de la reflectividad),
 - b.- vacío ecogénico central,
 - c.- excavación coroidea y
 - d.- sombra posterior.

En todos los casos se realizaron técnicas de imagen como TAC o RM orbitaria para la valoración la extensión extraocular, y TAC o ecografía abdominal, junto con un perfil hepático sanguíneo, para la evaluación de la extensión sistémica.

3.- Criterios de inclusión.

Pacientes diagnosticados de melanoma de coroides y cuerpo ciliar, tratados con braquiterapia epiescleral con ¹²⁵I en la Unidad de Tumores

Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y con un seguimiento mínimo de tres meses. Los pacientes cumplieron un consentimiento informado adaptado al procedimiento (anexo 1). Este consentimiento está en consonancia con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE de 15 de noviembre de 2002) y la Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica. (BOE de 4 de julio de 2007), así como con la Ley 8/2003 de 8 de abril sobre derechos y deberes de las personas en relación con la salud en Castilla y León (BOCYL de 14 de abril de 2003 y BOE, de 30 de abril de 2003).

4.- Criterios de exclusión.

- 1.- Pacientes que presentaron tumores originados en el iris.
- 2.- Pacientes con seguimiento menor de 3 meses.
- 3.- Pacientes tratados con ^{106}Ru .
- 4.- Pacientes tratados además con termoterapia transpupilar o cirugía.
- 5.- Pacientes sin datos dosimétricos o tratados en otro centro.

5.- Variables a evaluar.

5.1.- Principales.

i.- Tasa de dosis de tratamiento en el punto de prescripción. Siguiendo las recomendaciones nacionales e internacionales, el ápex ha sido en todos los tratamientos el punto de prescripción teniendo en cuenta que la línea de isodosis de prescripción debe contener al tumor completamente [8,113].

- ii.- Regresión tumoral
- iii.- Evolución de la función visual
- iv.- Conservación de la función visual
- v.- Control local de la enfermedad
- vi.- Conservación del globo ocular

- vii.- Control sistémico de la enfermedad
- viii.- Supervivencia global
- ix.- Supervivencia específica.

5.2.- Secundarias.

5.2.1 Variables cuantitativas.

- i.- Edad
- ii.- Altura del tumor
- iii.- Diámetro máximo de la base
- iv.- Actividad del implante
- v.- Número de fuentes empleadas
- vi.- Duración del tratamiento
- vii.- Dosis absorbida en el punto de prescripción
- viii.- Tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción.

5.2.2.- Variables cualitativas.

- i.- Sexo
- ii.- Lateralidad
- iii.- Color del iris
- iv.- Localización
- v.- Longitud
- vi.- Latitud
- vii.- Localización del borde anterior
- viii.- Forma del tumor
- ix.- Afectación yuxtapapilar
- x.- Tamaño según clasificación COMS
- xi.- Tamaño según clasificación TNM
- xii.- Tipo de aplicador
- xiii.- Forma del aplicador.

5.2.3.- Variables de regresión inicial.

Además se definen 3 variables para evaluar la regresión inicial en la altura del tumor:

i.- Delta3, definida como la relación de la altura del tumor a los 3 meses de la braquiterapia y la altura antes de la braquiterapia,

ii.- Delta 6, definida como la relación de la altura del tumor a los 6 meses de la braquiterapia y la altura antes de la braquiterapia, y

iii.- Delta 12, definida como la relación de la altura del tumor a los 12 meses de la braquiterapia y la altura antes de la braquiterapia.

6. Recogida de los datos.

Los datos demográficos y clínicos de la primera exploración, el tratamiento y el seguimiento de todos los pacientes se recogieron en un formulario diseñado específicamente que puede verse en el anexo 2.

7.- El proceso de la braquiterapia epiescleral.

7.1.- Indicaciones.

Las indicaciones para el tratamiento de melanoma uveal con braquiterapia epiescleral empleados son:

- 1.- Tumores con clasificación COMS de medianos.
- 2.- Tumores pequeños con signo de actividad.
- 3.- Tumores grandes en ojo único o elección del paciente.

Tras el diagnóstico y la indicación de braquiterapia se realiza el procedimiento que consta de los siguientes pasos.

7.2.- Adquisición de datos del paciente.

Por medios oftalmológicos se recogen datos mediante ecografía de la base del tumor en sus dos diámetros principales y la altura máxima. También se recogen datos mediante fotografía de fondo de ojo de los diámetros de la base y de la localización, así como la distancia a los órganos de riesgo principales que son el nervio óptico y la mácula.

Igualmente se realiza una resonancia magnética para descartar una posible extensión extraocular y completar los datos recogidos por los otros medios. Se realiza un esquema del diagrama retinal con el tamaño y la posición de la lesión. Todos estos datos son recopilados por el oncólogo radioterapeuta que determina la prescripción de dosis, el punto de prescripción y los límites de dosis en los órganos de riesgo. La recogida de datos se reproduce en el anexo 3.

7.3.- Aseguramiento de la calidad.

Paralelamente a este proceso se realiza por parte o bajo supervisión directa del radiofísico hospitalario la verificación de la intensidad de las fuentes radiactivas mediante un conjunto cámara de pozo, electrómetro e inserto, CPEI, con calibración trazables a un laboratorio secundario, siguiendo las recomendaciones nacionales e internacionales [112,207]. No se aplica la inferencia estadística sino que se verifican todas y cada una de las fuentes recibidas.

Las fuentes empleadas en los pacientes han sido las 6711 comercializadas por Amersham [208,209] y las I25.S16 por Bebig [137,210]. Los aplicadores insertados han sido los tipos Ropes [211,212] y COMS [213,214]. Para el aseguramiento de la calidad se ha empleado un conjunto con la cámara de pozo HDR 1000 Plus con el inserto correspondiente y el electrómetro Max 4000, ambos de Standard Imaging [215].

7.4.- Dosimetría clínica.

Una vez realizadas todas estas acciones y con todos los dato recogidos el radiofísico hospitalario realiza la dosimetría clínica mediante un sistema de planificación adaptado a la braquiterapia epiescleral [116], contrastada con un método independiente de cálculo de la tasa de dosis y la duración del tratamiento con una hoja de cálculo Excel y empleando los parámetros del TG-43 y sus actualizaciones [136,137]. En esta dosimetría se estima la dosis en la lesión y en los órganos de riesgo. Una vez realizada y en sesión clínica con presencia de todos los especialistas indicados se decide qué preplanning es el

más adecuado. Se emite un informe dosimétrico con los parámetros más relevantes de la planificación (anexo 4).

7.5.- Configuración del aplicador.

Antes del implante se procede, con la configuración decidida en la sesión clínica, a colocar las fuentes en el aplicador. La colocación de las fuentes en el inserto de silicona es confirmada visualmente. Durante la preparación del aplicador y para minimizar la exposición se siguen estrategias basadas en el tiempo, la distancia y el blindaje. Dada la baja energía de los fotones asociados a las fuentes empleadas el empleo de gafas plomadas permite manejar las fuentes y minimizar la exposición corporal. Los detectores de radiación calibrados están disponibles para localizar fuentes en el caso de pérdida temporal y monitorizar el proceso completo.

El aplicador con las fuentes es transportado en un contenedor blindado hasta el quirófano que lleva marcado tanto instrucciones de seguridad como el nombre del paciente.

7.6.- Inserción.

Para la colocación quirúrgica de aplicador se realiza una disección de la conjuntiva perilímbica en los cuadrantes necesarios, se capturan los músculos rectos que limitan el cuadrante donde se encuentra el tumor expone el área de la esclera subyacente al mismo y este momento con una fuente de luz fría se transilumina el globo delimitando la sombra del tumor que se marca para delimitarlo. Una vez marcado se procede a la colocación de la placa localizadora y una vez que se comprueba con una nueva transiluminación que la colocación de la placa es correcta, que está centrada y deja un borde libre de al menos 1 mm, se inserta el aplicador de tratamiento anudando los puntos de fijación y recubriéndolo con la conjuntiva.

Tras la colocación del aplicador se procede a medir la tasa de dosis en contacto alrededor de la cabeza del paciente y en 4 puntos establecidos a la altura del ojo afecto que son lateral derecho, lateral izquierdo, craneal y

anterior. Una vez ocluido el ojo con un apósito se procede a colocar unas gafas plomadas. Se vuelven a tomar las medidas que serán las referencias para las orientaciones a los acompañantes del paciente y las personas que se encargan de su cuidado (anexo 5).

7.7.- Desinserción.

Después del tratamiento se realiza la desinserción, también en el quirófano, y tras la inspección visual del aplicador se vuelve a monitorizar al paciente para confirmar que todas las fuentes han sido retiradas.

8.- Seguimientos.

Una vez diagnosticado el paciente y tratado en función de los hallazgos obtenidos, se le realizaron las siguientes revisiones:

8.1.- Periodicidad del seguimiento.

- i.- Durante el primer año:
 - a.- Un mes
 - b.- Tres meses
 - c.- Seis meses
 - d.- Doce meses.
- ii.- Los primeros cinco años de forma semestral.
- iii.- A partir del quinto año de forma anual.

8.2.- Datos recogidos.

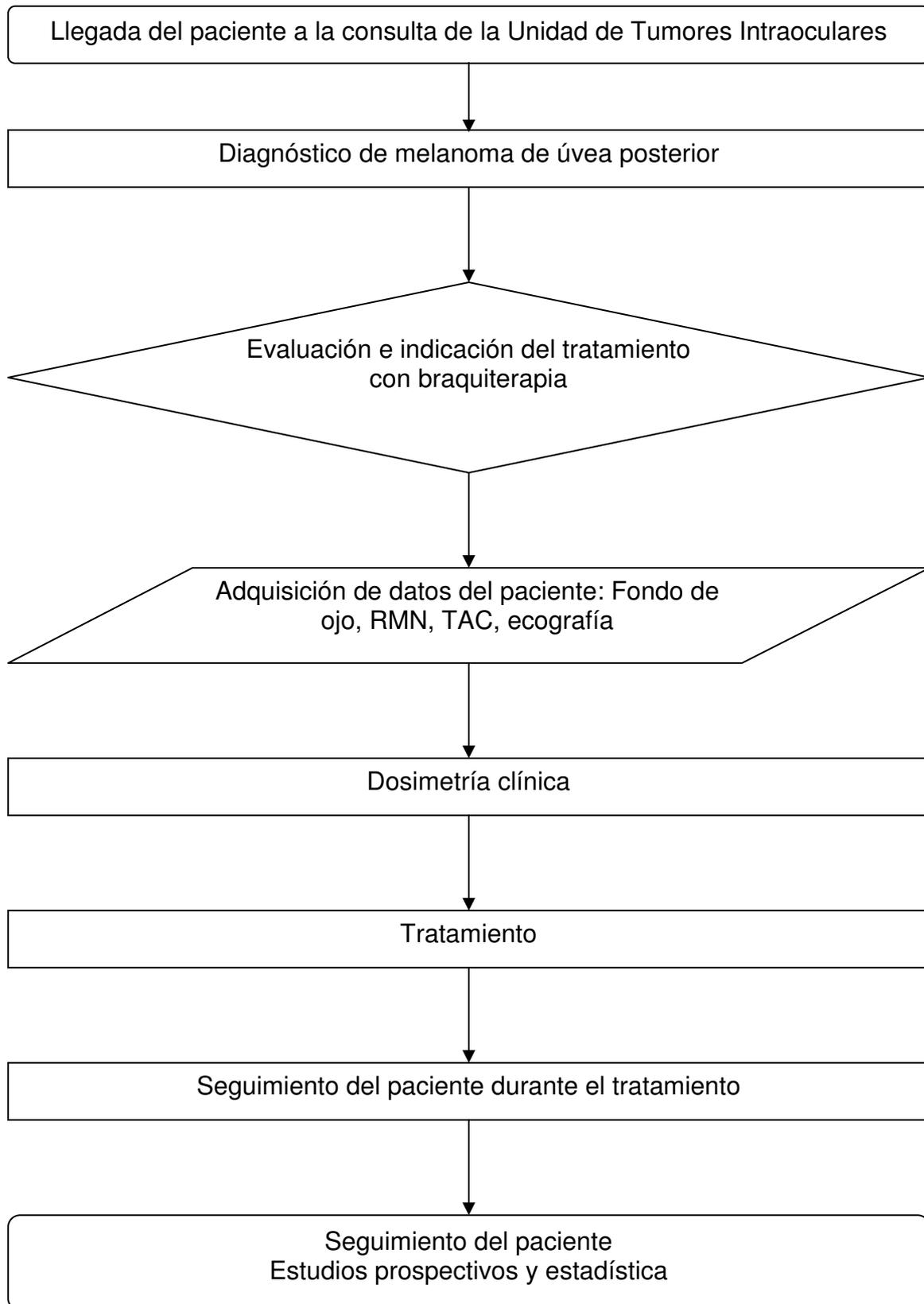
En las visitas de revisión los datos de la exploración se codificaron en un cuestionario diseñado al efecto que se reproduce en el anexo 6. Las pruebas de extensión se realizan de forma anual a lo largo del seguimiento.

9.- Aseguramiento de la calidad del procedimiento.

9.1.- Diagrama de flujo del proceso de la braquiterapia epiescleral.

Se muestra a continuación el diagrama de flujo del proceso de la braquiterapia epiescleral (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de la braquiterapia epiescleral



9.2.- Vía clínica de la braquiterapia epiescleral.

El anterior diagrama de flujo da lugar a la vía clínica del tratamiento (tabla 6):

Tabla 6: Vía clínica del tratamiento con braquiterapia epiescleral			
Fase	Cronología	Procedimiento	Especialista
Indicación del tratamiento	1	Diagnóstico	Oftalmólogo
		Evaluación clínica	Oncólogo Radioterápico
		Indicación del tratamiento	Oncólogo Radioterápico
Dosimetría	2	Obtención de datos	Radiólogo Oftalmólogo
		Definición de órganos de riesgo y volumen blanco	Oncólogo Radioterápico
		Dosimetría clínica	Radiofisico
Tratamiento	3	Montaje de placa y fuentes	TERT Radiofisico
		Implante en el paciente	Oftalmólogo Anestesiólogo
		Seguimiento del paciente durante el tratamiento	Oncólogo Radioterápico Oftalmólogo Radiofisico
		Desinserción del implante	Oftalmólogo Anestesiólogo
Seguimiento	4	Seguimiento del paciente	Oftalmólogo Oncólogo Radioterápico
		Estudios prospectivos y estadística	Oftalmólogo Oncólogo Radioterápico Radiólogo Radiofisico

10.- Otras consideraciones.

10.1.- Metodología de la recogida de datos.

El encargado de recoger los datos en los cuestionarios fue un oftalmólogo (adjunto, residente o alumno master bajo supervisión) perteneciente a la Unidad de Tumores Intraoculares. Una vez completado el cuestionario, se codificó en una base de datos diseñada en Microsoft® Acces® previo consentimiento informado del paciente. Esta base de datos está diseñada específicamente para el registro y evaluación de datos de la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, es custodiada por la Unidad de Investigación y cumple de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (B.O.E. de 14 de diciembre de 1999).

10.2.- Pérdida de seguimiento.

Se consideró pérdida de seguimiento cuando el paciente dejó de acudir a consulta de revisión más de un año.

11. Tratamiento de los datos y análisis estadístico.

11.1.- Análisis descriptivo de la muestra.

11.1.1. Variables cualitativas.

Para el estudio de las variables cualitativas se utilizaron:

- i.- Moda
- ii.- Frecuencia
- iii.- Distribución de frecuencias
- iv.- Histogramas.

11.1.2.- Variables cuantitativas.

Para el estudio de las variables cuantitativas se utilizaron:

- i.- Media o mediana
- ii.- Desviación típica
- iii.- Mínimo
- iv.- Máximo
- v.- Amplitud
- vi.- Varianza
- vii.- Percentiles
- viii.- Histogramas.

11.2.- División de la tasa de dosis en rangos.

Se dividen los tratamientos según las tasas de dosis absorbida en la isodosis de prescripción en dos grupos. Una vez analizada la distribución de tasas de dosis se elegirá la mediana de la misma los que nos garantizará aproximadamente el mismo número de pacientes en los dos rangos de tasas de dosis.

11.3.- Análisis de la cohorte según la tasa de dosis.

- i.- Descripción de los rangos de tasas de dosis.
- ii.- Comparación de las características de base de las variables cuantitativas
 - a.- t de Student para pruebas independientes [216].
 - b.- Análisis de varianza de una cola [217].
 - c.- Prueba U de Mann-Whitney [218].
- iii.- Comparación de las características de base de las variables cualitativas.
 - a.- Chi-cuadrado de Pearson [219]
 - b.- Prueba binomial [220]

Se ha investigado la normalidad de las distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov [221].

11.4.- Evolución y conservación de la función visual.

11.4.1.- Estudio temporal dinámico de la función visual.

Para realizar el estudio de la evolución temporal de la función visual se procedió a realizar la correspondencia entre la escala decimal en la que estaban los datos a una escala lineal, la escala V.A.S, Visual Aquity Scale [222]. Se calculó la relación para cada seguimiento entre la función visual en dicho seguimiento y la función visual antes de la braquiterapia. Se excluyó del análisis a los pacientes con mala función visual antes de la braquiterapia, inferior a 0,1. Se asumió que los pacientes enucleados tenían una visión pobre antes de la enucleación. Así se obtuvo una serie temporal mes a mes con la media de las funciones visuales correspondientes a cada mes de seguimiento después de la braquiterapia.

No se espera que la serie temporal así obtenida tenga componente estacionario ni cíclico por lo que se redujo la influencia de la componente aleatoria mediante el método de las medias móviles de bajo nivel para no perder información y descubrir así la componente de la tendencia secular de la serie [223].

Después se procedió a ajustar la serie así obtenida a los 5 y 10 años mediante las funciones que visualmente más se adaptaban, mediante el método de mínimos cuadrados [224]. Para disminuir el efecto de las fluctuaciones aleatorias y para evitar la autocorrelación de los datos se obtuvo mediante agregación trimestral otra serie de datos mediante la media de los datos de los conjuntos de tres meses. Estos datos son los que se emplearon para realizar los siguientes tipos de ajustes [7]:

- i.- Polinómicas, incluidas funciones lineales (regresión lineal)
- ii.- Hiperbólicas
- iii.- Exponenciales
- iv.- Combinación de exponenciales y lineales.

El procedimiento se repitió para los pacientes separados por tasas de dosis, separados por tamaños COMS y tasas de dosis y separados por tamaños TNM y tasas de dosis. Las diferencias entre series de distintas tasas

se compararon con la prueba U de Mann-Whitney. Las comparaciones de más de dos muestras, las correspondientes a las categorías de las clasificaciones COMS o TNM, se realizaron con los test de Tukey [225] o de Dunn [226]. Si alguno de los ajustes no cumplió con alguno de los supuestos para los mínimos cuadrados (homocedasticidad [227], normalidad y ausencia de correlación [228]) se declaró expresamente para considerar con cautela los parámetros del ajuste.

11.4.2.- Preservación de la función visual.

Se definió la preservación de la función visual como igual o mejor a 0,1, que es una de las condiciones de valoración de agudeza visual en nuestro país (la ceguera legal está establecido en una agudeza visual menor de 0,1). Se excluyó del análisis a los pacientes con una función visual pobre, menor que 0,1, antes del tratamiento. Se encontraron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier [229]. Se obtuvo el tiempo medio de preservación de la función visual y la mediana de supervivencia que es el momento, número de meses, en el que el 50 % de los sujetos siguen sin haber desarrollado el evento. Asimismo, se reflejaron sus correspondientes errores estándar y los intervalos de confianza al 95 %. Después se realizó un análisis univariado de Cox de todas las variables implicadas [170]. Aquellas variables con significación igual o menor a 0,1 entraron a ser candidatas del modelo final multivariante [230].

Se repitió el estudio separando a los pacientes por tasa de dosis, tamaño COMS y tasa de dosis y por tamaños TNM y tasa de dosis. Para comparar las curvas de supervivencia si obtenidas se empleó el test log-rank [231].

Las variables cuantitativas fueron consideradas continuas o discretas según su naturaleza en todo momento.

11.5.- Control local.

11.5.1.- Estudio temporal dinámico de la altura tumoral.

Se calculó la relación para cada seguimiento entre la altura tumoral en dicho seguimiento y la altura tumoral antes de la braquiterapia.

Del análisis de la serie temporal así obtenida no se espera que tenga componente estacionario ni cíclico por lo que se realizó un suavizado de la componente aleatoria mediante el método de las medias móviles de bajo nivel para no perder información y descubrir así la componente de la tendencia secular de la serie.

Después se procedió a ajustar la serie así obtenida a los 5 y 10 años mediante las funciones que visualmente más se adaptaban [7]:

- i.- Polinómica, incluido la regresión lineal
- ii.- Hiperbólica
- iii.- Exponenciales
- iv.- Combinación de exponenciales y lineales.

El procedimiento se repitió para los pacientes separados por tasas de dosis, separados por tamaños COMS y tasas de dosis y separados por tamaños TNM y tasas de dosis. Las diferencias entre series de distintas tasas se compararon con la prueba U de Mann-Whitney. Las comparaciones de más de dos muestras se realizaron con los test de Tukey [225] o de Dunn.

11.5.2.- Control local de la enfermedad.

Se definió la supervivencia del control local de la enfermedad como la ausencia de recidiva clínicamente demostrada en los seguimientos. Después se realizó un análisis de supervivencia análogo al del apartado anterior.

Se repitió el estudio separando a los pacientes por tasa de dosis tamaño COMS y tasa de dosis y por tamaños TNM y tasa de dosis. Las variables cuantitativas fueron consideradas continuas o discretas según su naturaleza en todo momento.

11.6.- Conservación del órgano visual.

Se procedió a estudiar la conservación del órgano visual por todas las causas. Después se analizó con más detalle aquella serie de pacientes cuya causa de enucleación fueron los efectos secundarios, puesto que los pacientes con recidiva ya habían sido analizados previamente. Estos pacientes entraron en el estudio. Se procedió a realizar el análisis de supervivencia como en los casos anteriores. Las variables cuantitativas fueron consideradas continuas o discretas según su naturaleza en todo momento.

11.7.- Control sistémico de la enfermedad.

Se definió el control sistémico de la enfermedad como la ausencia de metástasis en cualquier localización diagnosticada en las revisiones. Tras su identificación se procedió al análisis de supervivencia. Las variables cuantitativas fueron consideradas continuas o discretas según su naturaleza en todo momento.

11.8.- Supervivencia.

Se procedió a estudiar la supervivencia tanto global como específica por melanoma de esta serie de pacientes. Tras el análisis de la supervivencia global se pasó a estudiar con detalle la supervivencia específica mediante el análisis de Kaplan-Meier y la regresión de Cox. Las variables cuantitativas fueron consideradas continuas o discretas según su naturaleza en todo momento.

11.9.- Otros datos.

11.9.1.- Aplicaciones empleadas.

Para el análisis estadístico se ha empleado la aplicación estadística SPSS versión 20.0 para Windows.

Para los ajustes del análisis temporal dinámico se ha empleado la aplicación Sigmaplot, versión 11.0 para Windows.

El tratamiento intermedio de los datos, así como el cálculo de alguna de las variables y la representación de algunos gráficos se ha realizado con la aplicación Microsoft Excel 2002 para Windows.

11.9.2.- Significación estadística.

Aquellos valores de $p < 0,05$ se han considerados estadísticamente significativos.

Aquellos valores de p igual o menor 0,10 se han considerado clínicamente significativos.

11.9.3.- Bioética.

El estudio cuenta con la autorización de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

El investigador se adhiere a la declaración de Helsinki sobre Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Resultados

1.- Análisis descriptivo de la cohorte de pacientes.

1.1.- Características de la muestra.

1.1.1.- Pacientes.

Entre septiembre de 1997 y junio de 2015 se diagnosticaron 665 pacientes de de melanoma uveal en la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. De ellos 285 se sometieron como primera opción terapéutica a braquiterapia. Todos los pacientes, excepto uno, son nacidos en España y de raza caucásica. Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y por tanto conforman la cohorte del presente trabajo son estudiados son 239.

1.1.2.- Pacientes excluidos.

Las causas de exclusión han sido:

Tratamiento con termoterapia transpupilar: 16 pacientes

Tratamiento en 2015, para asegurar un seguimiento mínimo de 3 meses: 10 pacientes

Tumores localizados en el iris: 3 pacientes

Tratamientos con aplicadores de ^{106}Ru : 15 pacientes.

Pacientes tratados en otros centros o sin datos dosimétricos: 2.

1.1.3.- Seguimiento.

El seguimiento medio de los pacientes fue de 72,76 meses (6,06 años) (DS 51,6; mínimo 3 meses; máximo 243 meses) con una pérdida de seguimiento menor de 1%.

1.2.- Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes.

Una descripción de la muestra completa de los pacientes del presente trabajo se resume en las tablas 7 (variables cuantitativas) y 8 (variables cualitativas):

Tabla 7: Resumen de las variables cuantitativas de todos los pacientes						
Variable	Unidad	Media	Mediana	D tip	Mínimo	Máximo
Edad	años	60,00	61,00	13,55	16,00	91,00
Altura máxima	mm	5,73	5,39	2,44	2,0	12,0
Base máxima	mm	11,40	11,72	2,75	5,0,	20,00
Actividad	mCi	46,94	43,77	20,78	6,00	171,00
Número de fuentes	n	13,28	13,00	4,37	4	23
Duración del tratamiento	horas	128,39	120,00	44,004	9,00	249,00
Dosis en ápex	Gy	85,40	85,11	5,464	48,00	127,00
Tasa de dosis	cGy/h	74,91	75,29	27,00	32,09	163,79

Tabla 8: Resumen de las variables cuantitativas de todos los pacientes

Variable	Sexo	Frecuencia	porcentaje	n
Sexo	Mujer	126	53	239
	Varón	113	47	
Lateralidad	Ojo derecho	121	51	239
	Ojo izquierdo	118	49	
Color del iris	Verde-avell	101	42	232
	Marrón	89	37	
	Azul-gris	42	18	
Localización	Coroides	229	96	239
	Cuerpo ciliar	10	4	
Longitud	Temporal	178	74	238
	Nasal	60	25	
Latitud	Superior	132	55	238
	Inferior	106	44	
Borde anterior	Post-ecua	119	50	239
	Ecuad-ora	95	40	
	Cuerpo ciliar	23	10	
	Cámara anterior	2	1	
Forma	Nodular	181	76	239
	Champiñón	56	23	
	Difuso	2	1	
Yuxtapapilar	NO	203	85	238
	SI	35	15	
Tamaño COMS	Mediano	222	93	239
	Grande	17	7	
Tamaño TNM	T2	113	49	239
	T3	73	30	
	T1	51	21	
	T4	2	1	
Tipo de aplicador	COMS	175	74	238
	ROPES	63	26	
Forma del aplicador	No escotada	205	86	238
	Escotada	33	14	

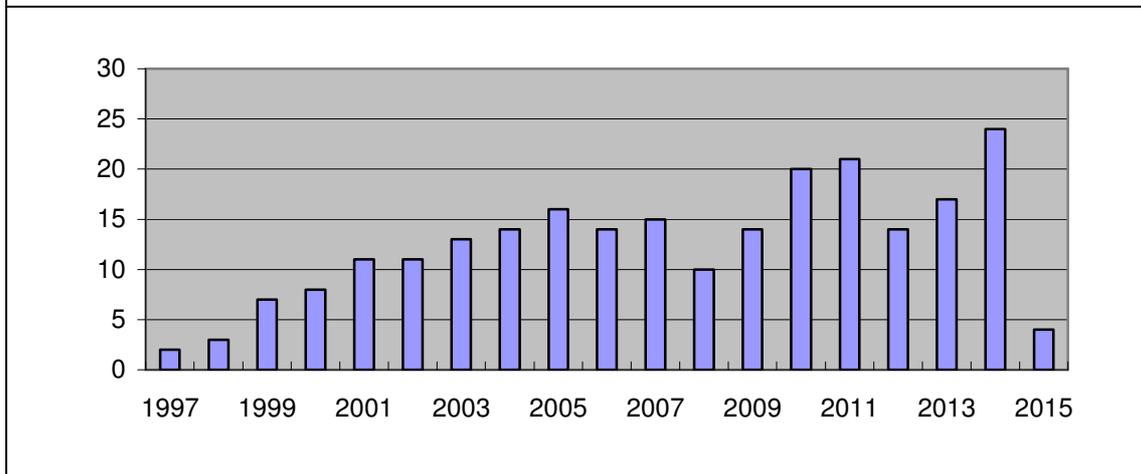
La mayor parte de los pacientes tratados provienen de la comunidad autónoma de Castilla y León. Hay pacientes del resto de comunidades de la que es área de influencia nuestra unidad de referencia (figura 2).

Figura 2: Distribución geográfica de los pacientes incluidos en el presente trabajo



Desde el comienzo del funcionamiento con braquiterapia en el año 1997 la actividad se ha ido sosteniendo e incrementando. En la figura 3 constan sólo los casos analizados en el presente trabajo.

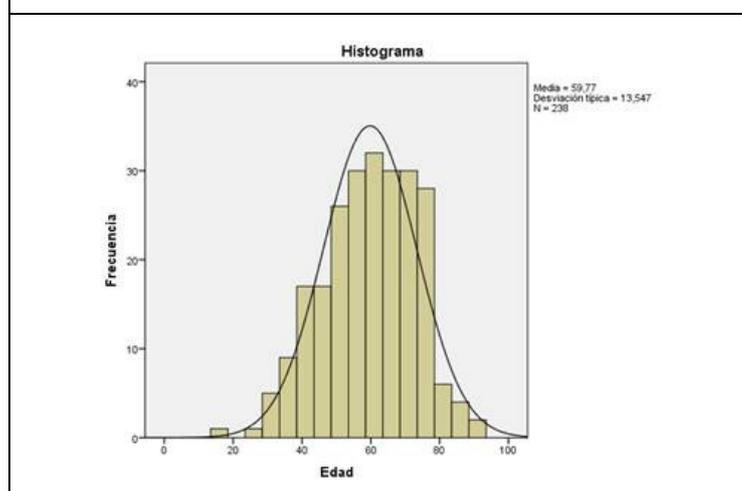
Figura 3: Cronología de las aplicaciones



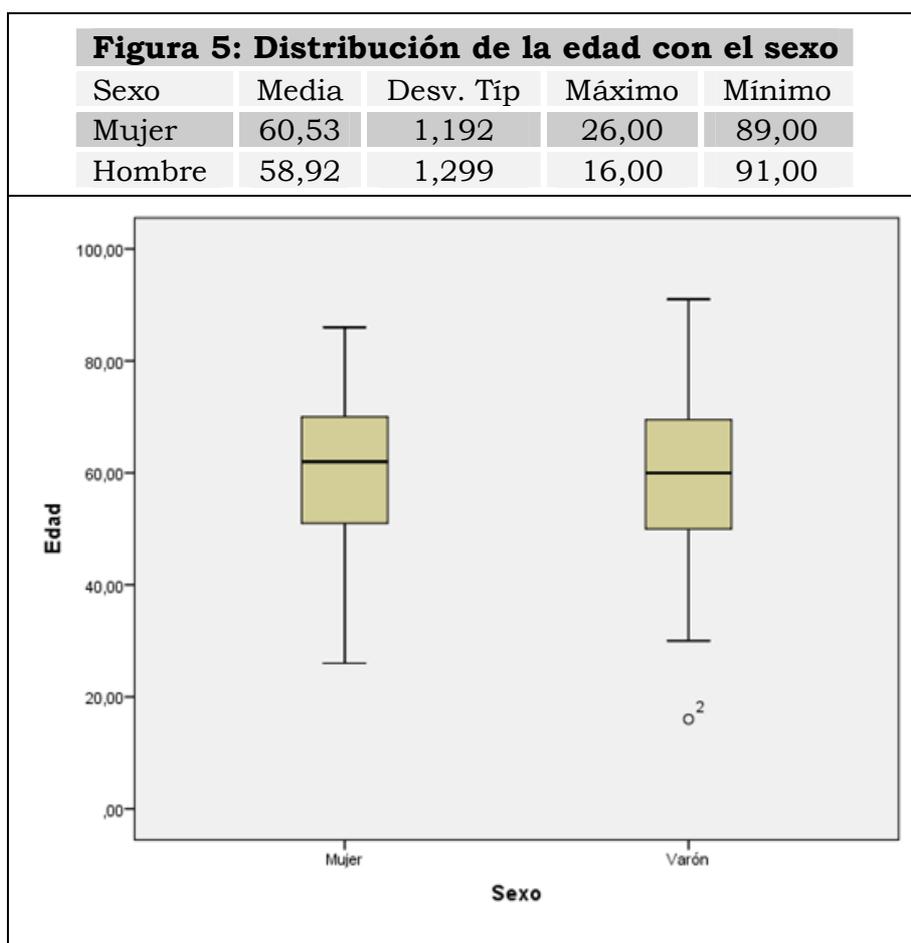
En el análisis general de la edad de los pacientes (figura 4) se observa una edad media de 60 años con una desviación típica de 13,6 años. Además sigue una distribución normal con un valor de significación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov de 0,228.

Figura 4: Distribución de la edad de los pacientes

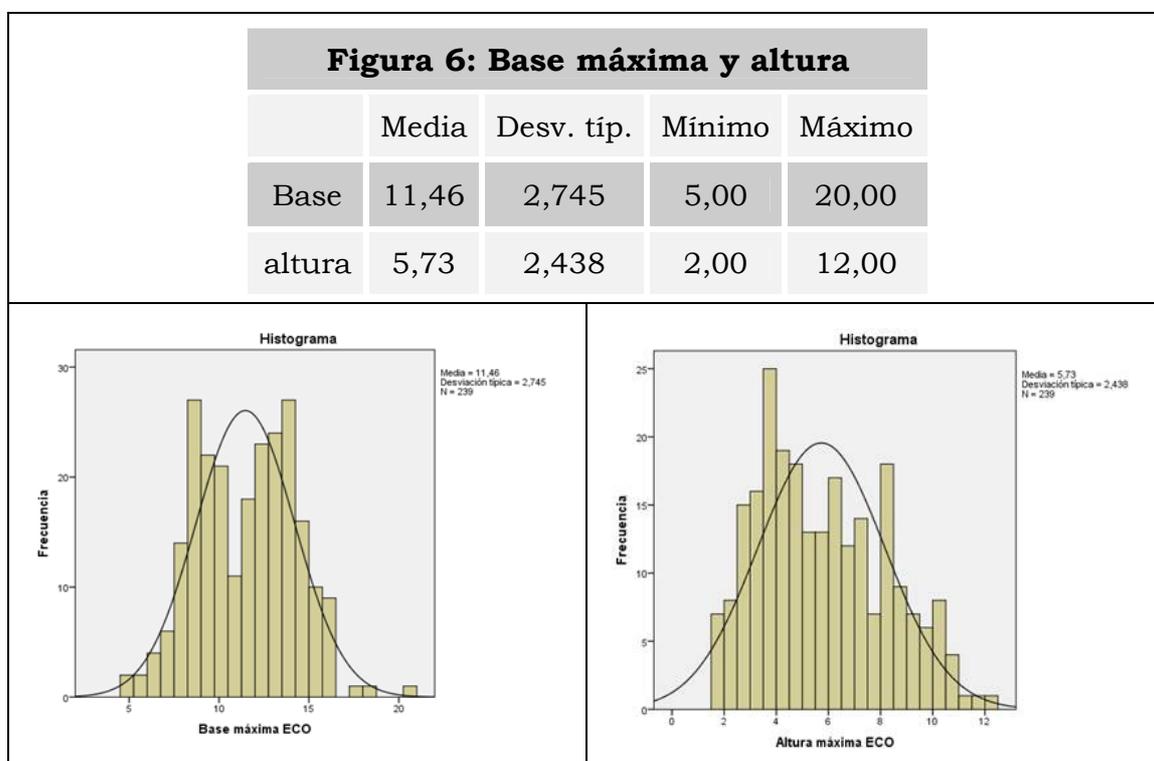
Media (años)	Desv tip	Mínimo	Máximo
60,00	13,55	16,00	91,00



La distribución de la edad de los pacientes en función de su sexo es la misma con un valor de la prueba U de Mann-Whitney de 0,186 (figura 5).



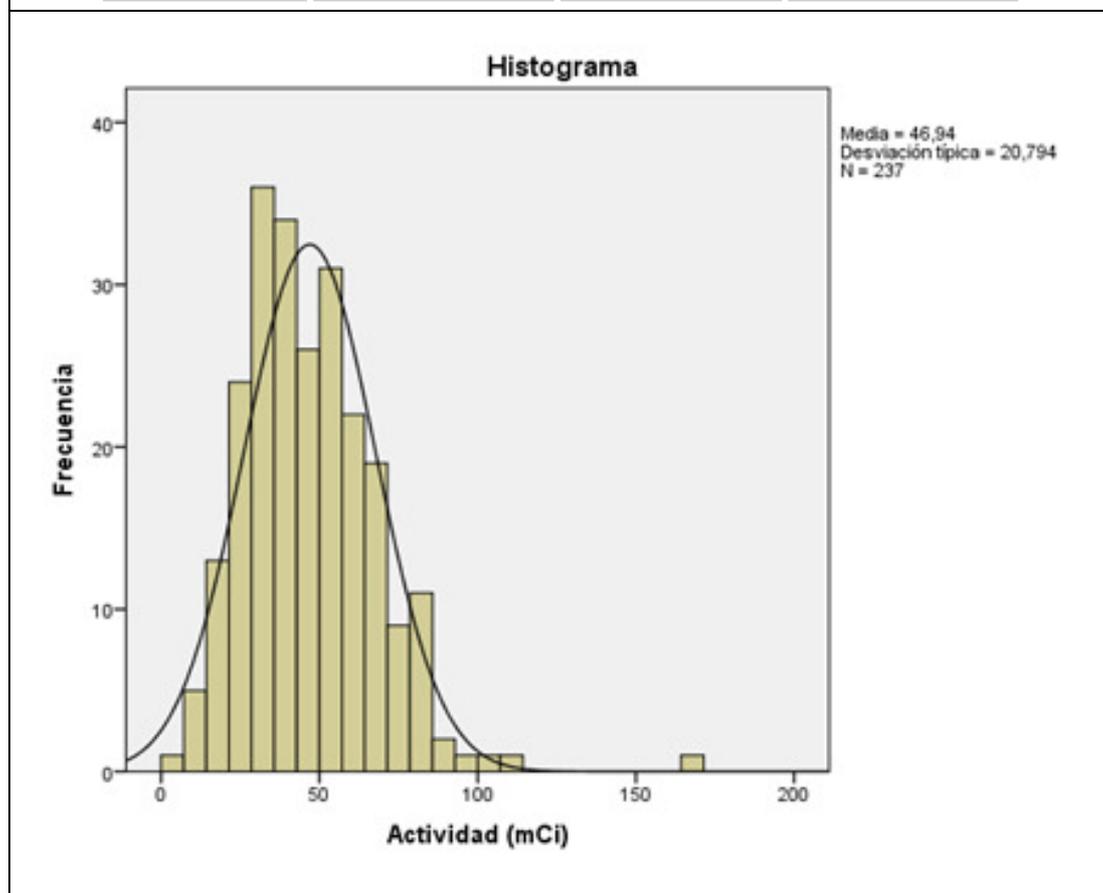
La base máxima tiene una media de 11,5 +/- 2,8 mm siguiendo, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov una distribución normal. La altura tiene una media de 5,78 +/- 2,4 mm y también tiene una distribución normal (figura 6).



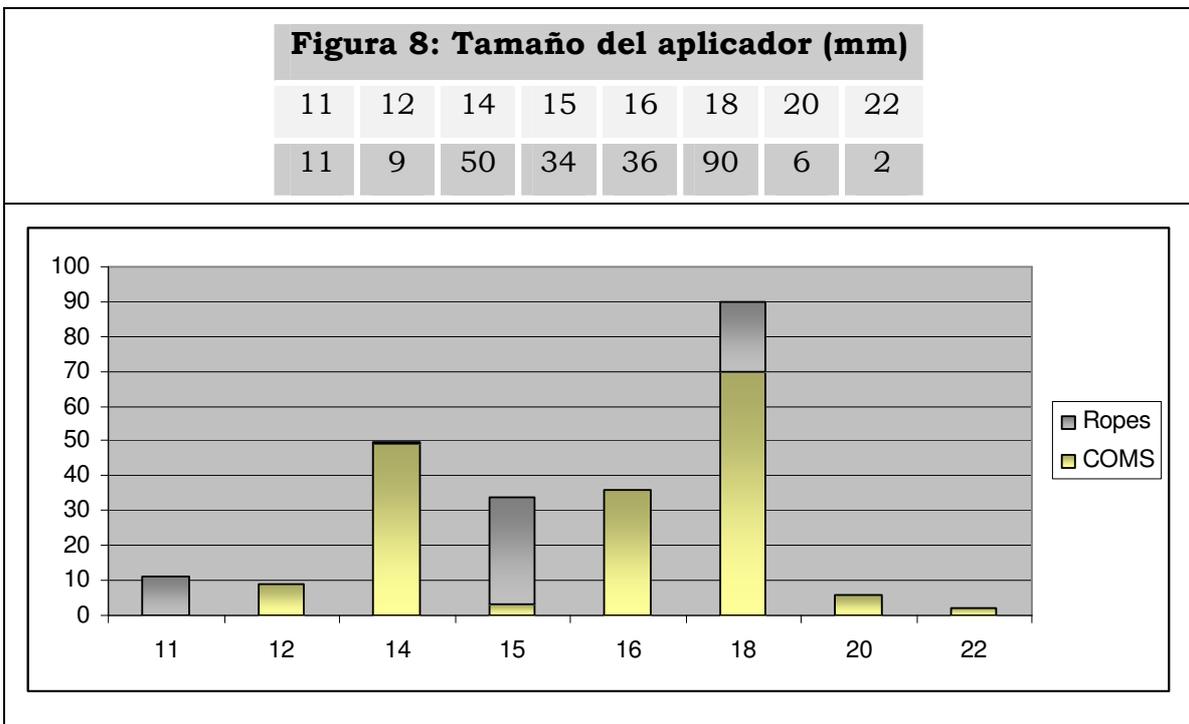
La distribución de actividad sigue una distribución normal con una media de 46,94 mCi (DS 20,78, mínimo 6,00 y máximo 171,00) (figura 7).

Figura 7: Distribución de frecuencias de la actividad

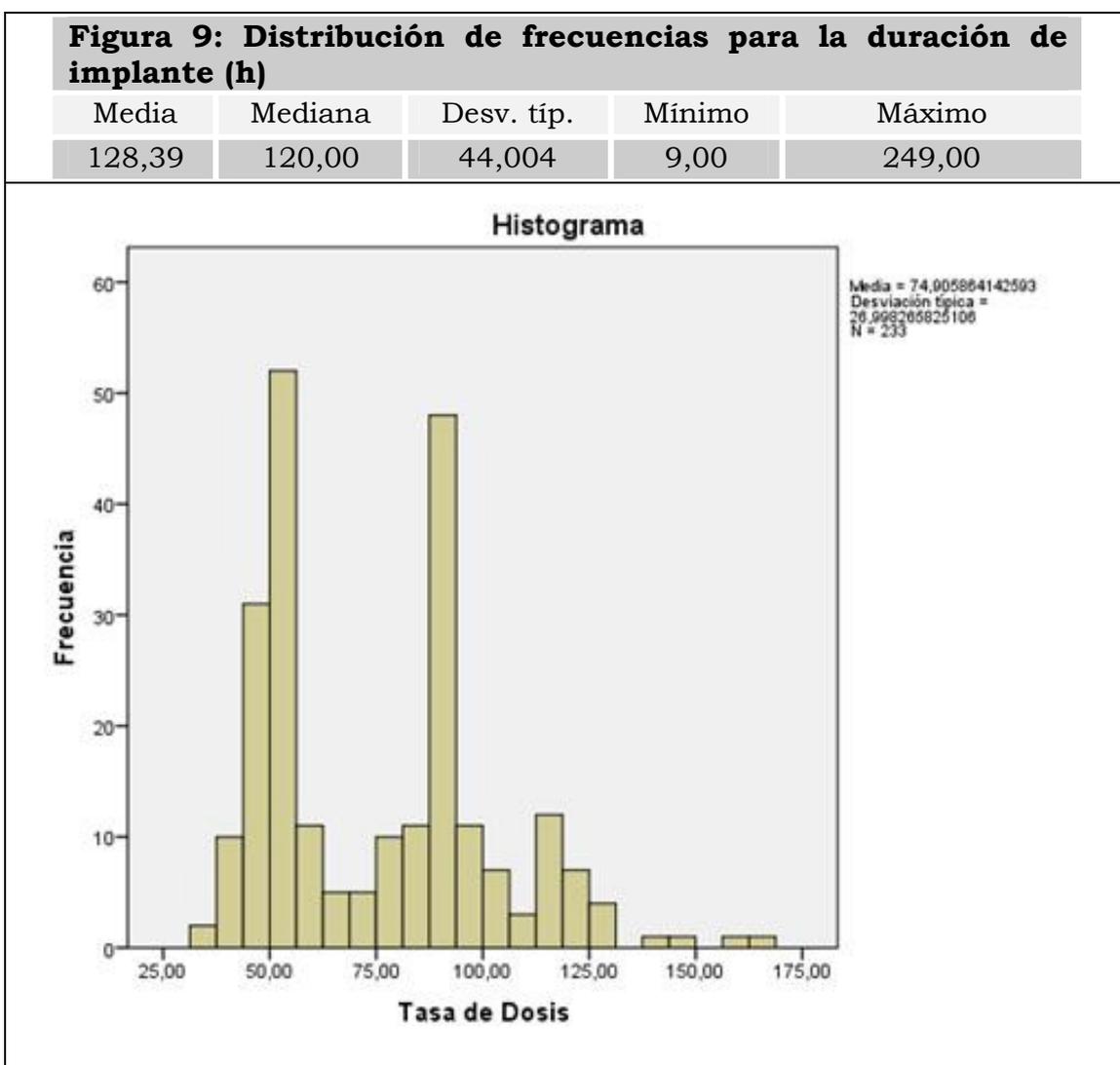
Media (mCi)	Desv tip. (mCi)	Mínimo (mCi)	Máximo (mCi)
46,94	20,78	6,00	171,



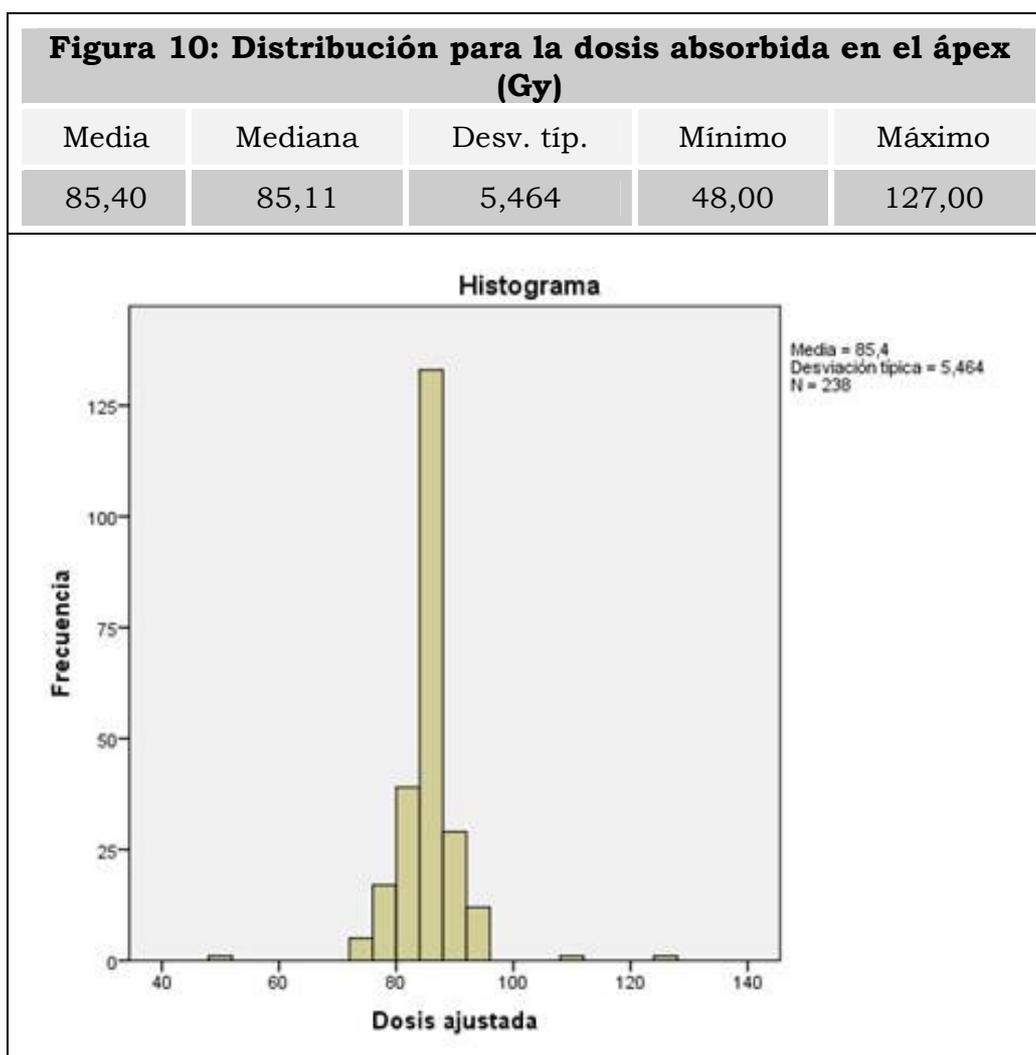
El tamaño de aplicador más empleado corresponde al de 18 mm, seguido de los tamaños considerados medianos entre 14 y 16. Los aplicadores ROPES redondos tenían un tamaño de 11, 15 y 18. La de 14 tenía modificación para nervio óptico (figura 8).



En cuanto a la duración del tratamiento la media ha sido de 128,39 horas y la mediana 120. Este resultado justifica la decisión de dividir la cohorte de pacientes en el punto de 120 horas (5 días) de tratamiento. Del histograma es importante señalar también los dos picos de duración alrededor de 96 horas (4 días) y 168 horas (7 días) (figura 9).



La media de la dosis absorbida en ápex ha sido de 85,16 Gy (DS 5,46). Tanto la media como la mediana coinciden con la dosis de prescripción 85 Gy (Figura 10).

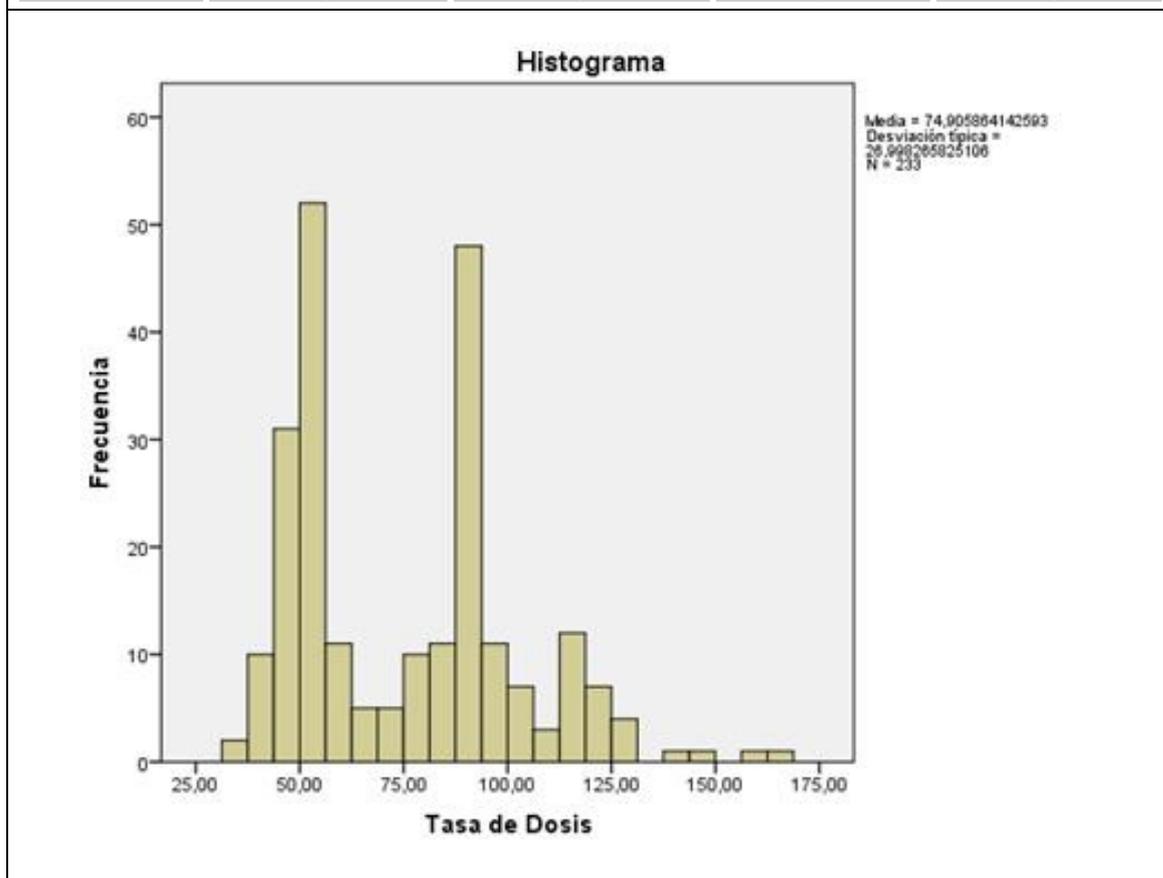


La tasa de dosis absorbida tiene una media de 74,91 cGy/h (DS 27,00). La mediana es de 75,29 cGy/h, que esta cerca del valor de discriminación de las dos partes de la cohorte de pacientes que es de 75,00 cGy/h.

Es interesante resaltar del histograma que las tasas se agrupan en torno a dos valores 50,60 y 88,5 cGy/h. Estos valores se corresponden con los de las tasas empleadas en los 7 y 4 días de tratamiento respectivamente, que son las duraciones más empleadas en los tratamientos (figura 11).

Figura 11: Distribución de frecuencias para la tasa de dosis (cGy/h)

Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
74,91	75,29	27,00	32,09	163,79



1.3.- Clasificación de los tratamientos según la tasa de dosis absorbida.

Se han dividido los tratamientos en dos grupos según la tasa de dosis absorbida en el ápex del tumor. La tasa elegida como punto de corte es 75 cGy/y. La elección de esta tasa de dosis se ha debido a las siguientes razones:

- 1.- Es la mediana de las tasas de dosis absorbida.
- 2.- Los pacientes se han tratado fundamentalmente con dos grupos de tasas de dosis por encima y por debajo del valor señalado.

Las tasas de dosis elegidas se corresponden a 5 días de tratamiento y otra a partir de ese valor. La división tiene que ver con la práctica del equipo clínico al que pertenece el investigador que realiza la mayoría de tratamientos en 4 ó 7 días. Hay tratamientos que han durado menos de 4, más de 7 y entre 4 y 7 días.

1.4.- Características de los pacientes que integran cada grupo.

En las tablas 9 y 10a y 10b podemos ver un sumario de las variables separadas por rangos de tasa de dosis:

De la tabla 9 se puede ver que para las variables cuantitativas se han observado diferencias estadísticamente significativas, para la base y la altura del tumor y para la duración del tratamiento y la tasa de dosis, entre los dos rangos estudiados.

De las tablas 10a y 10b, se puede ver la relación entre las variables cualitativas de los dos grupos y que salvo las clasificaciones COMS y TNM se reproducen las mismas proporciones que en la muestra general.

Tabla 9: Comparación de variables cuantitativas según el rango de tasa de dosis absorbida

Variable	Rango 1: < 75 cGy/h					Rango 2: > 75 cGy/h					
	Medida	Media	Mediana	D típ	Inf-sup	Media	Mediana	D típ	Inf-sup	Prueba	
Edad	años	59,18	58,50	13,577	26,00-86,00	60,64	62,00	14,392	29,00-92,00		
Base máxima	mm	12,02	12,23	2,623	5,00-18,00	10,94	10,70	2,765	5,00-20,00	T	0,002
Altura	mm	6,956	7,165	2,3805	1,50-12,10	4,570	4,180	1,8630	1,6-010,30	T	0,000
Actividad	mCi	45,92	43,86	21,749	12,00-108,00	47,93	43,77	19,876	6,00-108,00		
Número de fuentes	n	13,18	13,00	4,288	4-5	13,18	13,00	4,519	5-23		
Duración	horas	168,35	167,00	21,183	106,00-122,00	88,76	95,00	15,711	9,00-122,00	U	0,000
Dosis ápex	Gy	84,82	84,93	4,684	74,00-110,00	85,95	85,29	6,081	48,00-127,00		
Tasa de dosis	cGy/h	51,20	50,72	7,23	32,09-71,79	98,41	91,82	16,94	75,29-163,90	U	0,012

Notas: D típ: desviación típica; Inf-sup: límite inferior-límite superior

Tabla 10a: Comparación de variables cualitativas según el rango de tasa de dosis absorbida. Características de los pacientes y las aplicaciones

Variable	Rango 1: < 75 cGy/h				Rango 2: > 75 cGy/h			
Sexo	Mujer	Varón		n	Mujer	Varón		n
	65	51		116	61	62		123
Color de iris	Azul-Gris	Marrón	Verd-avell	n	Azul-Gris	Marrón	Verd-avell	n
	20	46	49	116	22	43	52	123
Forma aplic	Escotada	No escotada		N	Escotada	No escotada		N
	13	103		116	20	102		122
Tipo aplic	COMS	ROPES		n	COMS	ROPES		n
	81	35		116	94	28		122

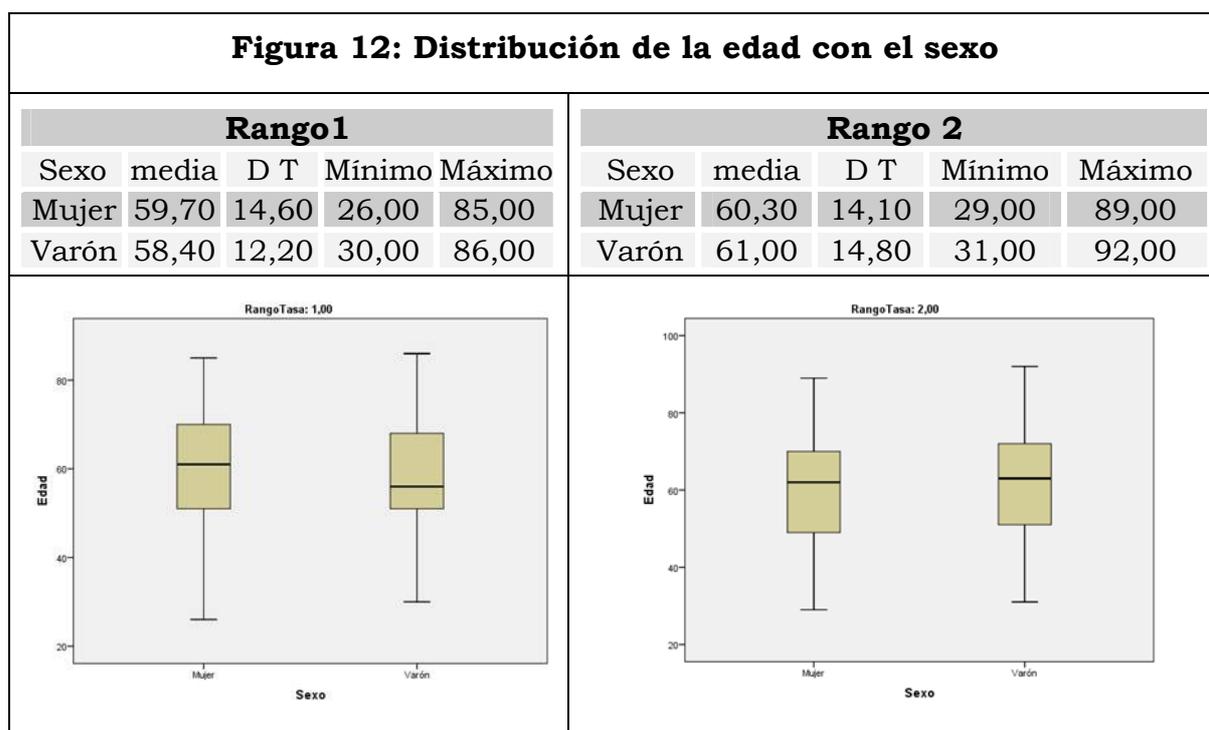
Notas. N: número de pacientes, Verd-avell: verde-avellana

Tabla 10b: Comparación de variables cualitativas según el rango de tasa de dosis absorbida. Características de los tumores

Variable	Rango 1: < 75 cGy/h					Rango 2: > 75 cGy/h				
Tam COMS	Grande	Mediano	Pequeño		n	Grande	Mediano	Pequeño		n
	13	103	-		116	4	119	-		123
Tamaño TNM	T1	T2	T3	T4	N	T1	T2	T3	T4	N
	14	45	56	1	116	37	68	17	1	123
Lateralidad	OD		OI		n	OD		OI		n
	58		58		116	63		60		123
Forma	Champi.	Difuso	Nodular		n	Champi.	Difuso	Nodular		n
	48	-	68		116	8	2	113		123
Yuxtapapilar	No		Si		n	No		Si		n
	100		16		116	103		19		122
Longitud	Nasal		Temporal		N	Nasal		Temporal		N
	38		78		116	22		100		122
Latitud	Inferior		Superior		N	Inferior		Superior		N
	50		66		116	56		66		122
Localización	CC		Coroides		n	CC		Coroides		n
	7		109		116	3		120		123
Borde anterior	CA	CC	Ecuad-ora	Post-ecua	n	CA	CC	Ecuad-ora	Post-ecua	n
	1	16	50	49	116	1	7	45	70	123

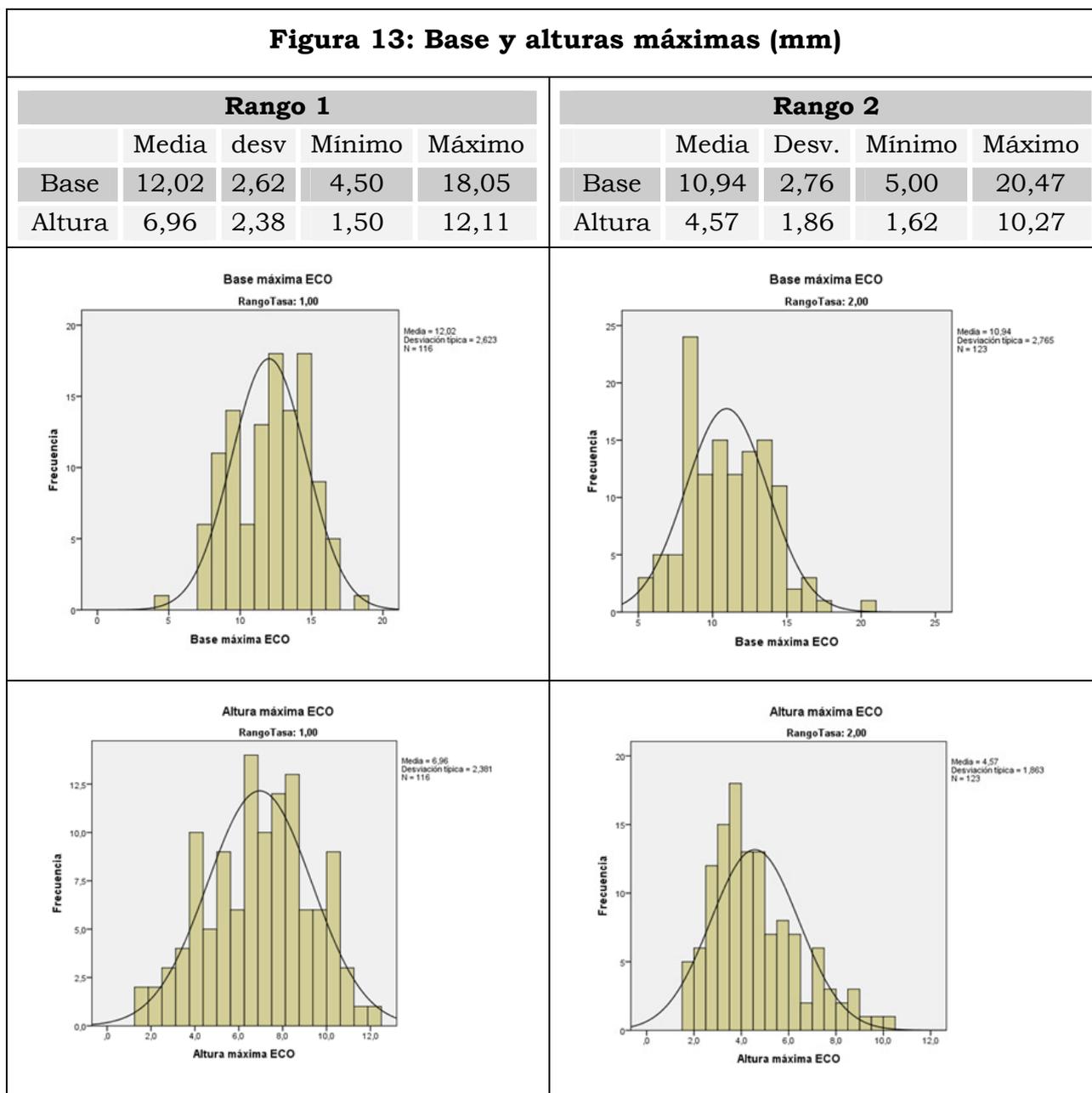
Notas. N: número de pacientes, OD: ojo derecho, OI: ojo izquierdo, Champi; forma de champiñón, CC: cuerpo ciliar, CA: cámara anterior, ecuad-ora: entre ecuador y ora serrata, pos-ecua: posterior al ecuador

Para las mujeres la media de edad ha sido cercana a 60 años en los dos grupos y para los hombres 58 para las tasas bajas y 61 para las tasas altas (Figura 12). Las diferencias no son significativas.

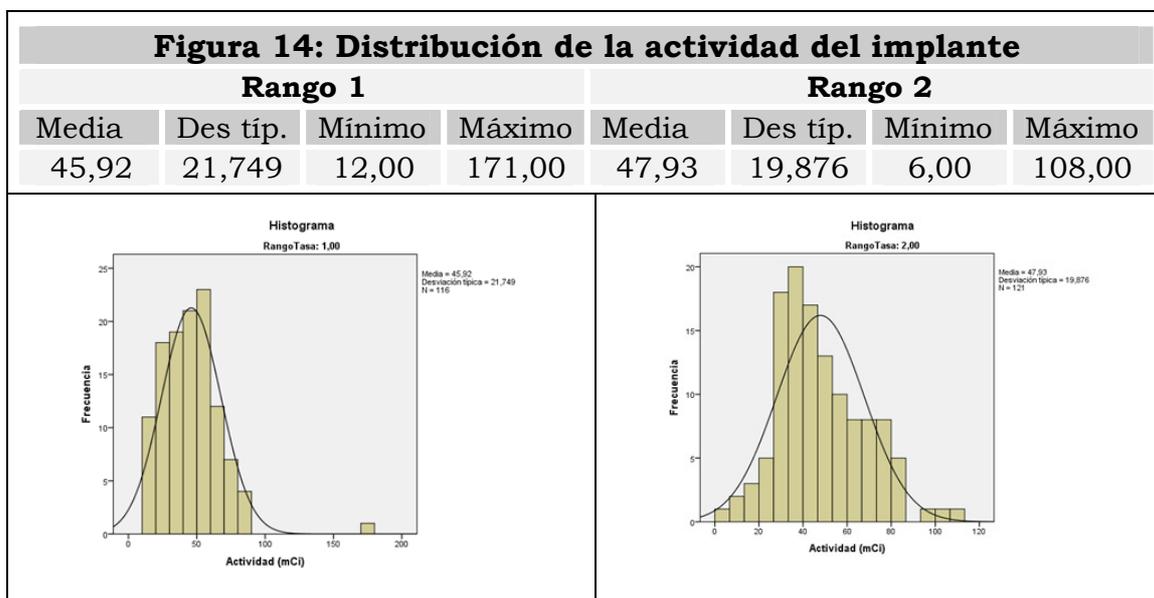


Las alturas y las bases siguen una distribución normal, aunque la prueba U de Mann no las da como igual distribuidas (figura 13).

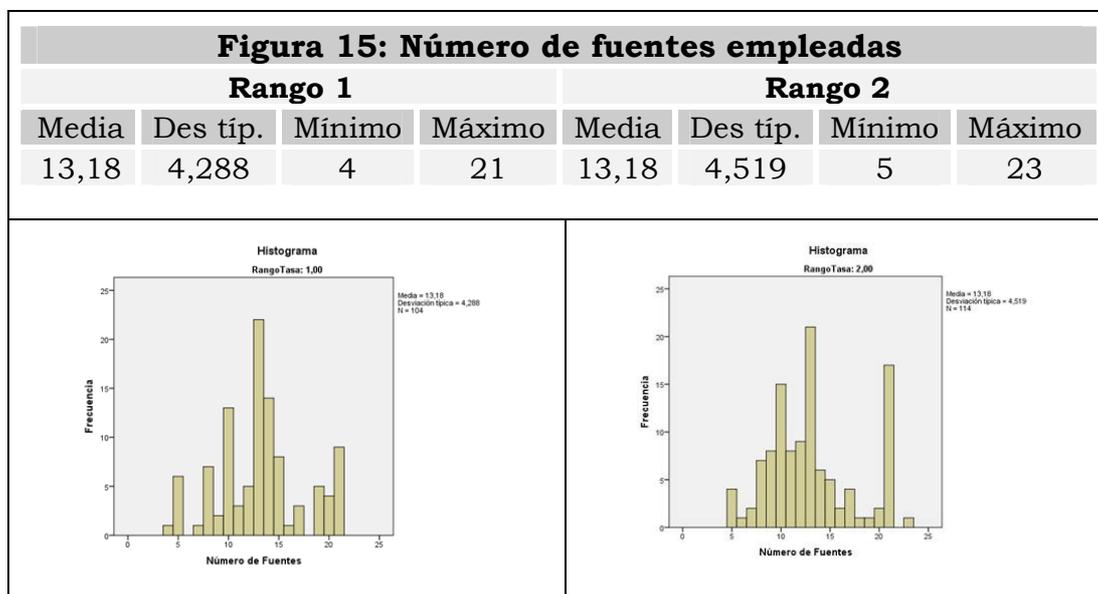
Figura 13: Base y alturas máximas (mm)



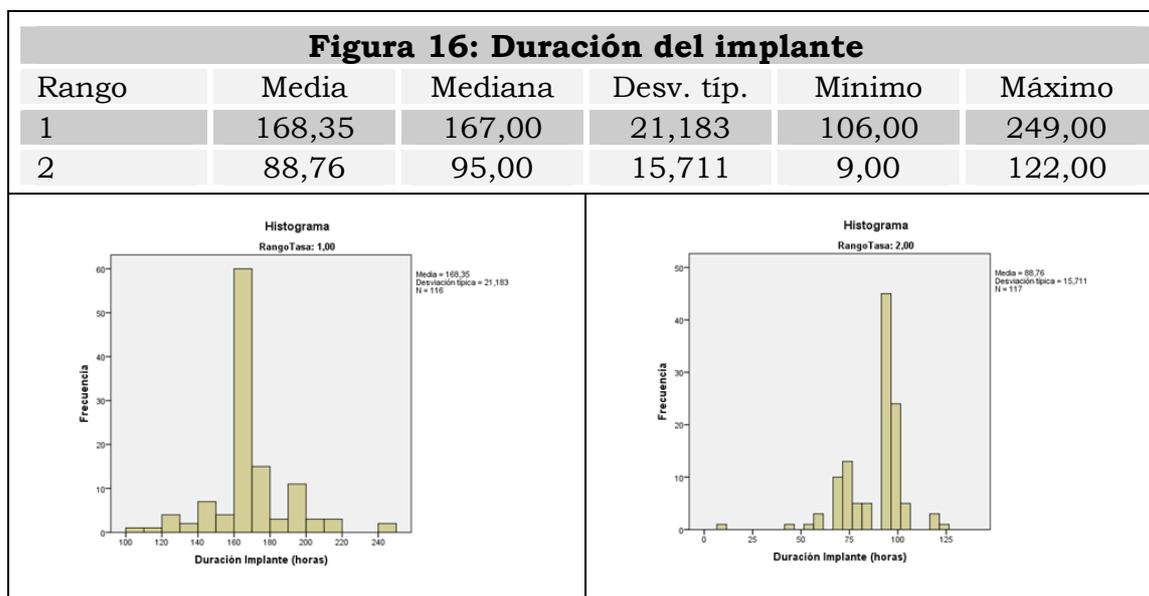
Para los dos grupos la actividad sigue una distribución normal (figura 14).



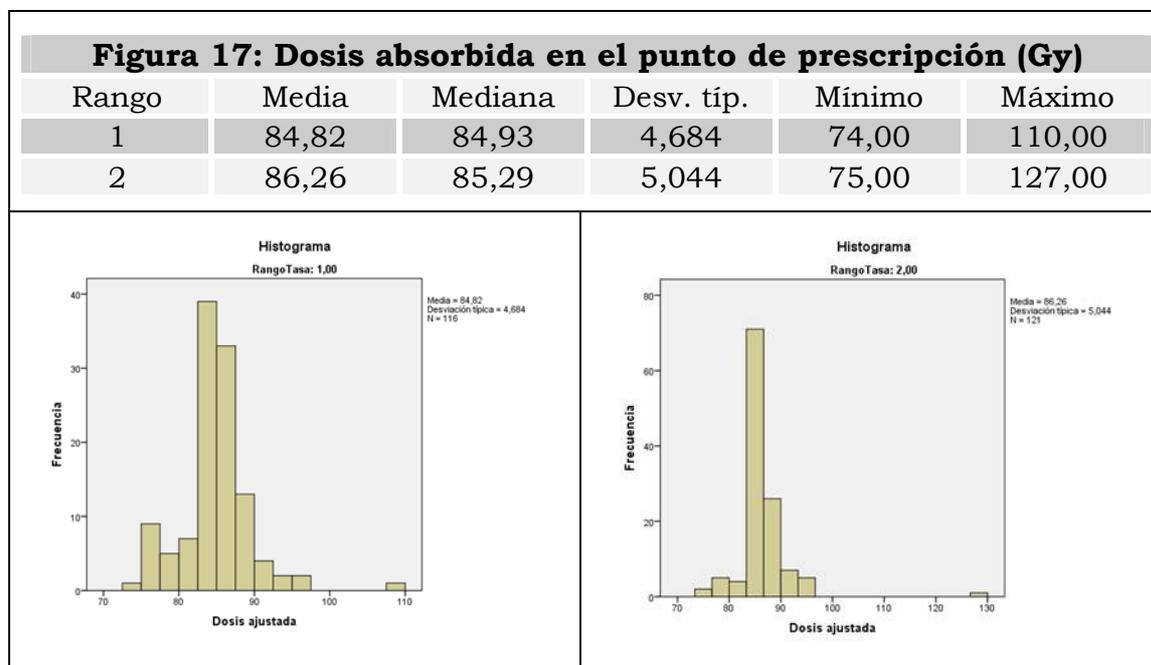
La distribución del número de fuentes es la misma según en el estadístico U de Mann-Whitney (figura 15).



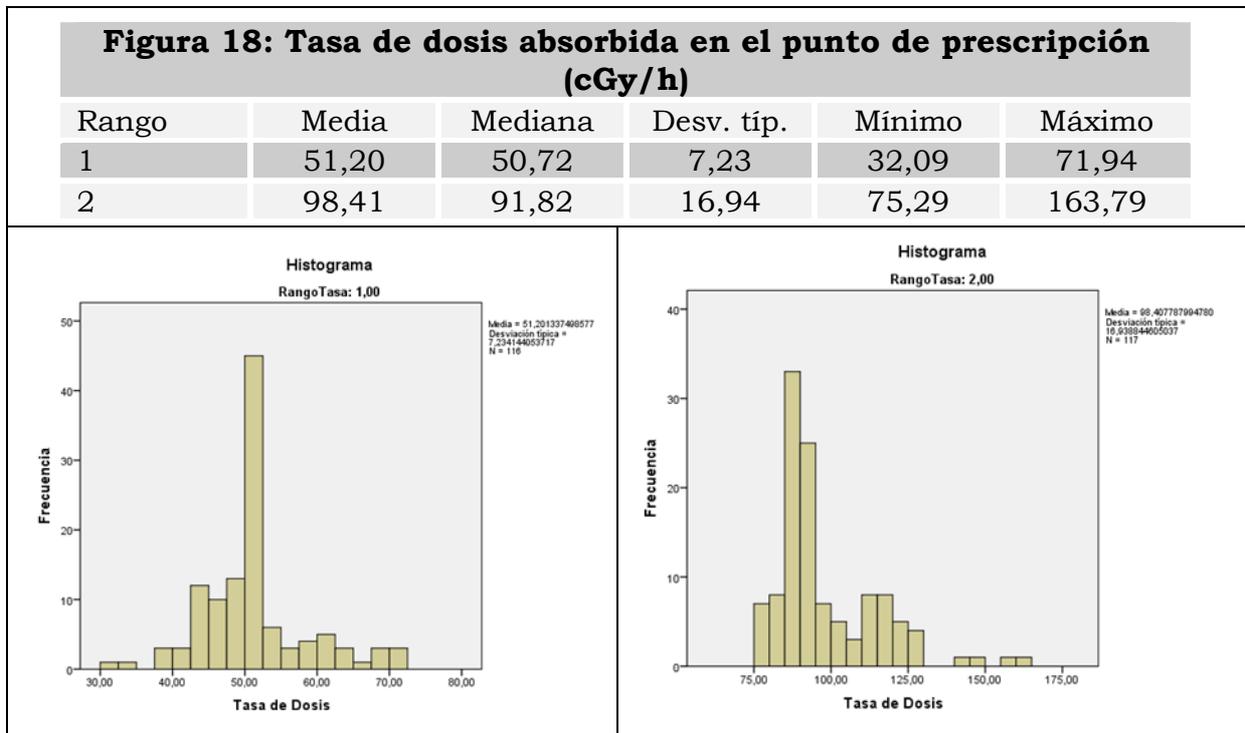
La mediana de la duración del implante para las tasas más bajas es en torno a 7 días y la de las tasas más altas en torno a 4 (figura 16).



Los dos grupos tienen la mediana de dosis en torno a 85 Gy que es la dosis de prescripción (figura 17).



Para las tasas bajas tenemos una mediana de 50,72 cGy/h y para las altas de 91,82 cGy/h (figura 18).

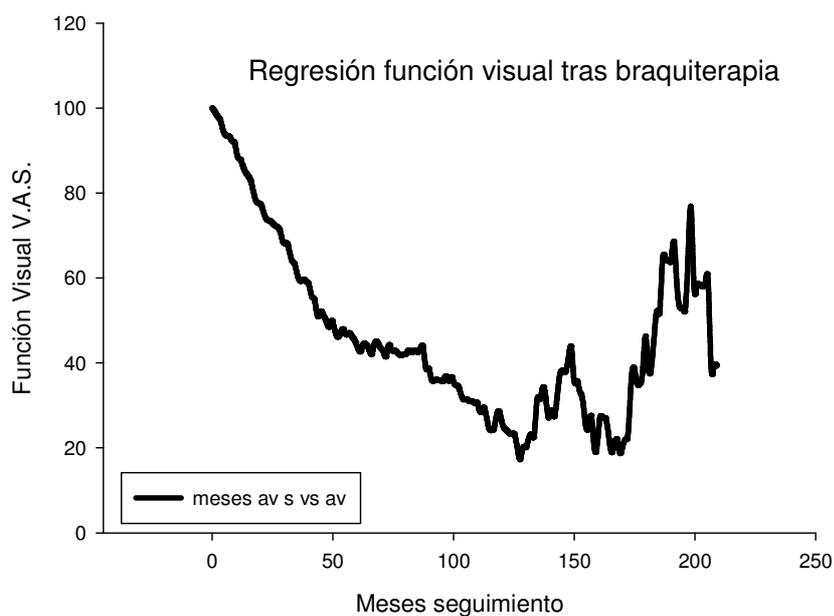


2.- Análisis temporal dinámico de la función visual.

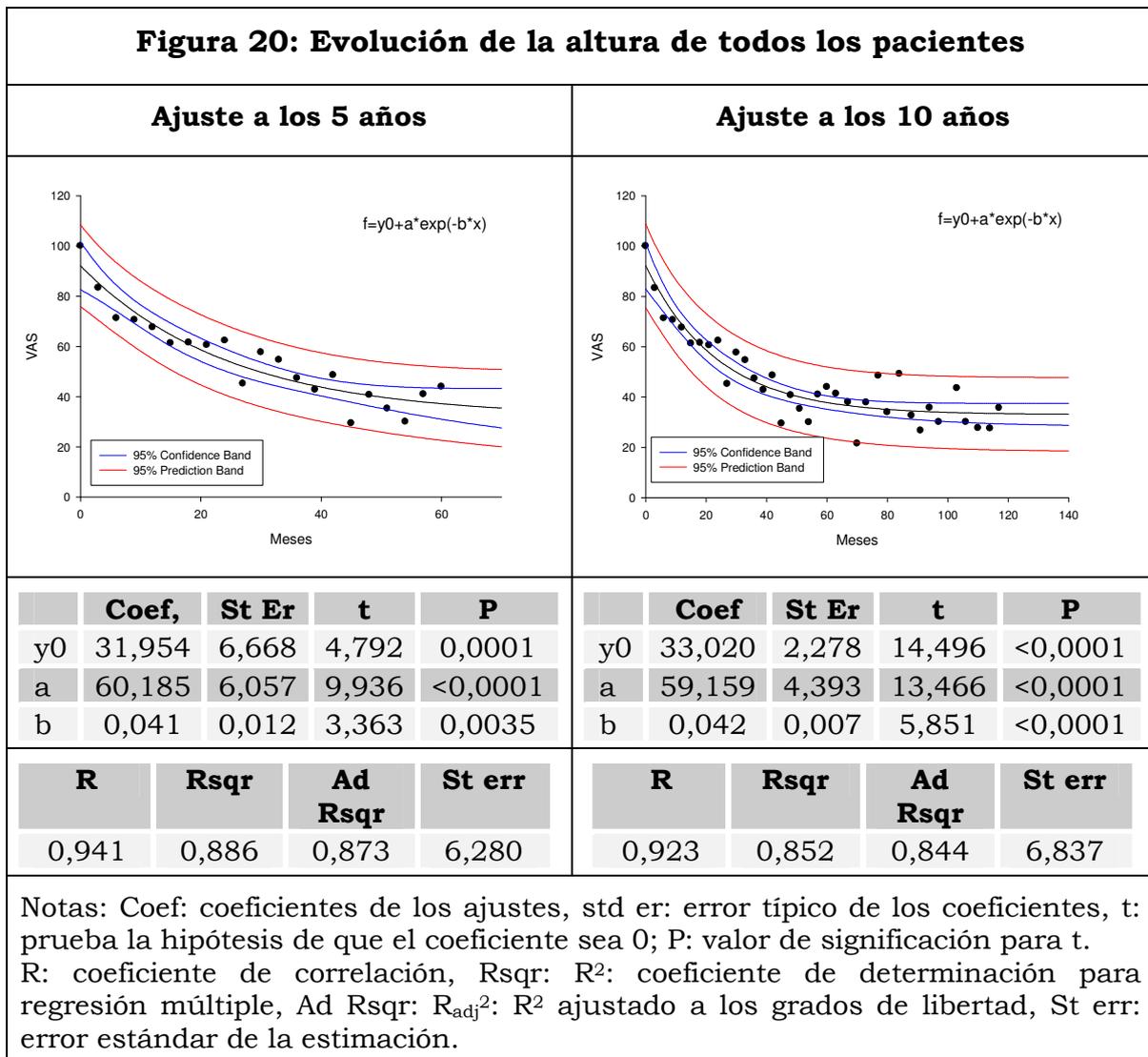
2.1.- Análisis de todos los pacientes de la cohorte.

La regresión de la función visual de toda la cohorte de los pacientes puede ser representada en función de los meses de seguimiento. Una vez suavizada la componente aleatoria observamos una curva decreciente con el tiempo. Llama la atención la parte final de la curva donde se han obtenido menos observaciones (figura 19).

Figura 19: Regresión de la función visual a partir del momento de la braquiterapia



La pérdida de función visual puede ser aproximada a los 5 y 10 años como funciones exponenciales negativas de 3 parámetros (a, b e y_0). El parámetro que da cuenta de la velocidad de regresión es $b = 0,041$ a 5 años y $b = 0,042$ a 10 años. Los parámetros de ajuste son $R^2 = 0,886$ a 5 años y $R^2 = 0,852$ a 10. En ambos casos el ajuste cumple con la condición de homocedasticidad con $P = 0.5278$ y $P = 0.1497$, respectivamente (figura 20). Del estudio de las ecuaciones vemos que el decrecimiento sigue unos parámetros muy parecidos a 5 y 10 años, con unos parámetros de ajuste similares.

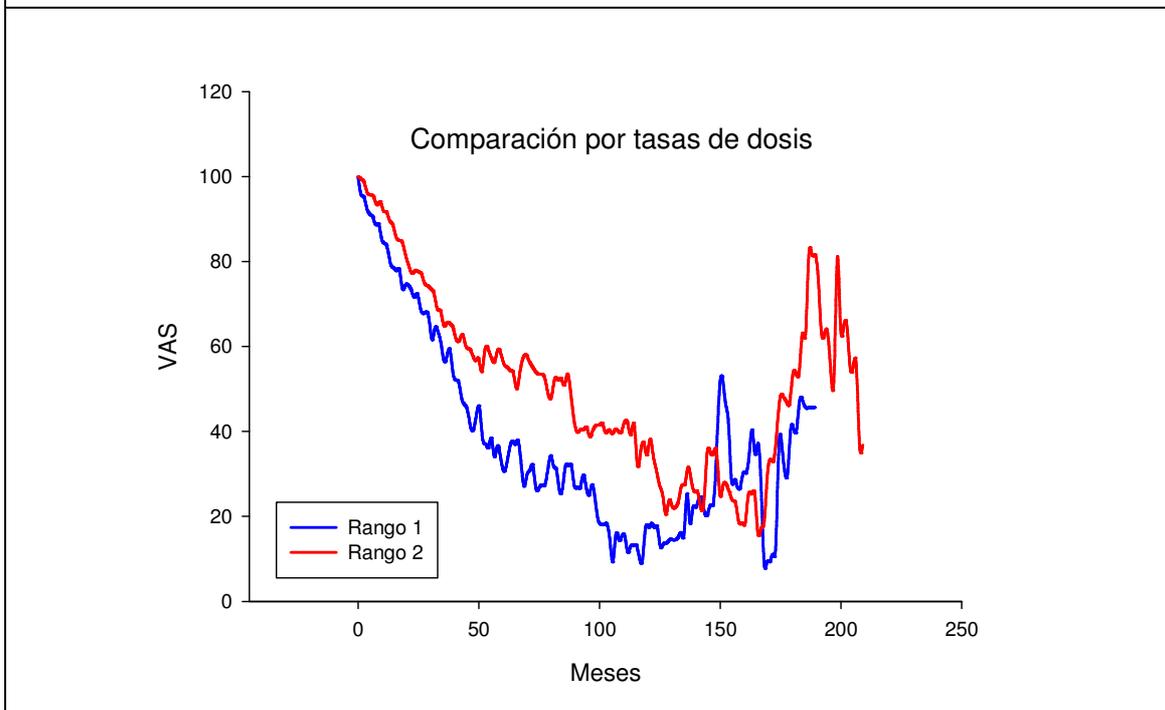


2.2.- Análisis de toda la cohorte por rango de tasa de dosis.

2.2.1.- Análisis de toda la serie temporal.

Del análisis de la serie temporal vemos que tras un descenso similar las curvas se separan y la función visual del rango 1 disminuye más que la del rango 2. Las diferencias son estadísticamente significativas con una $P < 0.001$ según la prueba U de Mann-Whitney (figura 21).

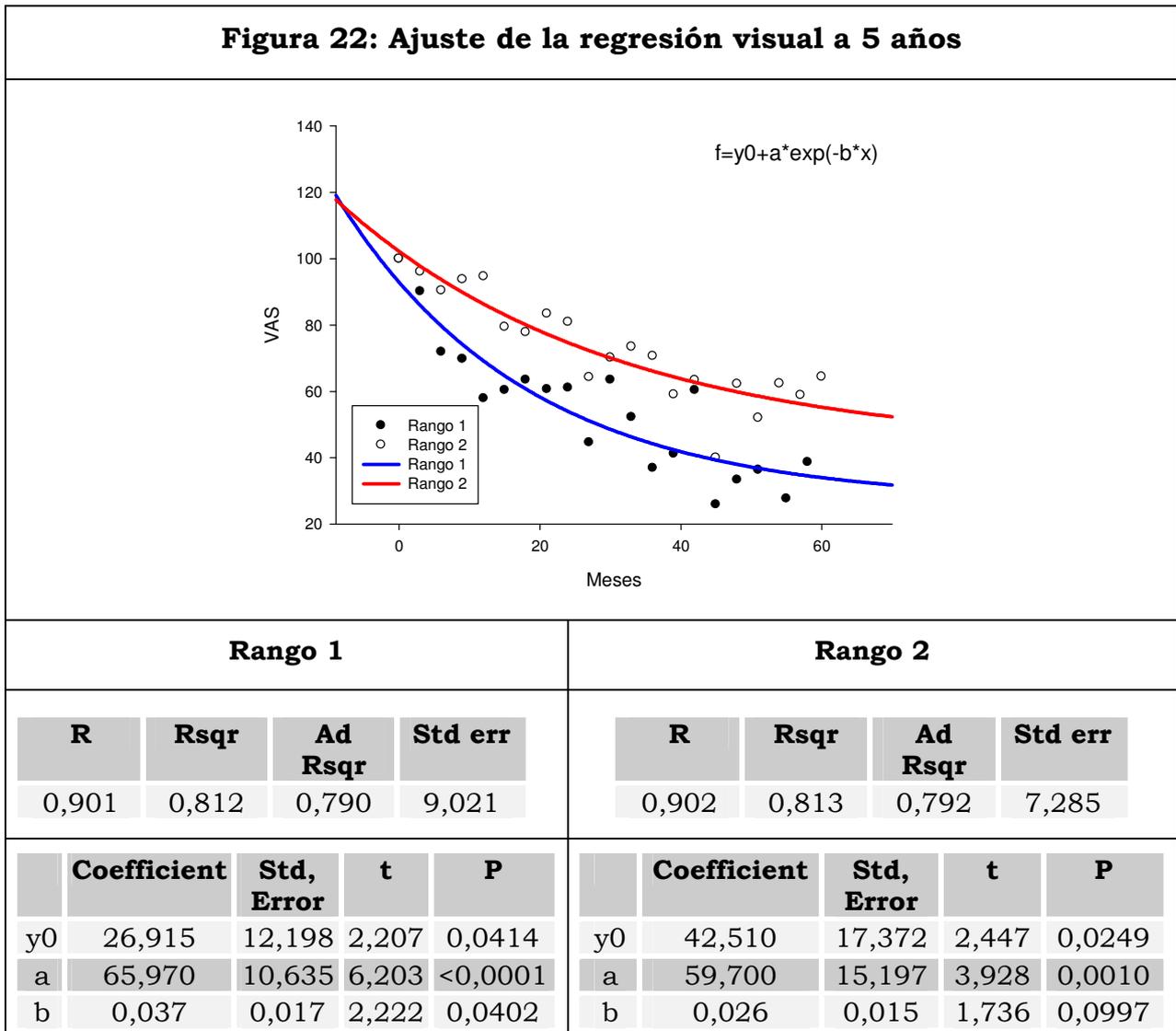
Figura 21: Regresión de la función visual normalizada, por rango de tasa de dosis



La diferencia entre las funciones visuales es significativa al separar por tasas de dosis.

2.2.2.- Análisis a 5 años.

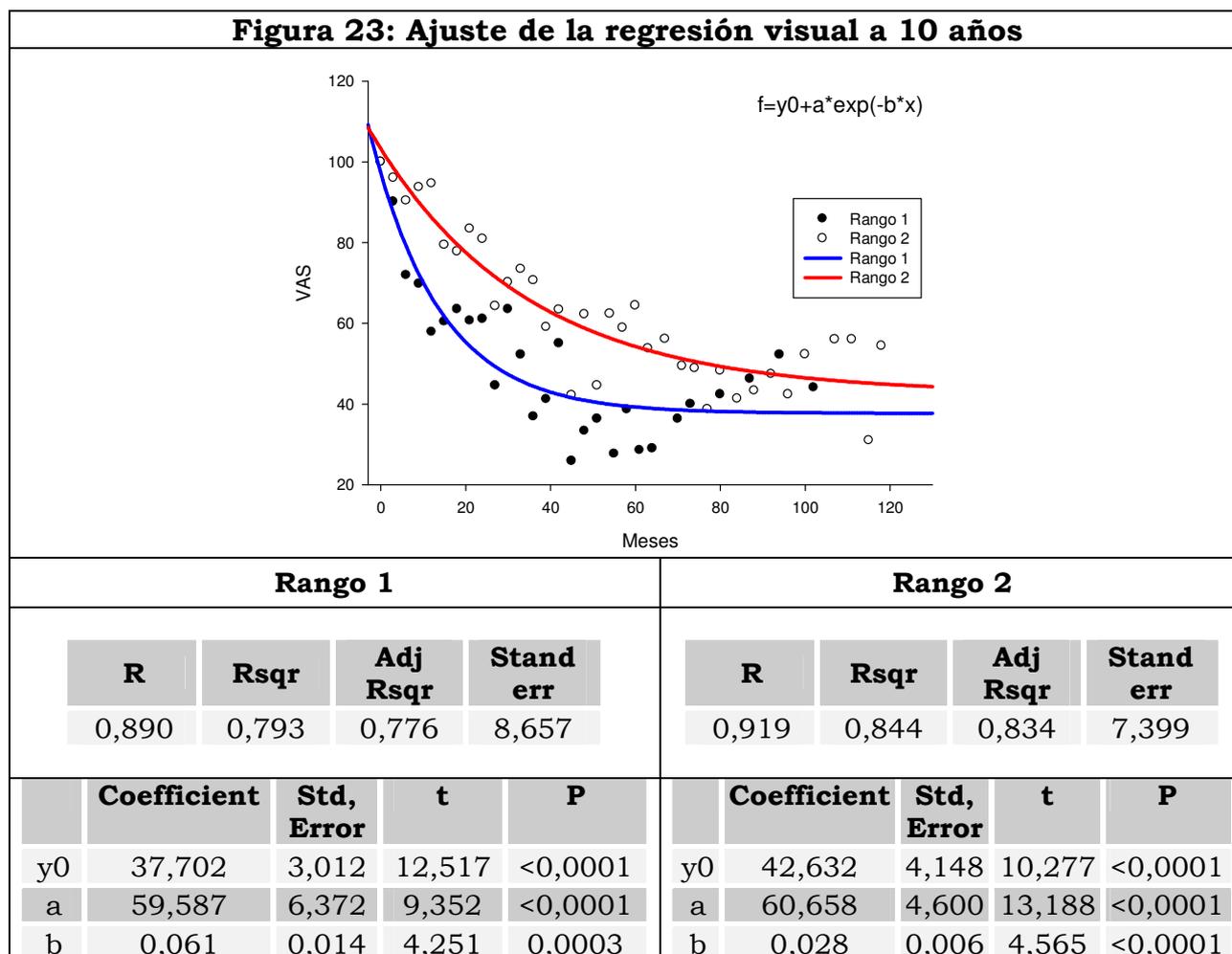
De la comparación de los dos rangos vemos que la función del rango 1 decrece más rápido que el rango 2 lo que significa que la función visual decrece más rápidamente. Las diferencias son estadísticamente significativas $P = 0,015$. En los dos rangos se ha pasado la prueba de constancia de la varianza y el resto de los supuestos de los mínimos cuadrados (figura 22)



Podemos decir que para la regresión visual las diferencias son significativas según la tasa de dosis y la pérdida de función visual es más rápida en el rango 1 en los 5 primeros años.

2.2.3.- Análisis a 10 años.

Para el estudio a 10 años las diferencias son estadísticamente significativas, $P = 0.007$, y el coeficiente b es mayor en el rango 1 (decrecimiento más rápido). El parámetro de ajuste es más bajo. En los dos casos se ha pasado la prueba de homecedasticidad, normalidad y ausencia de correlación (figura 23).



Para la regresión visual las diferencias son significativas según la tasa de dosis y la pérdida de función visual es más rápida en el rango 1 en los 10 primeros años.

Para el estudio de la regresión visual de toda la muestra de pacientes sin tener en cuenta la clasificación por tamaños las diferencias son estadísticamente significativas según la tasa de dosis y la pérdida de función visual es mayor en el rango 1.

2.3.- Análisis para la clasificación COMS.

Un resumen de los hallazgos en la clasificación COMS puede verse en la tabla 11:

Tabla 11: Resultados clasificación COMS para la regresión visual									
	Pequeños			Medianos			Grandes		
	General	5 años	10 años	General	5 años	10 años	General	5 años	10 años
Dif sig	SD	SD	SD	ES	ES	CS	CS	DI	
Rango disminución mayor	NA	SD	SD		1	1	NA	DI	DI

Dif sig: Diferencias significativas

ES: Diferencia estadísticamente significativa

CS: Diferencia clínicamente significativa

SD: Sin datos.

NA: No aplicable. No se hizo el análisis

DI: Datos insuficientes, no se pudo realizar el análisis por tener datos escasos.

Para la regresión de la función visual de la muestra teniendo en cuenta la clasificación COMS, vemos que las diferencias según el rango de tasa de dosis y muestran que el decrecimiento es mayor en el rango 1.

2.4.- Análisis para la clasificación TNM.

Un resumen de los hallazgos en la clasificación TNM puede verse en la siguiente tabla 12:

Tabla 12: Resultados clasificación TNM para la regresión visual												
	T1			T2			T3			T4		
	General	5 años	10 años									
Dif sig	No	No	No	ES	No	ES	No	CS	No	No	DI	DI
Rango Dism mayor	NA	1	1	NA	1	1	NA	1	2	DI	DI	DI

Para la regresión de la función visual separada por tamaños TNM, las diferencias según el rango de tasa de dosis son significativas y la pérdida de función visual es mayor en el rango 1 de tasas bajas.

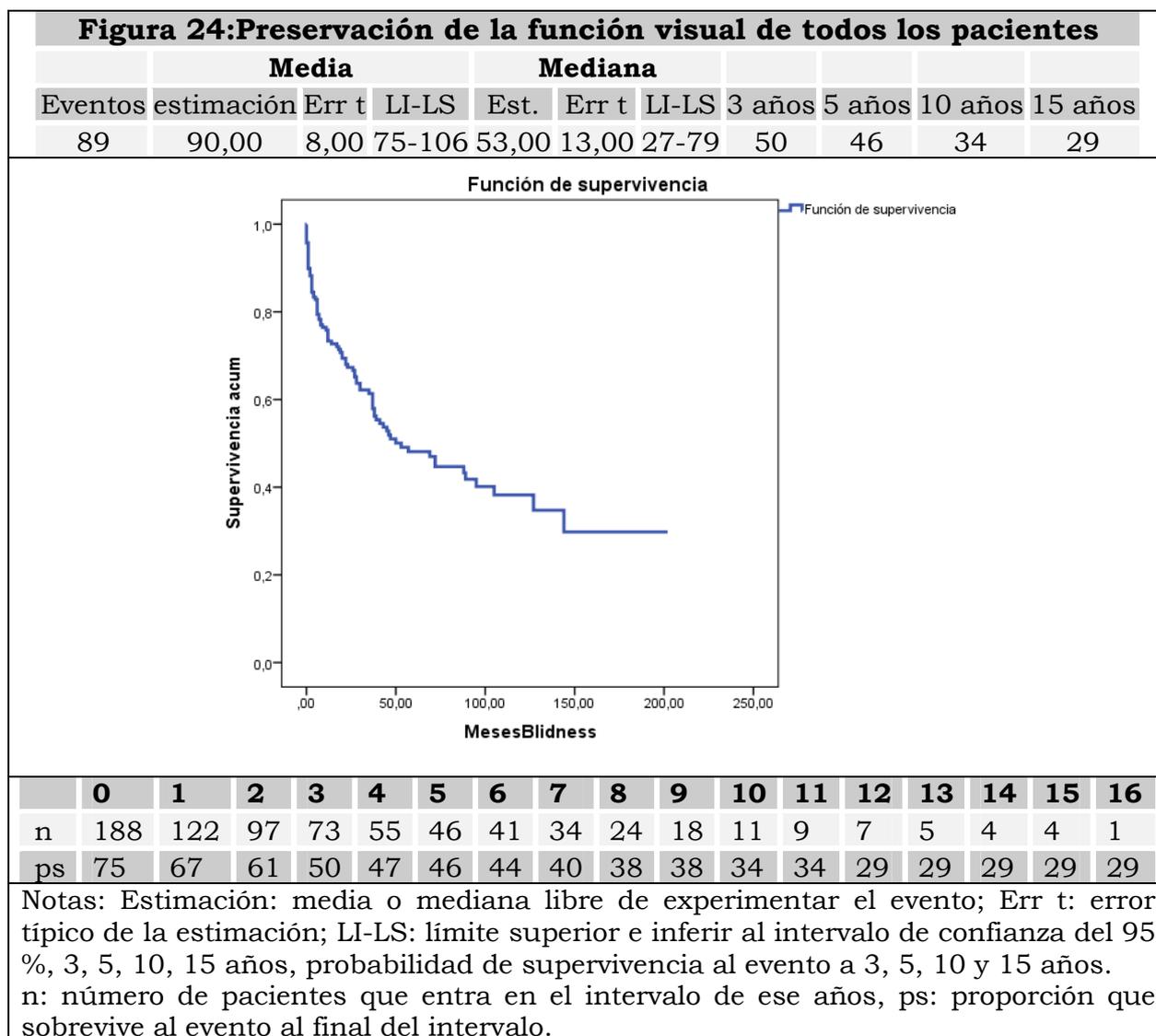
Para todo el estudio temporal dinámico de la regresión visual tras la braquiterapia podemos decir que las diferencias son estadísticamente significativas según la tasa de dosis y la pérdida de función visual es más rápida y mayor en el rango 1 de tasa de dosis.

3- Influencia de la tasa de dosis en la conservación de la función visual.

3.1.- Estudio de todos los pacientes de la cohorte.

3.1.1.- Preservación de la función visual sin tener en cuenta la tasas de dosis.

Del análisis de la función de supervivencia obtenemos 89 eventos con una media de 90 meses y unas probabilidades de 46, 34 y 29 % a 5, 10 y 15 años (figura 24).



Del análisis de la regresión de Cox obtenemos como factores pronósticos que favorecen la pérdida de función visual, los ligados al tamaño del tumor como el tamaño del aplicador, la actividad empleada, el número de fuentes, el tamaño TNM, la base y la altura. Otras ligadas a características del tumor como la forma de champiñón o la actividad y otras ligadas a la posición como la afectación macular o del polo posterior. Es favorable el color de iris azul.

En el modelo final multivariante tenemos la actividad del implante la forma del tumor y la afectación del polo posterior.

Tabla 13; Regresión de Cox para la conservación de la función visual de todos los pacientes									
Variable	Ref	Univariante				Multivariante			
		Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Tamaño aplicador	mm	0,000	1,222	1,110	1,346				
Actividad	mCi	0,000	1,023	1,014	1,032	0,000	1,028	1,018	1,038
Fuentes	N°	0,003	1,075	1,024	1,128				
Iris azul	Verde	0,108	0,556	0,272	1,137				
TNM	Δ	0,003	1,549	1,163	2,063				
Base	mm	0,004	1,120	1,037	1,210				
Altura	mm	0,000	1,206	1,107	1,314				
No afectación macular	SI	0,019	0,546	0,330	0,903				
Champiñón	Nodular	0,003	2,029	1,268	3,245	0,013	1,905	1,143	3,172
No polo posterior	Sí	0,022	0,614	0,405	0,932	0,004	0,508	0,322	0,802
No Actividad tumoral	Sí	0,077	0,471	0,205	1,084				

Notas: Ref: unidad de referencia de la variable
 Sig: significación estadística de la prueba, HR: Hazard ratio, tasa instantánea de riesgo, inf-sup valor superior e inferior al intervalo de confianza del 95 % del HR.

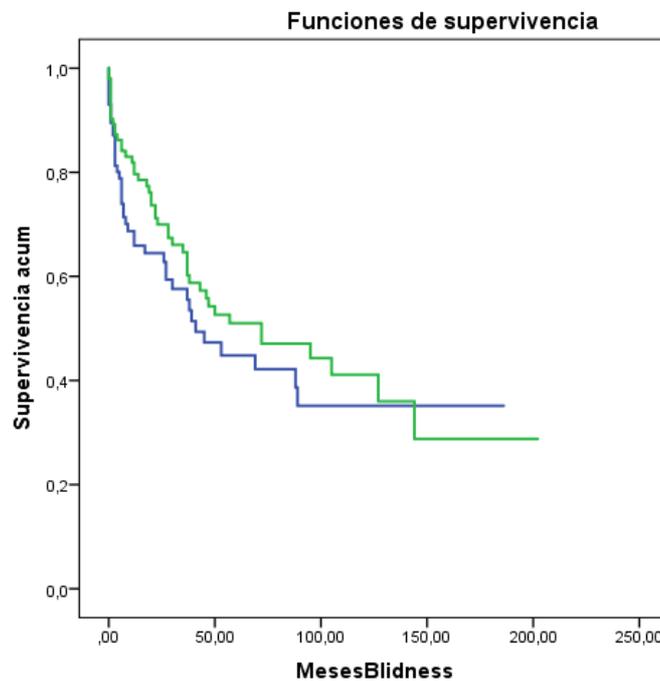
La tasa de dosis no aparece como factor pronóstico para la preservación de la función visual después de la braquiterapia, a diferencia de los se ha observado en el análisis de la regresión de la función visual.

3.1.2.- Preservación de la función visual al tener en cuenta la tasa de dosis.

Del análisis de las funciones de supervivencia para las tasas bajas obtenemos 42 eventos con una mediana de 41 meses y unas probabilidades de 41 y 34 % a 5 y 10 años. Para las tasas altas tenemos 47 eventos, una mediana de 72 meses y unas probabilidades de 51 y 41 % a 5 y 10 años. Las diferencias no son significativas (figura 25).

Figura 25: Preservación de la función visual al tener en cuenta la tasa de dosis.

Rango	Eventos	Media			Mediana			3 años	5 años	10 años	15 años
		estimación	Error	LI-LS	Est	Error	LI-LS				
1	42	82	11	62-103	41	9	23-59	46	41	34	34
2	47	94	10	74-114	72	25	22-122	54	51	41	28



		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	n	86	49	40	28	21	18	15	13	8	7	3	2	2	2	2	2	
	ps	68	63	56	46	44	41	41	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
2	n	102	73	57	45	34	28	26	21	16	11	8	7	5	3	2	2	1
	ps	81	70	64	54	51	51	46	44	41	41	36	36	28	28	28	28	28

Del análisis univariante obtenemos para las tasas bajas como factores pronósticos desfavorables algunos ligados al tamaño del tumor como el tamaño del aplicador, la actividad, el tamaño TNM o la altura demás de la forma de champiñón. Como favorable aparece el sexo femenino. En el análisis multivariante aparece la actividad del implante.

Para las tasas altas en el univariante y como favorables obtenemos el color de iris azul, la no afectación macular ni de polo posterior y como desfavorables, el tamaño del aplicador, la actividad del implante, el número de fuentes, el tamaño TNM, la base y la altura y la forma de champiñón. Forman el modelo multivariante la actividad del implante y la no afectación de polo posterior (tabla 14).

Tabla 14: Regresión de Cox por tasa de dosis										
Variable	Ref	Rango	Univariante				Multivariante			
			Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Mujer	Hombre	1	0,104	0,596	0,319	1,113				
		2								
Tamaño aplicador	mm	1	0,041	1,134	1,005	1,280				
		2	0,000	1,341	1,144	1,573				
Actividad	mCi	1	0,001	1,020	1,008	1,032	0,001	1,020	1,008	1,032
		2	0,000	1,031	1,015	1,048	0,000	1,023	1,011	1,035
Fuentes	Nº	1								
		2	0,007	1,094	1,025	1,168				
Iris azul	Verde	1								
		2	0,102	0,447	0,170	1,173				
TNM	Δ	1	0,105	1,423	0,929	2,179				
		2	0,035	1,584	1,033	2,428				
COMS	Δ	1								
		2	0,013	4,631	1,382	15,513				
Base	mm	1								
		2	0,025	1,124	1,015	1,245				
Altura	mm	1	0,019	1,175	1,027	1,345				
		2	0,000	1,286	1,117	1,481				
No afec macular	SI	1								
		2	0,016	0,455	0,240	0,863				
Champiñón	Nodular	1	0,042	1,875	1,023	3,437				
		2	0,068	2,613	0,933	7,321				
No afec. Polo post	SI	1								
		2	0,035	0,525	0,288	0,957	0,067	0,534	0,273	1,046

Para la preservación de la función visual las diferencias de las funciones de supervivencia no son significativas y los factores pronósticos difieren según el rango de tasa de dosis aunque ésta no está entre ellos.

Para toda la cohorte podemos decir que para la preservación de la función visual las diferencias de las funciones de supervivencia no son significativas para la separación por rango de tasa de dosis, la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico y los factores pronósticos difieren según el rango de tasa de dosis.

3.2.- Conservación de la función visual en la clasificación COMS.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación COMS

Tabla 15: Conservación de la función visual y clasificación COMS

	General	Pequeños	Medianos	Grandes
Dif sig	NA	SD	CS	NO
FP	NO	SD	NO	DI
Dif en FP	NA	SD	SI	DI

Notas: Dif sig: diferencias significativas; CS: Clínicamente significativas; FP: ¿La tasa de dosis es factor pronóstico?; Dif en FP: ¿La tasa de dosis hace distintos los factores pronóstico?

Para el estudio de la preservación de la función visual de la cohorte separada por tamaños según la clasificación COMS podemos decir que las diferencias según el rango de tasa de dosis son significativas, que la tasa de dosis no es un factor pronóstico pero que al considerar los rangos de tasa de dosis, los factores pronósticos son distintos.

3.3.- Conservación de la función visual en la clasificación TNM.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación TNM.

Tabla 16: Conservación de la función visual y clasificación TNM

	General	T1	T2	T3	T4
Dif sig	NA	NO	NO	NO	DI
FP	NO	NO	NO	NO	DI
Dif en FP	NA	SI	SI	SI	DI

Como resumen del estudio de la cohorte separada por tamaños TNM, para la preservación de la función visual, podemos decir que las diferencias de las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no es un factor pronóstico, pero que cada rango de tasa de dosis tiene factores pronósticos distintos.

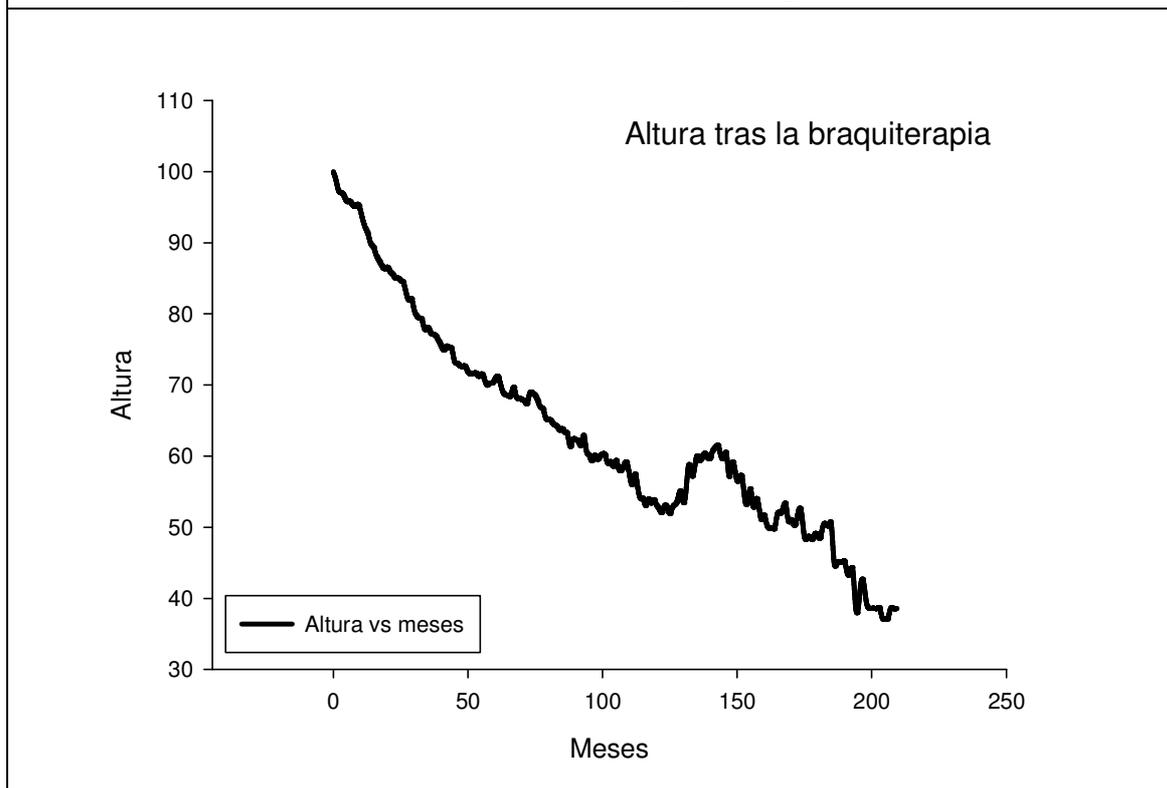
Como resumen del estudio completo de la influencia de la tasa de dosis en la función visual podemos decir que las diferencias en las curvas de supervivencia son clínicamente significativas en algún grupo, que la tasa de dosis no es un factor pronóstico y que algunos factores pronósticos son distintos según el rango de tasa de dosis considerado.

4.- Análisis temporal dinámico de la regresión tumoral.

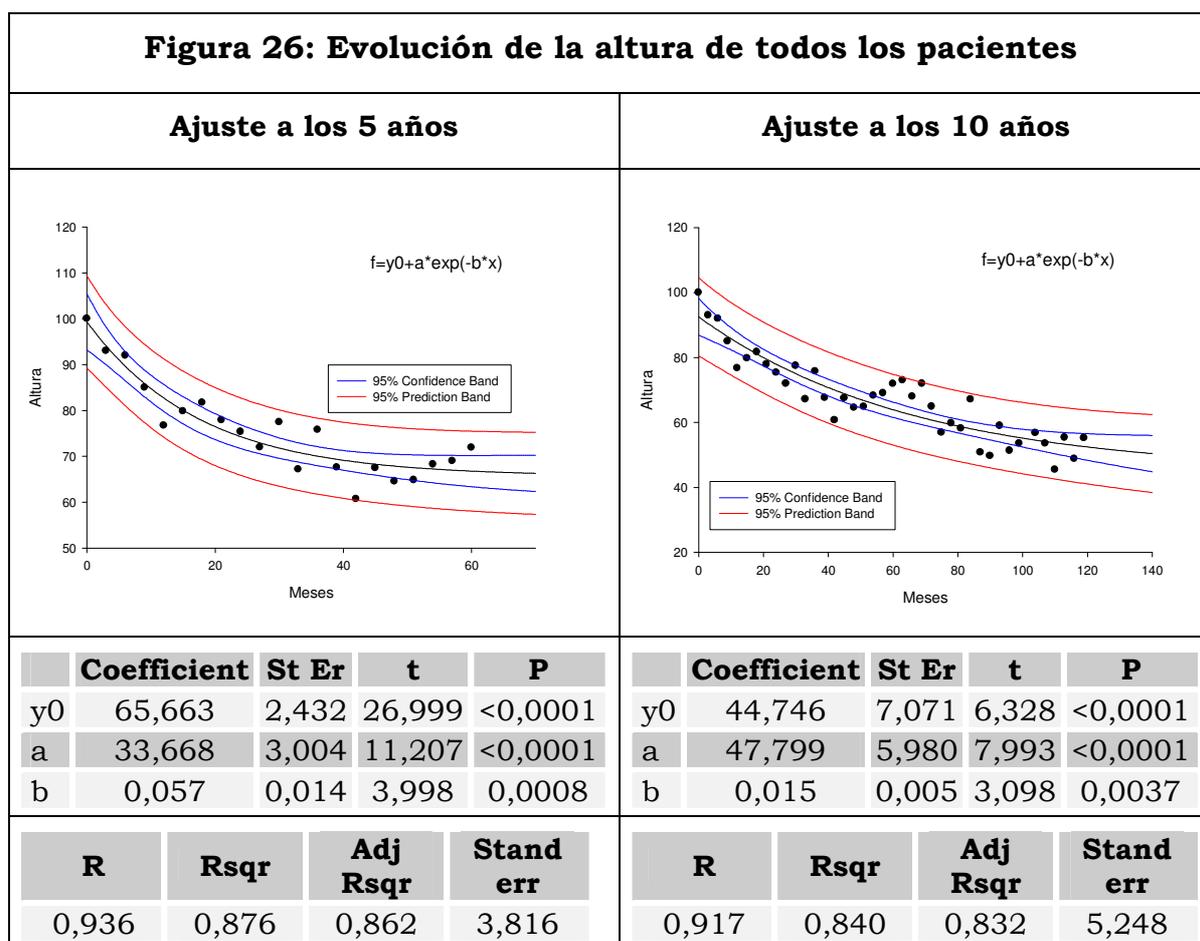
4.1.- Análisis de todos los pacientes de la cohorte.

La regresión del tumor de toda la cohorte de los pacientes puede ser representada en relación con los meses de seguimiento como una función decreciente con el tiempo, como vemos una vez rebajada la componente aleatoria. Llama la atención la singularidad en torno a los 140 meses (figura 25).

Figura 25: Regresión de la altura tumoral normalizada a partir del momento de la braquiterapia



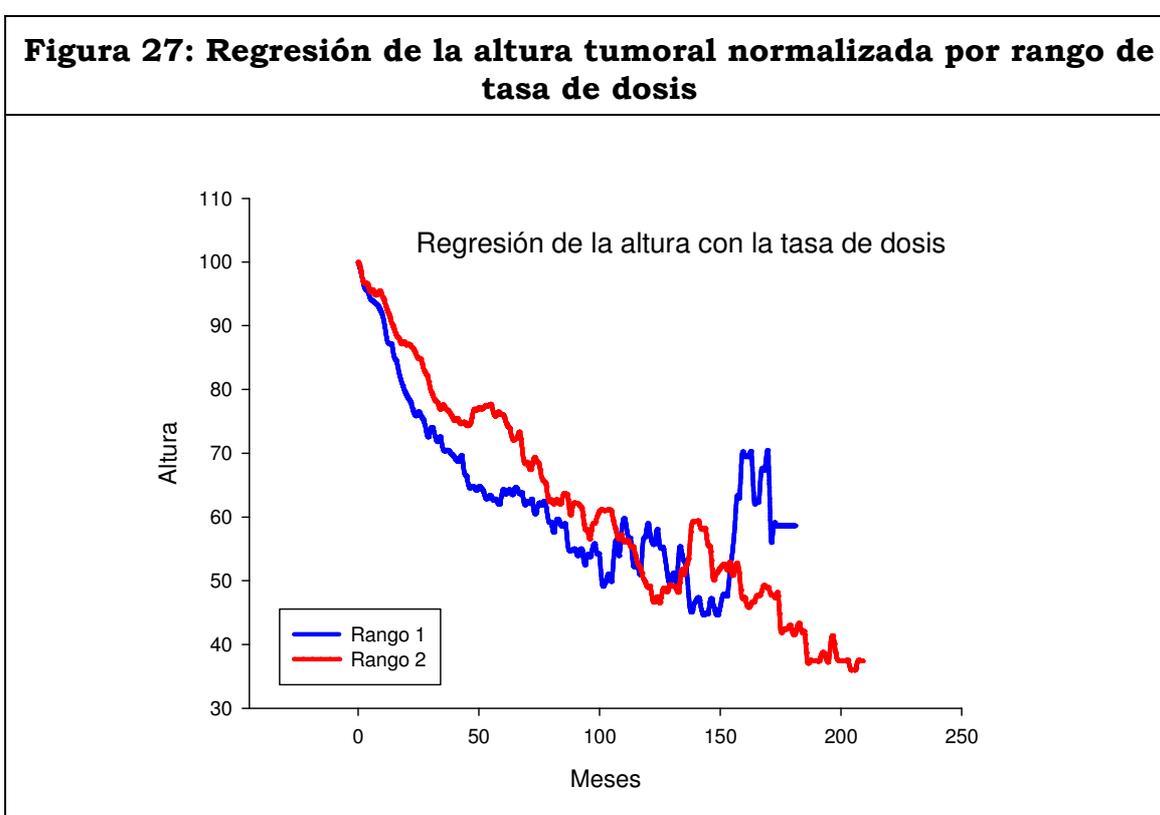
Y puede ser aproximada a los 5 y 10 años como años como funciones exponenciales negativas de 3 parámetros. El parámetro que da cuenta de la velocidad de regresión es $b = 0,057$ a 5 años y $b = 0,015$ a 10 años. Los parámetros de ajuste son $R^2 = 0,876$ a 5 años y $R^2 = 0,840$ a 10. En los dos casos se ha pasado la prueba de homocedasticidad, de normalidad y de autocorrelación (figura 26). Del estudio de las funciones de ajuste se observa el decrecimiento es más rápido en los 5 primeros años y que al cabo de este periodo el decrecimiento no ha terminado.



4.2.- Análisis de todos los pacientes por rango de tasa de dosis.

4.2.1.- Análisis de toda la serie temporal.

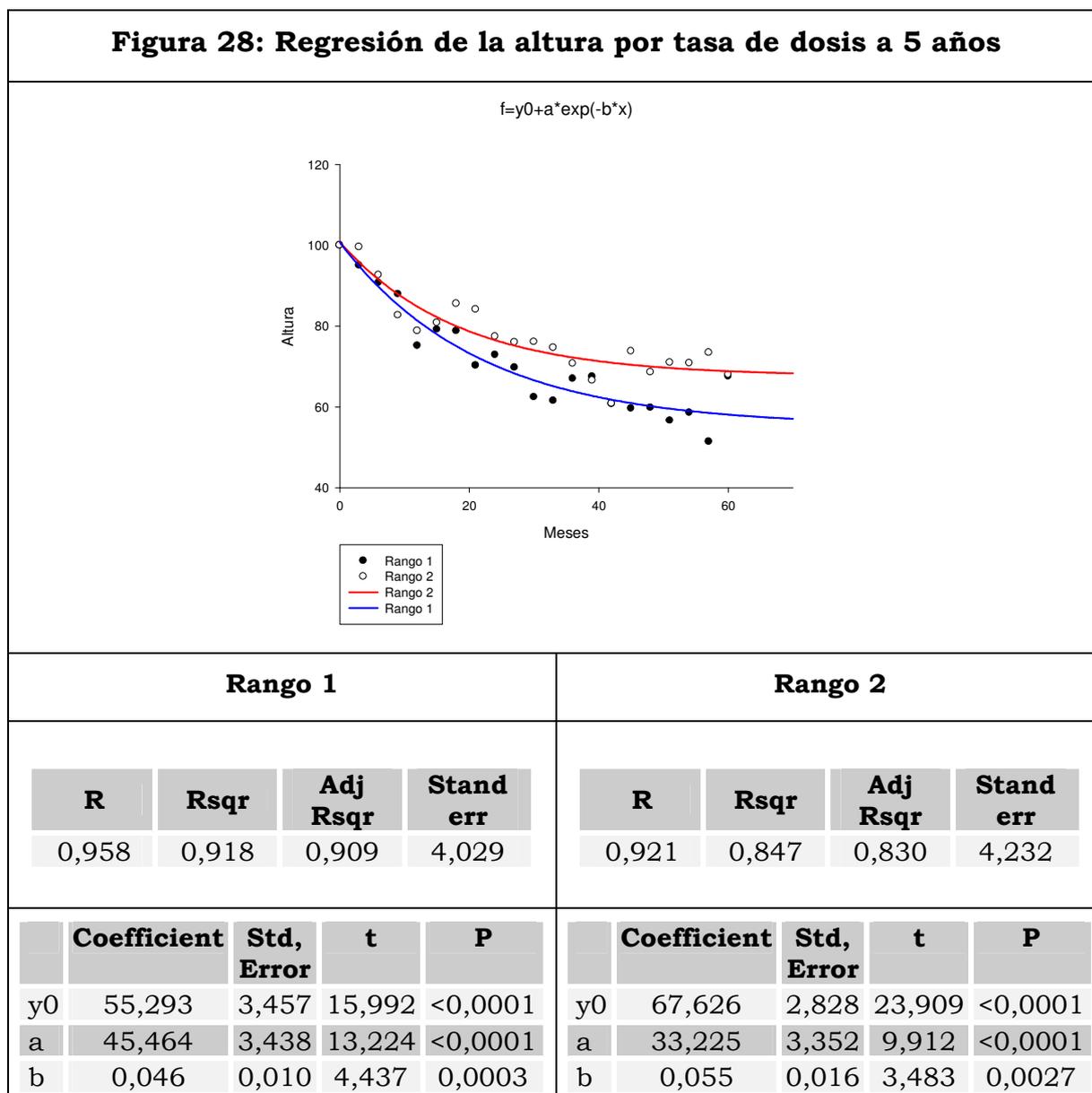
Del análisis de la serie temporal vemos que las dos curvas transcurren de forma similar hasta las últimas observaciones, donde empiezan a disminuir las observaciones. Las diferencias no son estadísticamente significativas, $P = 0.138$ (figura 27).



La separación por tasas de dosis no hace las curvas significativamente distintas.

4.2.2.- Análisis a 5 años.

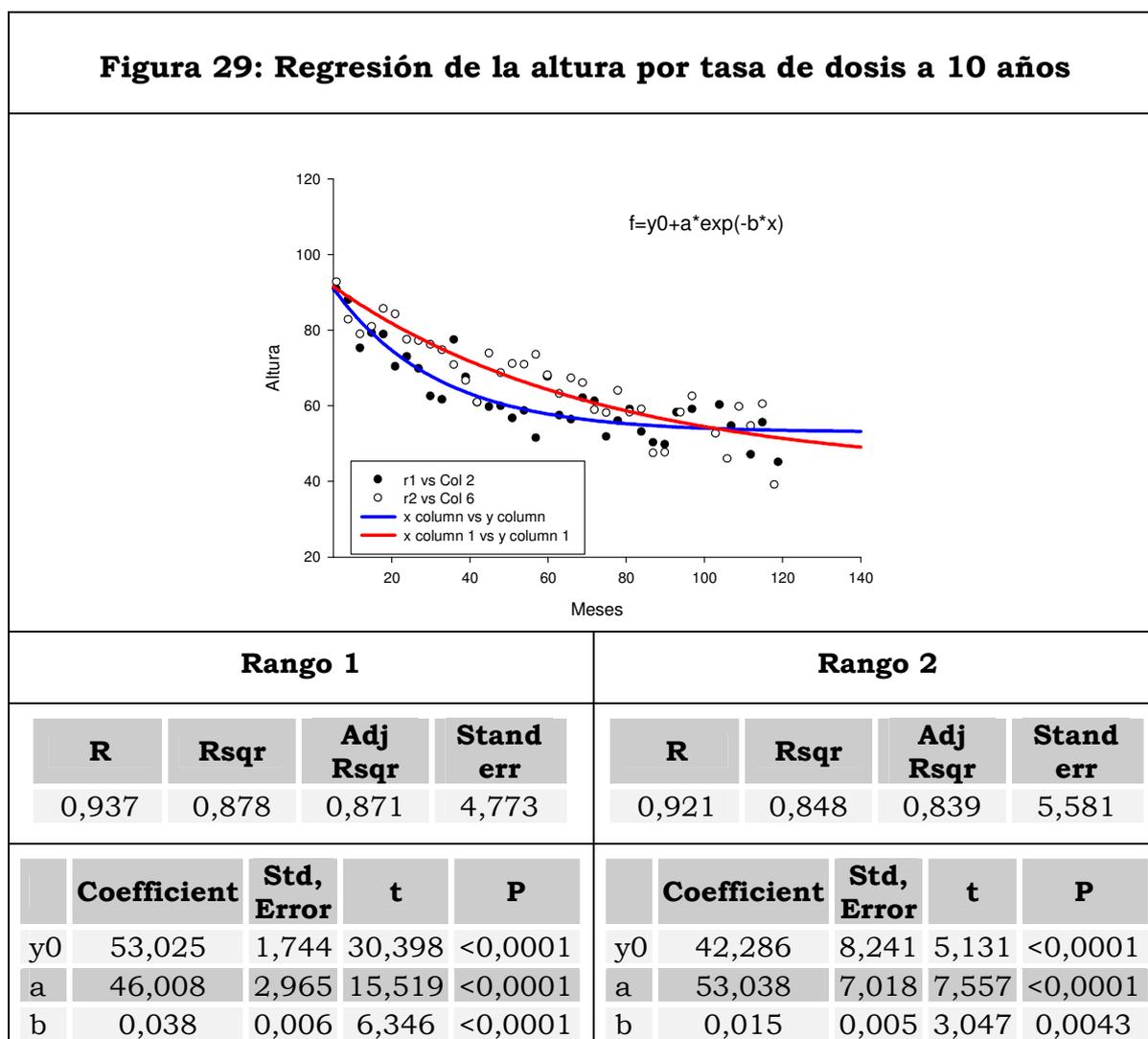
De los ajustes de las curvas a 5 años a una función exponencial negativa de 3 parámetros vemos el rango 1 tiene un decrecimiento más rápido que el rango 2. Las diferencias son estadísticamente significativas $P = 0.034$. En los dos rangos se ha pasado la prueba de constancia de la varianza (figura 28) y el resto de las condiciones para el ajuste por mínimos cuadrados.



Las diferencias entre las funciones de regresión tumoral a 5 años son estadísticamente significativas entre los rangos de tasa de dosis y el decrecimiento es mayor para el rango 1.

4.2.3.- Análisis a 10 años.

Para la comparación entre rangos a 10 años tenemos que las diferencias son clínicamente significativas, $P = 0.098$, y que el decrecimiento es distinto para los dos rangos (figura 29).



Las diferencias entre las funciones de regresión tumoral a 10 años son clínicamente significativas entre los rangos de tasa de dosis y el decrecimiento es mayor para el rango 1.

Podemos decir que para el estudio de toda la cohorte, sin desagregar por tamaños las diferencias de las funciones de regresión tumoral son significativas y que el decrecimiento es mayor para el rango 1.

4.3.- Análisis para la clasificación COMS.

Un resumen de los hallazgos en la clasificación COMS puede verse en la tabla 17:

Tabla 17: Resultados clasificación COMS para la regresión de la función visual									
	Pequeños			Medianos			Grandes		
	General	5 años	10 años	General	5 años	10 años	General	5 años	10 años
Dif sig	SD	SD	SD	CS	CS	CS	ES	ES	DI
Rango disminución mayor	NA	SD	SD	NA	1	1	NA	DI	DI

Al estudiar la regresión tumoral para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, las diferencias entre los rangos de tasas de dosis son clínicamente significativas y que la regresión es mayor y más rápida en el rango 1.

4.4.- Análisis para la clasificación TNM.

Un resumen de los hallazgos en la clasificación TNM puede verse en la tabla 18:

Tabla 18: Resultados clasificación TNM para la regresión visual												
	T1			T2			T3			T4		
	General	5 años	10 años									
Dif sig	SI	ES	ES	ES	CS	NO	ES	NO	NO	NO	DI	DI
Rango dism mayor	NA	1	1	NA	1	1	NA	1	1	NA	DI	DI

Al estudiar la regresión tumoral para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación TNM, las diferencias entre los rangos de tasas de dosis son estadísticamente significativas y que la regresión es mayor y más rápida en el rango 1.

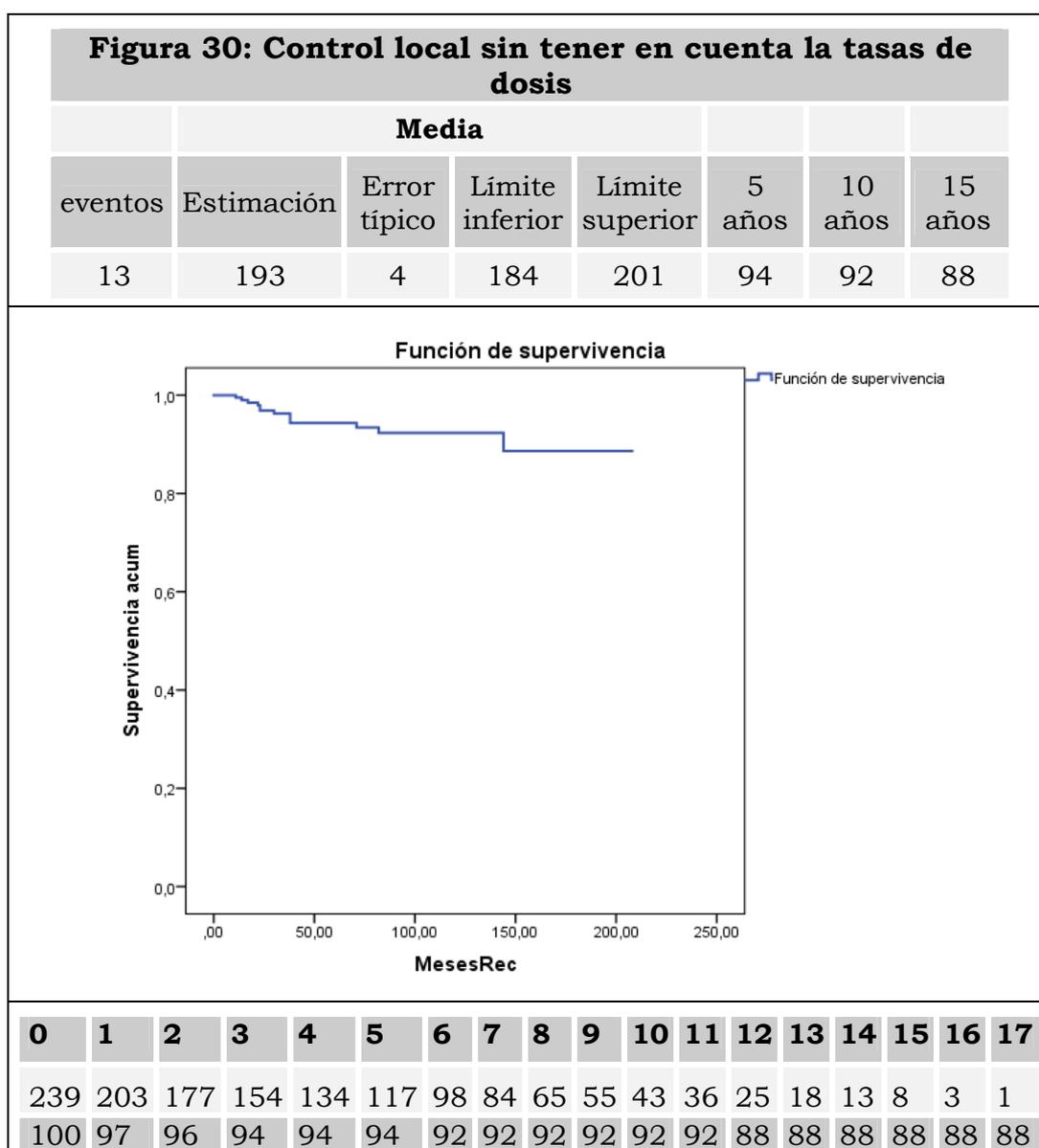
Para todo el análisis de la regresión tumoral podemos decir, como resumen, que la diferencia en la regresión tumoral es significativa según el rango de tasa de dosis y que la regresión es mayor para el rango 1.

5.- Influencia de la tasa de dosis en el control local.

5.1.- Estudio de todos los pacientes de la cohorte.

5.1.1.- Estudio del control local sin tener en cuenta la tasa de dosis.

Hemos tenido 13 eventos, con una media libre de 193 meses y unas probabilidades de 94, 92 y 88 % a 5, 10 y 15 años (figura 30).



Del análisis univariante vemos que son pronósticos desfavorables la regresión a 12 meses (multivariante HR = 1,017) y el tamaño de la base. Son favorables la no afectación macular (multivariante HR = 0,299) y la no yuxtapapilaridad (tabla 19).

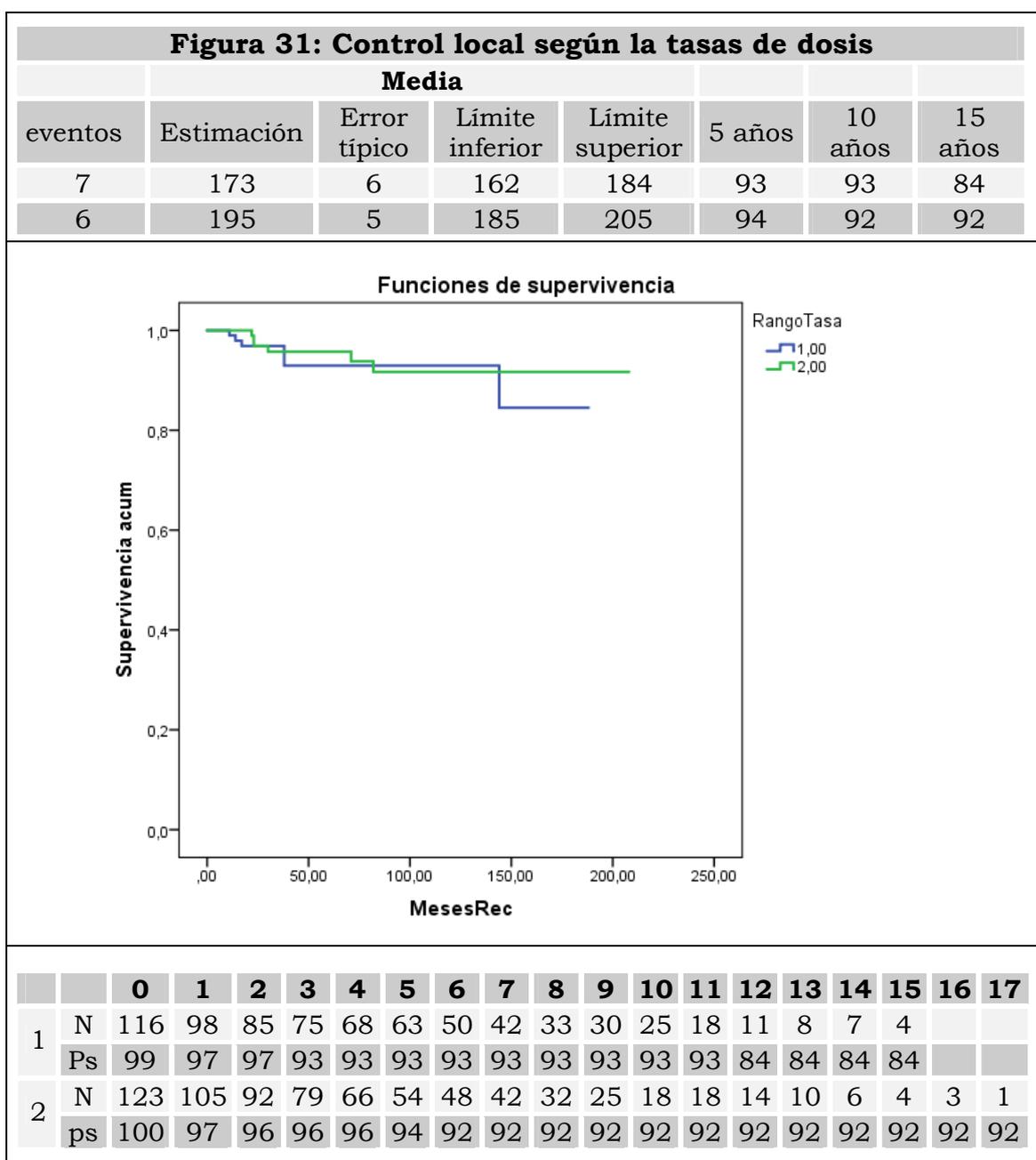
Tabla 19: Regresión de Cox del control local para todos los pacientes									
Variable	Ref	Univariante				Multivariante			
		Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Regresión 12 meses	%	0,078	1,016	0,998	1,034	0,055	1,017	1,000	1,035
Base máxima	mm	0,076	1,208	0,981	1,489				
No afectación macular	Si	0,049	0,333	0,112	0,994	0,030	0,299	0,100	0,890
No yuxtapapilar	SI	0,039	0,307	0,100	0,941				

Para el control local, la tasa de dosis no aparece entre los factores pronósticos en la regresión de Cox.

5.1.2.- Control local teniendo en cuenta la tasas de dosis.

Al comparar las curvas de supervivencia obtenemos para las tasas bajas 7 eventos con una media de 173 meses y unas probabilidades de 93, 93 y 84 % a 5, 10 y 15 años.

Para las tasas altas obtenemos 6 eventos, una media de 195 meses y una probabilidad de 94 y 92 % a 5 y 10 años. Las diferencias no son estadísticamente significativas (figura 31).



Para las tasas bajas tenemos como favorable la no afectación macular (HR = 0,215). Para las altas la no yuxtapapilaridad y como desfavorables la regresión a 12 meses (HR = 1,045) y el tamaño de la base (HR = 1,229) (tabla20).

Tabla 20: Regresión de Cox para el control local por tasa de dosis										
			Univariante				Multivariante			
Variable	Ref	Rango	Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Regresión 12 meses	%	1								
		2	0,003	1,038	1,013	1,064	0,002	1,045	1,016	1,075
Tamaño COMS	Δ	1								
		2	0,060	7,952	0,915	69,129				
Base máxima	mm	1								
		2	0,080	1,287	0,971	1,705	0,058	1,229	0,993	1,521
No afec. Macular	Si	1	0,044	0,215	0,048	0,962	0,044	0,215	0,048	0,962
		2								
No yuxtapapilar	SI	1								
		2	0,052	0,205	0,041	1,015				

Podemos decir que, para el control local y en la muestra general dividida por rango de tasa de dosis, no hay diferencias en cuanto a las funciones de supervivencia y no aparece como factor pronóstico pero éstos son distintos según el rango.

Para el estudio de toda la muestra de pacientes en el control local los rangos de tasa de dosis no hacen diferentes las funciones de supervivencia, no aparece entre los factores pronóstico pero el resto de los factores son diferentes según el rango considerado.

5.2.- Control local de la enfermedad en la clasificación COMS

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación COMS (tabla 21).

Tabla 21: Control local y clasificación COMS				
	General	Pequeños	Medianos	Grandes
Dif sig	NA	SD	NO	NO
FP	NO	SD	NO	NO
Dif en FP	NA	SD	SI	DI

Al estudiar el control local para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, las diferencias entre los rangos de tasas de dosis no son significativas, la tasa de dosis no es factor pronóstico pero éstos son diferentes según el rango de tasa estudiado.

5.3.- Control local en la clasificación TNM.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación TNM (tabla 22).

Tabla 22: Control local y clasificación TNM					
	General	T1	T2	T3	T4
Dif sig	NA	NA	NO	NO	DI
FP	NO	NO	NO	NO	DI
Dif en FP	NA	NA	SI	SI	DI

Al estudiar el control local para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación TNM, las diferencias entre los rangos de tasas de dosis no son significativas, la tasa de dosis no es factor pronóstico pero éstos son diferentes según el rango de tasa estudiado.

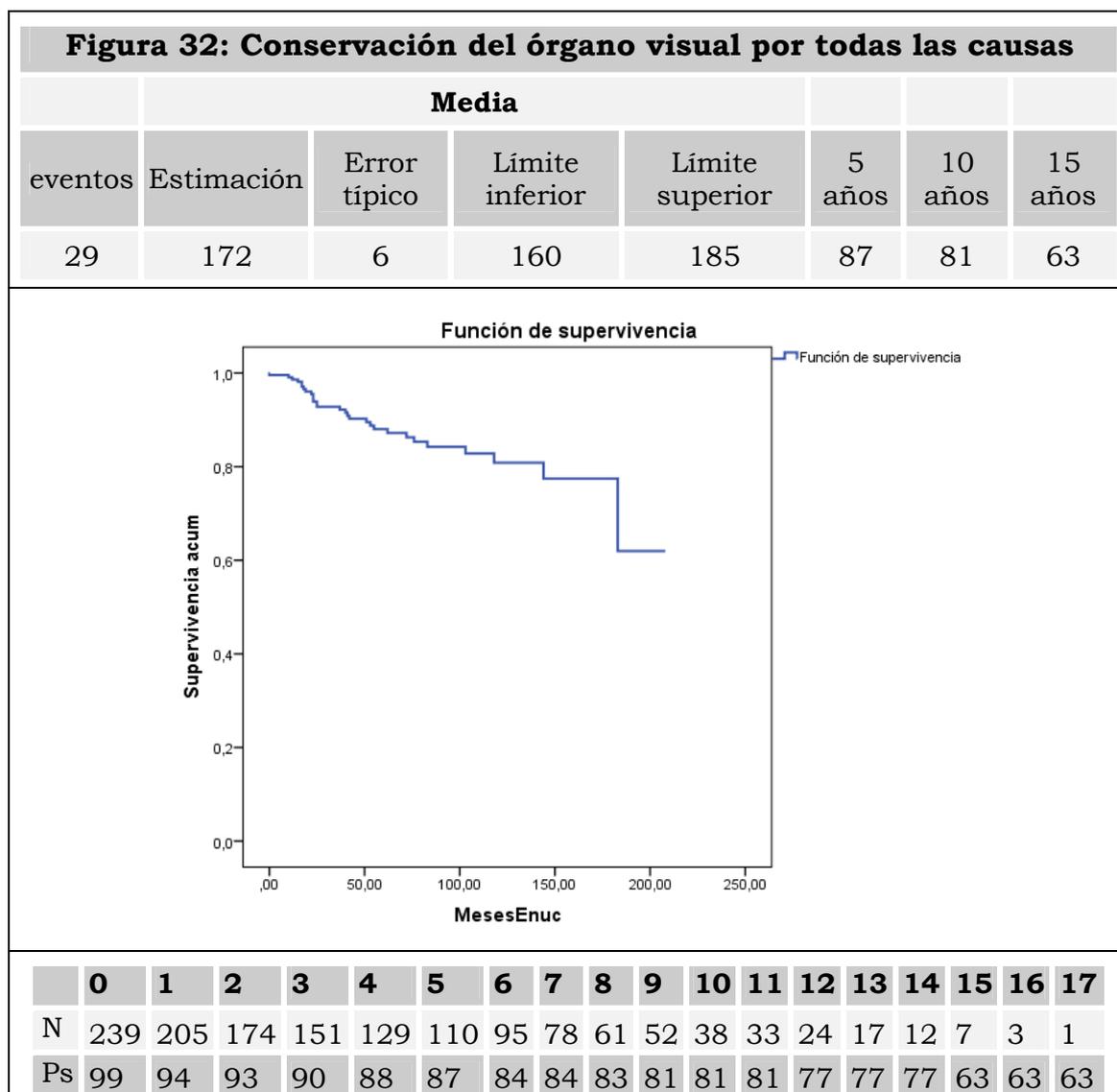
En todo el estudio del control local, los rangos de tasa de dosis no hacen diferentes las funciones de supervivencia, la tasa de dosis no es factor pronóstico pero éstos son distintos según el rango de tasa de dosis.

6.- La tasa de dosis en la conservación del órgano visual por todas las causas.

6.1.- Estudio de todas las enucleaciones.

6.1.1- Análisis de la conservación del órgano visual por todas las causas sin tener en cuenta la tasa de dosis.

Del análisis de la función de supervivencia del órgano visual observamos 29 eventos con una media de 172 meses y unas probabilidades de 87, 81 y 63 % a 5, 10 y 15 años (figura 32).



De la regresión de Cox tenemos que son factores desfavorables, los aplicadores COMS, la duración del tratamiento, la actividad del implante, el tamaño sea TNM o COMS, la base y la altura, el borde en cuerpo ciliar y la forma de champiñón.

Es favorable la tasa de dosis.

En el modelo multivariante quedan los aplicadores COMS, la base y la forma de champiñón (tabla 23).

Tabla 23: Conservación del órgano visual por todas las causas									
		Univariante				Multivariante			
Variable	Ref	Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Apli COMS	ROPES	0,032	2,917	1,096	7,765	0,017	3,273	1,238	8,652
Duración	h	0,051	1,008	1,000	1,017				
Tasa de dosis	cGy/h	0,071	0,986	0,971	1,001				
Actividad	mCi	0,023	1,021	1,003	1,040				
TNM	Δ	0,023	1,870	1,091	3,205				
COMS	Δ	0,004	4,159	1,563	11,066				
Base	mm	0,004	1,234	1,069	1,425	0,002	1,277	1,098	1,485
Altura	mm	0,003	1,266	1,081	1,483				
Borde cc	Post	0,036	3,066	1,073	8,763				
Champiñón	Nodular	0,001	3,498	1,663	7,359	0,001	3,705	1,751	7,839
Notas: Apli: aplicador; Δ: incremento en la clasificación; borde cc: borde en cuerpo ciliar; post: borde posterior									

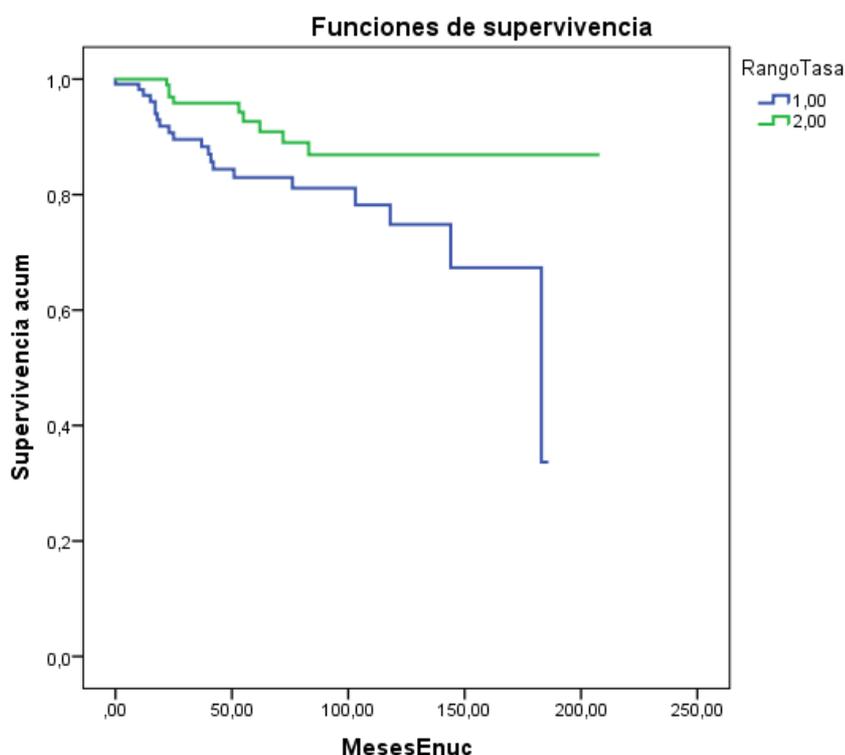
Vemos que para la conservación del globo ocular y en la muestra general aparece la tasa de dosis como factor pronóstico favorable, i.e., a mayor tasa menos riesgo de enucleación.

6.1.2.- Conservación del órgano visual al tener en cuenta la tasa de dosis.

Del análisis de las funciones de supervivencia obtenemos para las tasas bajas 20 eventos, una media de 148 meses y unas probabilidades de 83, 75 y 67 % a 5, 10 y 15 años. Para las tasas altas, 9 eventos, una media de 188 meses y unas probabilidades de 91 y 87 % a 5 y 10 años. Las diferencias son estadísticamente significativas con $p = 0,019$ (figura 33).

Figura 33: Conservación del órgano visual según la tasa de dosis

Rango	eventos	Estimación	Media			5 años	10 años	15 años
			Error típico	Límite inferior	Límite superior			
1	20	148	7	133	163	83	75	67
2	9	188	6	175	200	91	87	87



		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	N	116	98	80	70	62	57	47	38	30	27	21	16	10	7	6	3		
	Ps	98	91	90	84	83	83	81	81	78	75	75	75	67	67	67	67		
2	N	123	107	94	81	67	53	48	40	31	25	17	17	14	10	6	4	3	1
	Ps	100	97	96	96	93	91	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87

Del análisis de la regresión de Cox obtenemos que para las tasas bajas es favorable la regresión a 12 meses. Son desfavorables al aplicador COMS, la actividad del implante, el número de fuentes, el tamaño COMS, el tamaño de la base y la altura y la forma de champiñón. En el modelo multivariante quedarían la regresión a 12 meses, el tipo de aplicador, y la base la altura y la forma del tumor.

Para las tasas altas es favorable la no yuxtapapilaridad. Son desfavorables la regresión a 12 meses, el tamaño COMS, y la altura. En el multivariante quedan la regresión inicial y la altura (tabla 24).

Variable	Ref	Rango	Univariante				Multivariante			
			Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Regresión 12 meses	%	1	0,013	0,971	0,949	0,994	0,004	0,959	0,932	0,987
		2	0,003	1,030	1,010	1,051	0,004	1,035	1,011	1,059
Cuerpo ciliar	Coroides	1								
		2	0,061	7,823	0,906	67,513				
COMS	ROPES	1	0,033	3,762	1,114	12,703	0,052	4,412	0,989	19,676
		2								
Actividad	mCi	1	0,013	1,028	1,006	1,051	0,005	1,084	1,024	1,147
		2								
Fuentes	N	1	0,103	1,103	0,980	1,241				
		2								
COMS	Δ	1	0,041	3,266	1,052	10,144				
		2	0,109	5,513	,682	44,549				
Base	mm	1	0,019	1,264	1,039	1,538	0,003	1,671	1,196	2,334
		2								
Altura	mm	1	0,096	1,204	0,967	1,497	0,037	1,193	0,496	0,978
		2	0,097	1,311	0,953	1,803	0,105	1,271	0,951	1,698
Champi	Nodular	1	0,015	3,554	1,279	9,871	0,094	2,834	0,837	9,601
		2								
No yuxtapap	SI	1								
		2	0,039	0,250	0,067	0,933				

Notas: N: número de fuentes

Para el estudio de la conservación del globo ocular por todas las causas vemos que el rango de tasa de dosis hace diferentes las funciones de supervivencia, que la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico, pero que los factores son distintos según el rango de tasa de dosis estudiado

Para el estudio de la conservación del globo ocular por todas las causas para toda la cohorte de pacientes, vemos que las funciones de supervivencia son diferentes al separar por rangos de tasa de dosis, que la tasa de dosis aparece como factor pronóstico, levemente protector y que cada rango de tasa de dosis tiene factores pronóstico distintos salvo la altura del tumor.

6.2.- Conservación del órgano visual por todas las causas en la clasificación COMS.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación COMS (tabla 25).

Tabla 25: Conservación del órgano visual y clasificación COMS				
	General	Pequeños	Medianos	Grandes
Dif sig	NA	SD	ES	NO
FP	SI	SD	NO	SI
Efecto	Protector	SD	NA	Protector
Dif en FP	NA	SD	SI	SI

Al estudiar la conservación del órgano visual por todas las causas para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, se observa que las diferencias entre los rangos de tasas de dosis son estadísticamente significativas, que la tasa de dosis es un factor pronóstico protector y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

6.3.- Conservación del órgano visual por todas las causas en la clasificación TNM.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación TNM.

Tabla 26: Conservación del órgano visual total y clasificación TNM

	General	T1	T2	T3	T4
Dif sig	NA	NO	ES	NO	NA
FP	SI	NO	SI	NO	NA
Efecto	NA	NA	PROTECTOR	NA	NA
Dif en FP	SI	DI	SI	SI	NA

Al estudiar la conservación del órgano visual por todas las causas para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación TNM, las diferencias entre los rangos de tasas de dosis son estadísticamente significativas, que la tasa de dosis es un factor pronóstico protector y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

Para todo el estudio de la conservación del globo ocular por todas las causas se ha observado que las diferencias de las curvas de supervivencia son significativas al separar por rango de tasa de dosis, que la tasa de dosis aparece como factor pronóstico protector y que los factores son distintos según el rango de tasa de dosis estudiado.

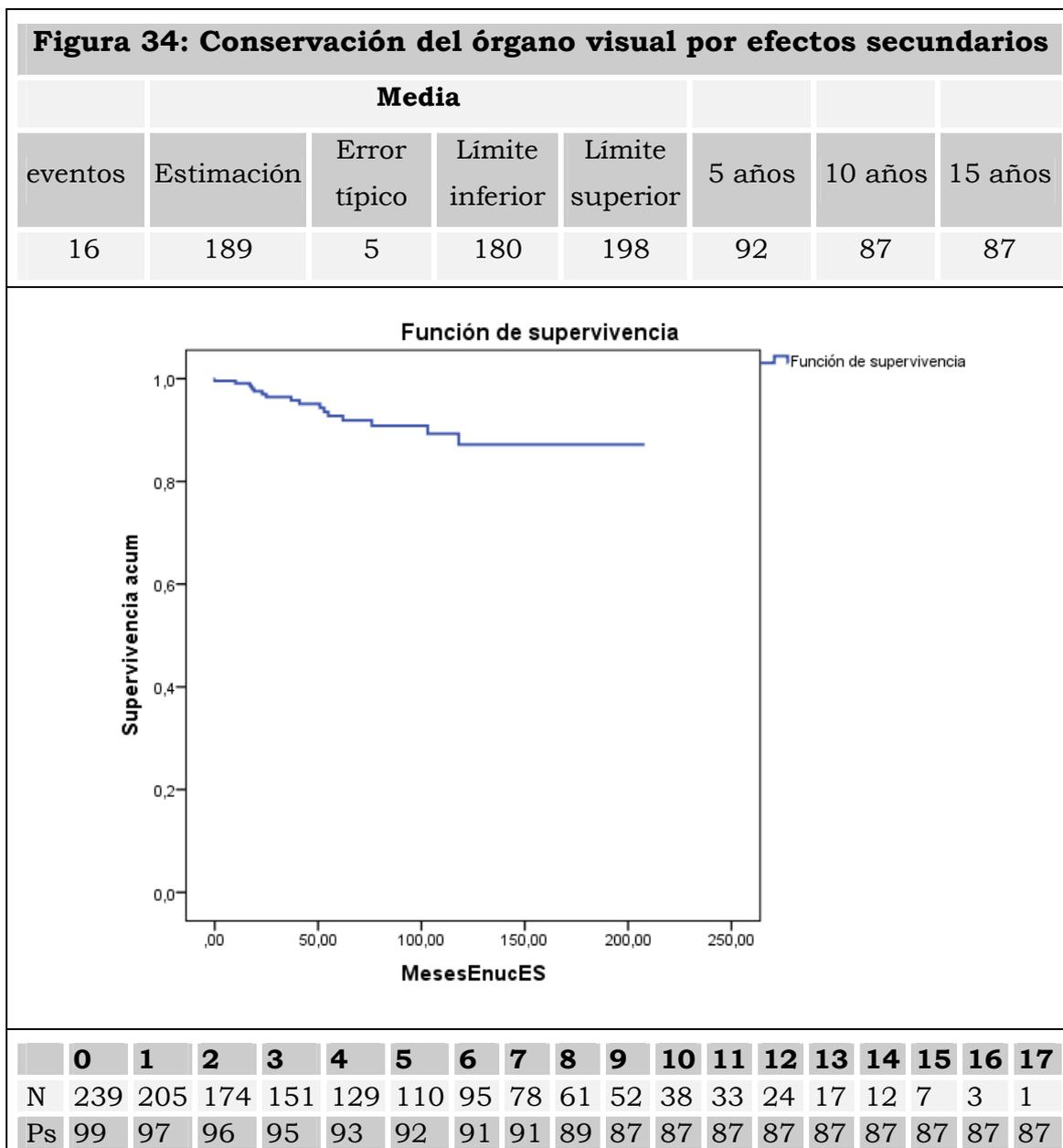
7.- Conservación del órgano visual por efectos secundarios.

7.1.- Estudio de todas las enucleaciones por efectos secundarios.

7.1.1- Análisis de la conservación del órgano visual por efectos secundarios sin tener en cuenta la tasa de dosis.

Las causas de enucleación han sido la recidiva y los efectos secundarios. Las recidivas ya han sido estudiadas en una sección anterior por lo que pasamos a estudiar con detalle la conservación del órgano visual por efectos secundarios.

Del análisis de la función de supervivencia del órgano visual obtenemos 16 eventos con una media de 189 meses y unas probabilidades de 93 y 87 % a 5 y 10 años (figura 34).



Del análisis de la regresión de Cox obtenemos en el modelo univariante como favorable la tasa de dosis y como desfavorables la localización en cuerpo ciliar, la duración del tratamiento, la actividad del implante, el tamaños TNM y COMS, la base y la altura, el borde en cuerpo ciliar y la forma de champiñón.

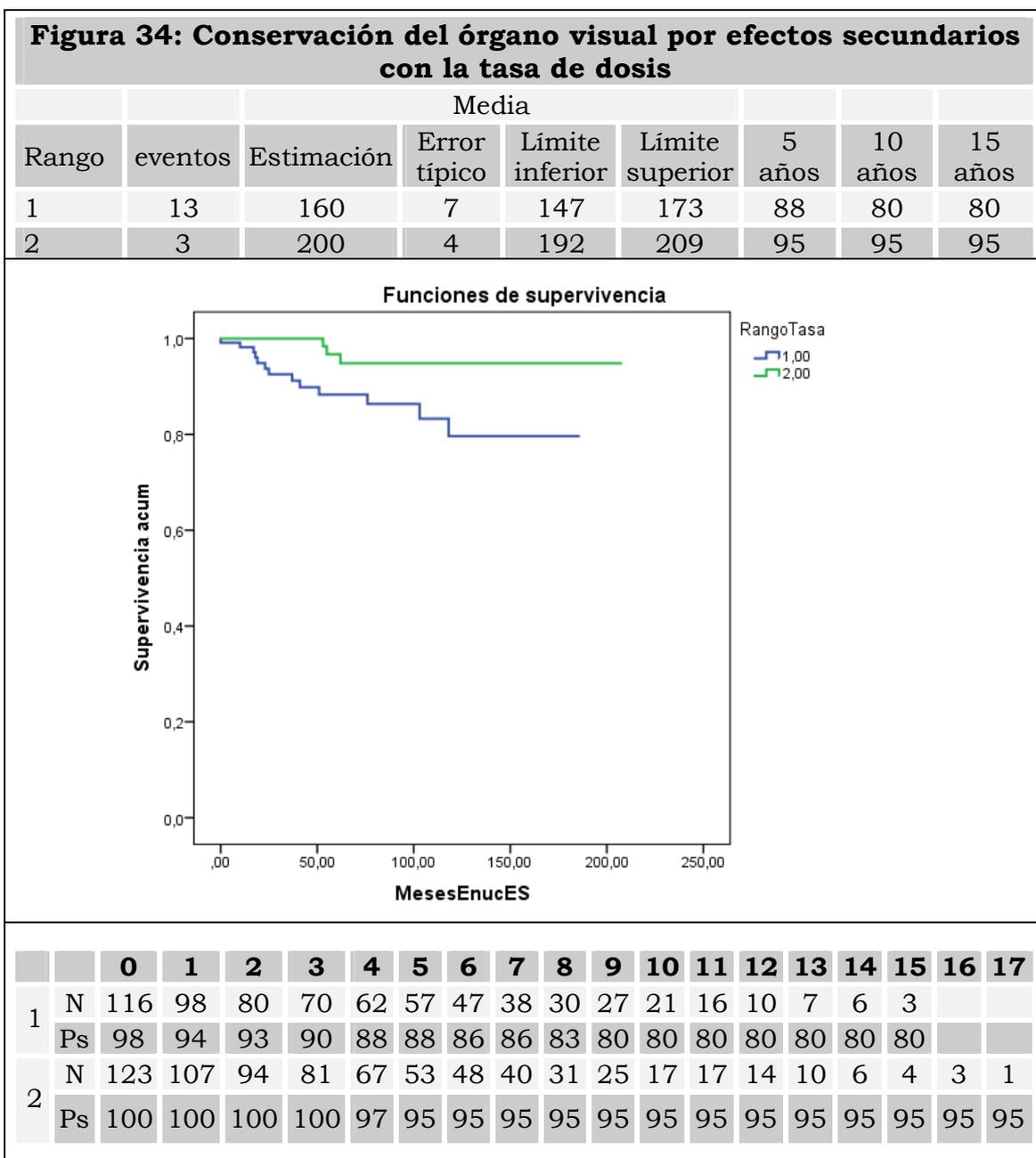
En el modelo multivariante pasarían la localización, la duración, la actividad, la base y la forma (tabla 27).

Tabla 27: Conservación del órgano visual por efectos secundarios									
Variable	Ref	Univariante				Multivariante			
		Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Cuerpo ciliar	Coroides	0,094	3,564	0,806	15,750	0,008	11,249	1,880	67,320
Duración	h	0,009	1,017	1,004	1,029	0,095	1,013	0,998	1,028
Tasa de dosis	cGy/h	0,014	0,967	0,941	0,993				
Actividad	mCi	0,012	1,030	1,006	1,053	0,017	1,041	1,007	1,077
TNM	Δ	0,027	2,325	1,102	4,907				
COMS	Δ	0,021	4,457	1,249	15,904				
Base	mm	0,035	1,233	1,015	1,498	0,013	1,475	1,086	2,005
Altura	mm	0,000	1,526	1,215	1,916				
Borde en cc	Posterior	0,049	4,213	1,003	17,685				
Champiñón	Nodular	0,001	6,529	2,266	18,812	0,003	7,847	1,986	31,007

Vemos en el estudio de toda la cohorte para la conservación del órgano visual por efectos secundarios la tasa de dosis es un factor pronóstico como protector, y que los factores son distintos según el rango estudiado.

7.1.2.- Conservación del órgano visual por efectos secundarios al tener en cuenta la tasa de dosis.

Del análisis de las funciones de supervivencia obtenemos para las tasas bajas 13 eventos, una media de 160 meses y unas probabilidades de 88 y 80 % a 5 y 10 años. Para las tasas altas, 3 eventos, una media de 200 meses y unas probabilidades de 95 y 95 %. Las diferencias son significativas con una $p = 0,009$ (figura 34).



Del análisis de la regresión de Cox obtenemos para las tasas bajas como favorables la regresión a 12 meses, y como desfavorables la actividad del implante, el tamaño COMS, la base y la altura y la forma de champiñón. En el multivariante la regresión, la actividad, la base y la forma, con predominio de la forma de champiñón.

Para las tasas altas son desfavorables la altura y la localización en cuerpo ciliar que está en el modelo multivariante (tabla 28).

Tabla 28: Conservación del órgano visual con la tasa de dosis										
Variable	Ref	Rango	Univariante				Multivariante			
			Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Regresión 12 meses	%	1	0,007	0,959	0,929	0,989	0,005	0,948	0,914	0,984
		2								
CC	Coroides	1								
		2	0,017	28,996	1,813	463,617	0,017	28,996	1,813	463,617
Actividad	mCi	1	0,008	1,033	1,008	1,058	0,063	1,039	0,998	1,082
		2								
COMS	Δ	1	0,059	3,608	0,955	13,636				
		2								
Base	mm	1	0,056	1,263	0,994	1,606	0,064	1,325	0,983	1,785
		2								
Altura	mm	1	0,021	1,401	1,051	1,867				
		2	0,074	1,703	0,950	3,052				
Champ	Nodular	1	0,012	6,903	1,529	31,156	0,106	3,857	,751	19,818
		2								

Para el estudio de la muestra general separada por rango de tasa de dosis y para la conservación del órgano visual por efectos secundarios las diferencias en las funciones de supervivencia son significativas, la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico, pero estos factores son distintos según el rango de tasa estudiado.

Para la conservación del globo ocular por efectos secundarios y para todos los pacientes de la cohorte las diferencias de las funciones de supervivencia son significativas la tasa de dosis es un factor pronóstico protector y además hace diferentes los factores pronósticos.

7.2.- Conservación del órgano visual por efectos secundarios en la clasificación COMS.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación COMS (tabla 29).

Tabla 29: Conservación del órgano visual por efectos secundarios y clasificación COMS				
	General	Pequeños	Medianos	Grandes
Dif sig	NA	SD	ES	NO
FP	SI	SD	NO	SI
Efecto	Protector	SD	NA	Protector
Dif en FP	NA	SD	SI	SI

Al estudiar la conservación del órgano visual por efectos secundarios para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, hemos encontrado que las diferencias entre las funciones de supervivencia son estadísticamente significativas, que la tasa de dosis es un factor pronóstico protector y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

7.3.- Conservación del órgano visual por efectos secundarios en la clasificación TNM.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación TNM (tabla 30).

Tabla 30: Conservación del órgano visual por efectos secundarios y clasificación TNM

	General	T1	T2	T3	T4
Dif sig	NA	NO	CS	NO	DI
FP	SI	DI	SI	NO	DI
Efecto	Protector	DI	Protector	NA	DI
Dif en FP	NA	DI	SI	SI	DI

Al estudiar la conservación del órgano visual por efectos secundarios para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación TNM, hemos encontrado que las diferencias entre las funciones de supervivencia son clínicamente significativas en alguno de los grupos, que la tasa de dosis es un factor pronóstico protector y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

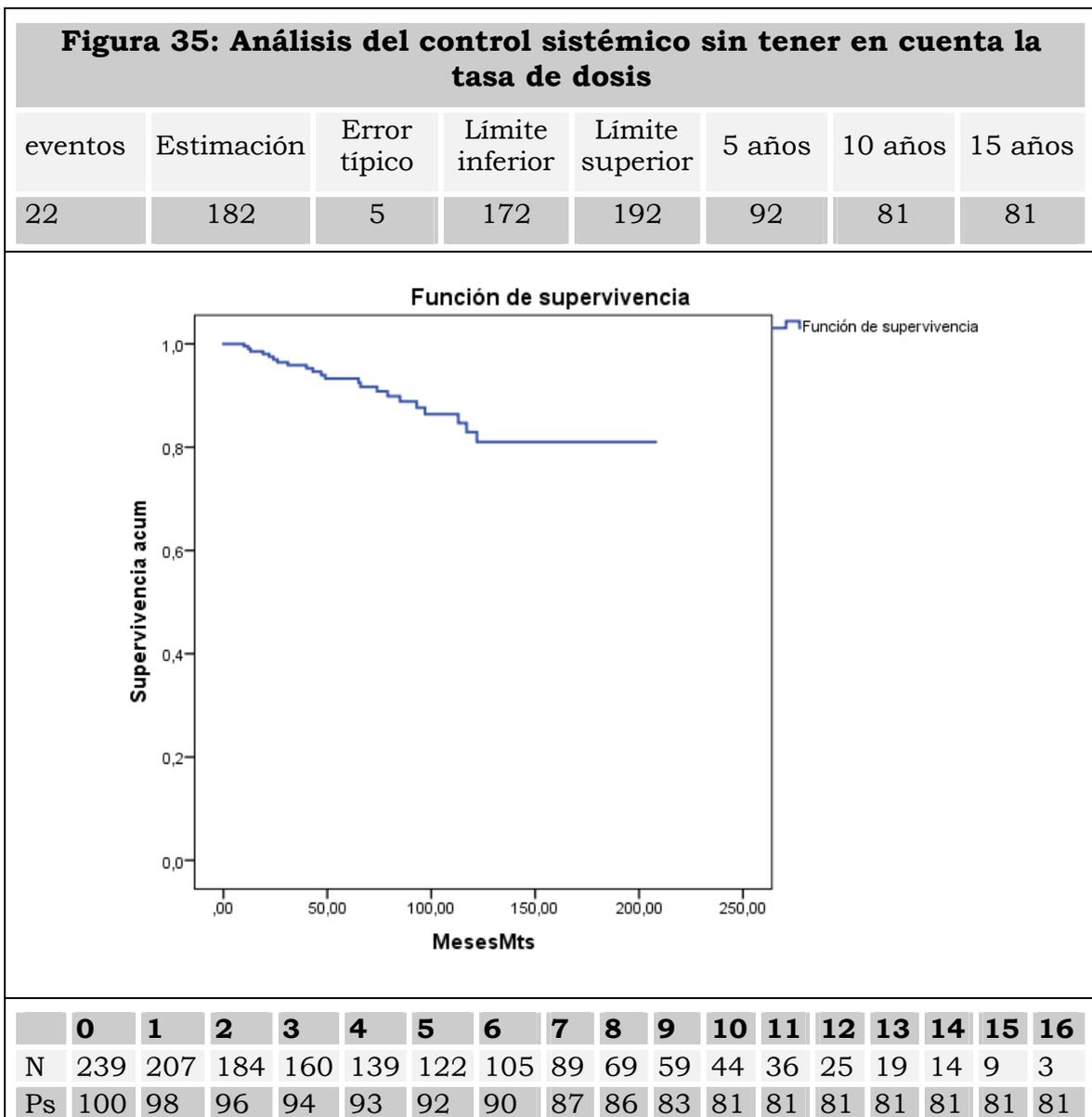
Hemos visto que para todo el estudio de la conservación del órgano visual por efectos secundario las diferencias en las curvas de supervivencia son significativas según el rango de tasa de dosis, que aparece la tasa de dosis como factor pronóstico protector, a mayor tasa de dosis menos probabilidad de enucleación y que el rango de tasa de dosis hace diferentes los factores pronósticos.

8.- Influencia de la tasa de dosis en el control sistémico.

8.1.- Estudio del control sistémico en toda la cohorte de pacientes.

8.1.1.- Análisis del control sistémico sin tener en cuenta la tasa de dosis.

Hemos observado 22 eventos con una media de 172 meses y unas probabilidades de 92, 81 y 81 % a 5, 10 y 15 años (figura 35).



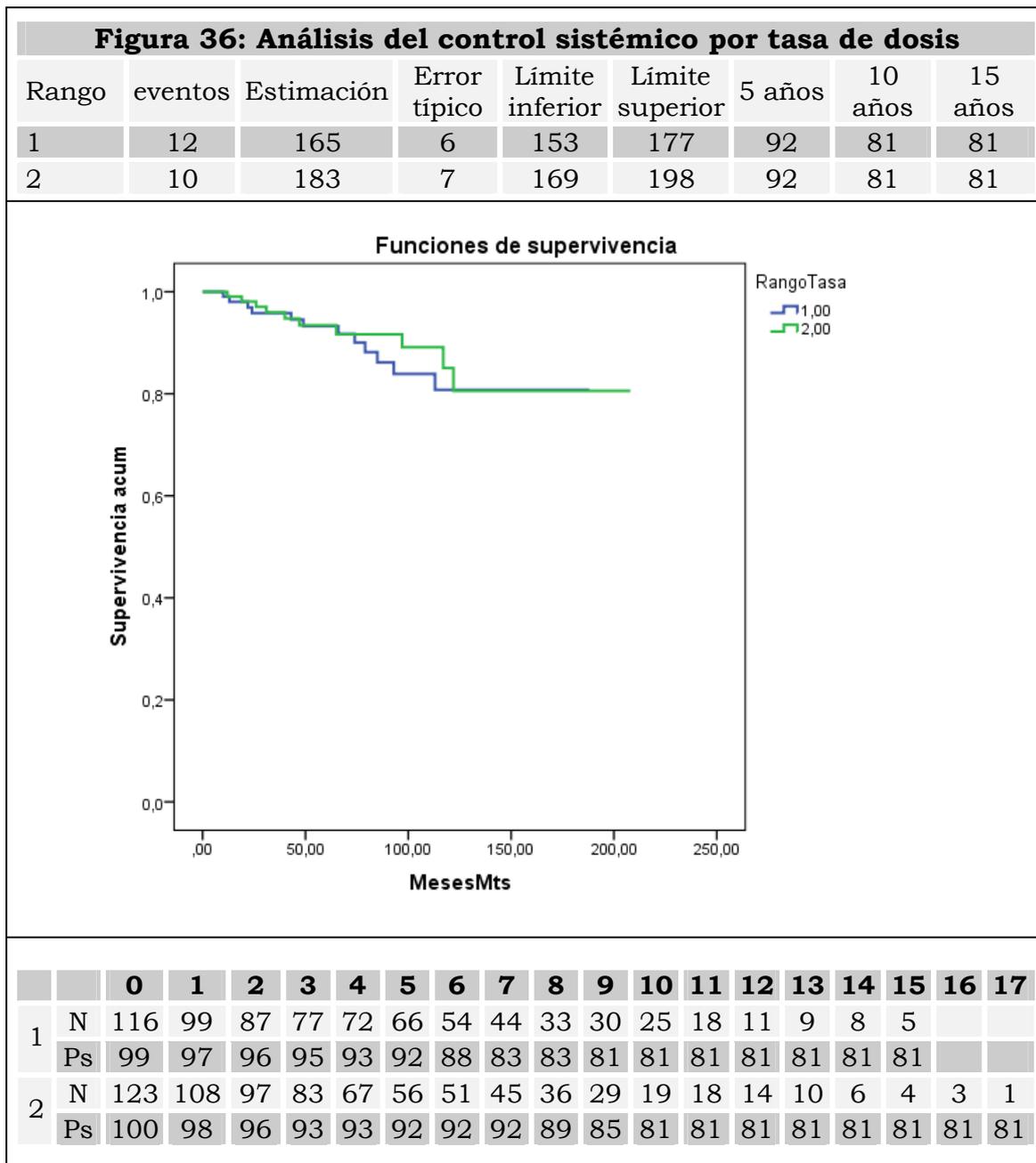
Del análisis de la regresión de Cox obtenemos que son factores pronósticos favorables la regresión a 6 meses, y desfavorables, el aplicador COMS, el tamaño del aplicador, la actividad del implante, el número de fuentes, el color de iris azul y el diámetro mayor de la base. En el modelo multivariante quedan la regresión a 6 meses, y el tipo y tamaños del aplicador (tabla 31).

Tabla 31: Regresión de Cox del control sistémico sin tener en cuenta la tasa de dosis									
		Univariante				Multivariante			
Variable	Ref	Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Regresión 6 meses	%	0,046	0,988	0,976	1,000	0,053	0,990	0,979	1,000
COMS	ROPES	0,017	3,914	1,277	12,001	0,044	4,317	1,040	17,911
Tamaño aplicador	mm	0,000	1,595	1,250	2,036	0,003	1,558	1,161	2,092
Actividad	mCi	0,017	1,026	1,005	1,049				
Fuentes	n	0,007	1,149	1,039	1,271				
Iris azul	Verde	0,070	2,759	0,921	8,263				
Base	mm	0,029	1,200	1,018	1,414				

Para el estudio del control sistémico de toda la cohorte de pacientes, la tasa de dosis no es factor pronóstico.

8.1.2.- Análisis del control sistémico de todos los pacientes por tasa de dosis.

Para las tasas bajas observamos en las funciones de supervivencia 12 eventos, una media de 165 meses y unas probabilidades de 92 y 81 % a 5 y 10 años. Para las tasas altas, 10 eventos, 183 meses y 92, 81 y 81 % a 5, 10 y 15 años. Las diferencias no son significativas.



Para las tasas bajas es factor favorable la forma de champiñón y desfavorables el tamaño del aplicador, la actividad del implante, el número de fuentes, el color de iris azul y el mayor tamaño TNM y de la base. En el modelo final está el tamaño del aplicador. Para las tasas altas es favorable la regresión a 6 meses y desfavorable el número de fuentes, que es el que queda en el multivariante, y la actividad tumoral (tabla 32).

Tabla 32: Regresión de Cox para el control sistémico por tasa de dosis										
Variable	Ref	Rango	Univariante				Multivariante			
			Sig	HR	Inf	Sup	Sig	HR	Inf	Sup
Regresión 6 meses	%	1								
		2	0,014	0,985	0,972	0,997				
Tamaño aplicador	mm	1	0,000	2,167	1,495	3,141	0,001	2,200	1,370	3,533
		2								
Actividad	mCi	1	0,070	1,029	0,998	1,061				
		2								
Fuentes	N	1	0,039	1,160	1,008	1,334				
		2	0,106	1,126	0,975	1,301	0,037	1,179	1,010	1,377
Iris azul	verde	1	0,077	3,872	0,863	17,373				
		2								
TNM	Δ	1	0,069	2,698	0,924	7,876				
		2								
Base	mm	1	0,003	1,615	1,178	2,212				
		2								
Champiñón	Nodular	1	0,103	0,337	0,091	1,247				
		2								
Actividad tumoral	SI	1								
		2	0,053	3,861	0,981	15,198				

Para el estudio del control sistémico de toda la cohorte de pacientes separados por rango de tasa de dosis obtenemos que las diferencias de las curvas de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico y que el rango de tasa de dosis hace diferentes los factores pronósticos.

Para el estudio del control sistémico el resumen general sin tener en cuenta el tamaño es que las diferencias de las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico y que el rango de tasa de dosis hace diferentes los factores pronósticos.

8.2.- Control sistémico en la clasificación COMS.

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación COMS (tabla 33).

Tabla 33: Control sistémico y clasificación COMS				
	General	Pequeños	Medianos	Grandes
Dif sig	NA	SD	NO	NO
FP	NO	SD	NO	DI
Efecto	NA	SD	NA	NA
Dif en FP	NA	SD	SI	DI

Al estudiar el control sistémico de la enfermedad para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, hemos encontrado que las diferencias entre las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no es factor pronóstico protector y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

8.3.- Control sistémico en la clasificación TNM

Los resultados del estudio de las curvas de supervivencia y de la regresión de Cox nos ofrecen estos resultados para la clasificación TNM (tabla 34).

Tabla 34: Control sistémico y clasificación TNM

	General	T1	T2	T3	T4
Dif sig	NA	NO	NA	NO	NO
FP	SI	NO	NO	SI	DI
Efecto	Protector	NA	NA	Protector	DI
Dif en FP	NA	SI	SI	SI	DI

Al estudiar el control sistémico de la enfermedad para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, hemos encontrado que las diferencias entre las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no es factor pronóstico, salvo para los tumores T3 que es protector y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

Para el estudio de la influencia de la tasa de dosis en el control sistémico es que las diferencias de las curvas de supervivencia no son significativas que la tasa de dosis es factor pronóstico sólo para los tumores T3 como protector y que el rango de tasa de dosis hace diferentes los factores pronósticos.

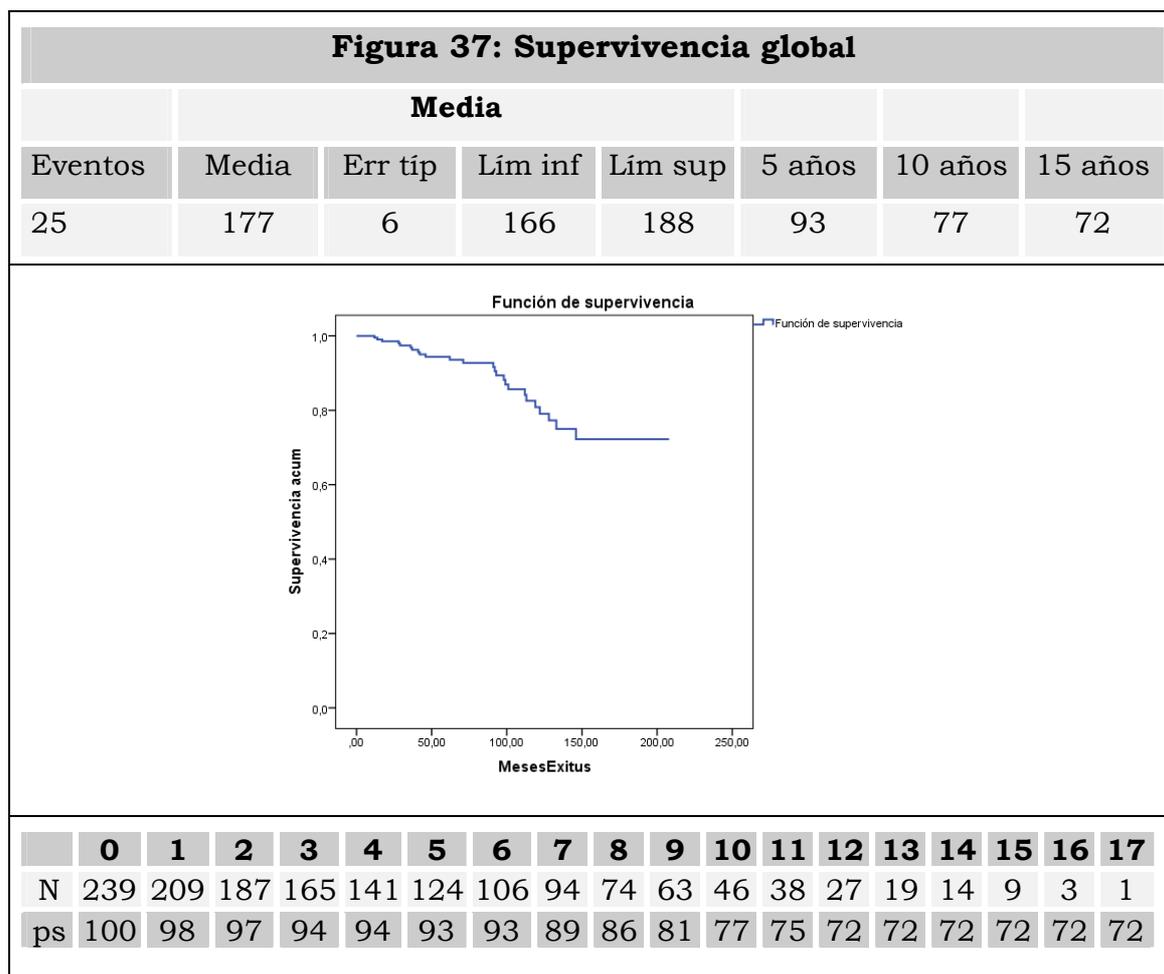
9.- Influencia de la tasa de dosis en la supervivencia.

9.1. Estudio de la supervivencia en toda la cohorte de pacientes.

9.1.1.- Supervivencia global.

Analizaremos en primer lugar la supervivencia de los pacientes por todas las causas, i. e. por melanoma y por otros motivos.

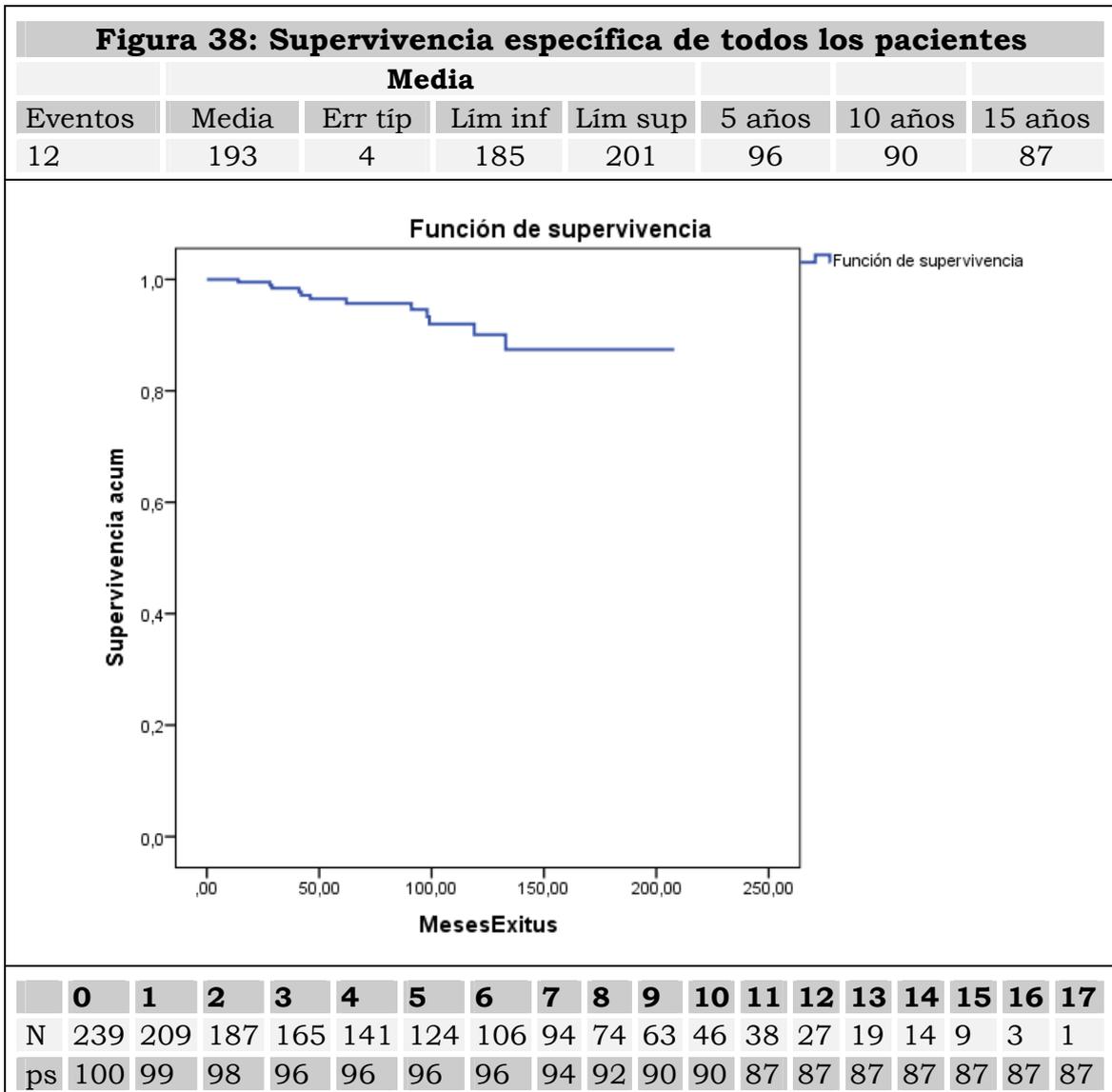
De la función de supervivencia obtenemos 25 eventos, con una media de supervivencia de 177 meses y unas probabilidades de 93, 77 y 72 % a 5, 10 y 15 años. A 12 años es el 75 % (figura 37).



9.1.2.- Supervivencia específica.

Respecto a la supervivencia específica, i. e., la supervivencia debida únicamente al melanoma de úvea posterior que es el objeto de este estudio.

En la función de supervivencia obtenemos 12 eventos, con una media de 193 meses y unas probabilidades de 96, 90 y 87 % a 5, 10 y 15 años (figura 38).



De la regresión de Cox obtenemos valores significativos como desfavorables para el tamaño del aplicador, el tipo de aplicador COMS, la actividad del implante, el número de fuentes, el color de iris azul, y el diámetro de la base. En el multivariante está el tamaño del aplicador (tabla 35).

Tabla 35: Supervivencia específica. Regresión de Cox									
		Univariante				Multivariante			
Variable	Referencia	Sig	HR	L inf	L sup	Sig	HR	L inf	L sup
COMS	ROPES	0,079	3,919	0,854	17,988				
Tamaño aplicador	mm	0,001	1,891	1,314	2,722	0,001	2,047	1,334	3,141
Actividad	mCi	0,003	1,047	1,016	1,079				
Fuentes	N°	0,007	1,214	1,054	1,399				
Iris azul	Verde	0,094	3,283	,817	13,190				
Base	mm	0,024	1,305	1,035	1,645				

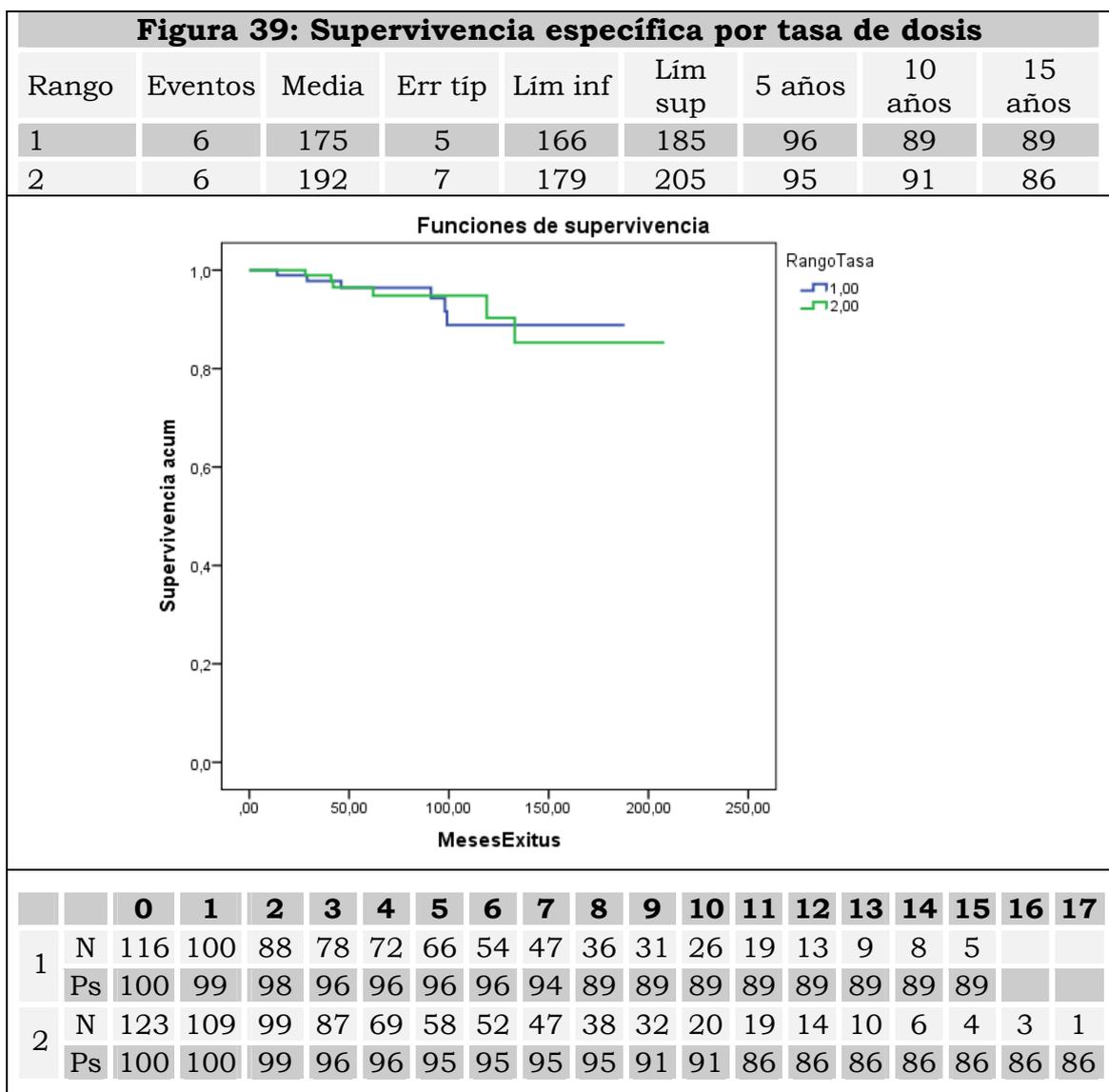
Para el estudio de toda la cohorte de pacientes en la supervivencia específica hemos encontrado que la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico.

9.1.3.- Supervivencia específica teniendo en cuenta la tasa de dosis.

De las curvas de supervivencia obtenemos el mismo número de fallecimientos para los dos rangos de tasas, 6. Para las tasas bajas, la media es de 175 meses y las probabilidades 96, y 89 % a 5 y 10 años (figura 39).

Para las tasas altas la media es de 192 y las probabilidades de 95, 91 y 86 % a 5, 10 y 15 años.

Las diferencias no son significativas.



Del análisis de la regresión de Cox, para las tasas bajas son desfavorables, el tamaño de aplicador, y de la base del tumor. El tamaño del aplicador está en el modelo multivariante.

Para las tasas altas obtenemos la actividad del implante, que pasa al multivariante, el número de fuentes y el incremento en tamaño COMS (tabla 36).

Tabla 36: Supervivencia específica por tasa de dosis										
Variable	Referencia	Rango	Univariante				Multivariante			
			Sig	HR	L inf	L sup	Sig	HR	L inf	L sup
Tamaño aplicador	mm	1	0,005	2,041	1,238	3,362	0,005	2,041	1,238	3,362
		2	0,058	1,731	0,982	3,049				
Actividad	mCi	1								
		2	0,007	1,067	1,018	1,118	0,007	1,067	1,018	1,118
Fuentes	N	1								
		2	0,025	1,281	1,031	1,591				
Tamaño COMS	Δ	1								
		2	0,040	10,347	1,110	96,449				
Base	mm	1	0,022	1,770	1,085	2,888				
		2								

Para el estudio de la supervivencia específica de toda la cohorte separada por tasa de dosis se observa que las diferencias de las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no es factor pronóstico pero que los factores pronósticos son diferentes según el rango de tasa de dosis considerado.

9.2.- Supervivencia específica en la clasificación COMS.

En la tabla 36 podemos ver el análisis realizado para la supervivencia específica según la clasificación COMS.

Tabla 36: Supervivencia específica y clasificación COMS				
	General	Pequeños	Medianos	Grandes
Dif sig	NA	SD	NO	NO
FP	NO	SD	NO	DI
Efecto	NA	SD	NA	NA
Dif en FP	NA	SD	SI	NA

Al estudiar la supervivencia específica para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación COMS, se ha observado que las diferencias entre las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no es factor pronóstico y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

9.3.- Supervivencia específica en la clasificación TNM

En la tabla 37 podemos ver el análisis realizado para la supervivencia específica según la clasificación COMS.

Tabla 37: Supervivencia específica y clasificación TNM					
	General	T1	T2	T3	T4
Dif sig	NA	NO	NO	NO	SD
FP	NO	NO	NO	NO	SD
Efecto	NA	NA	NA	NA	SD
Dif en FP	SI	NA	SI	NA	SD

Al estudiar el control sistémico de la enfermedad para el análisis de los pacientes de la cohorte separados por la clasificación TNM, encontramos que las diferencias entre las funciones de supervivencia no son significativas, que la tasa de dosis no es factor pronóstico y que los factores son diferentes según el rango de tasa estudiado.

En resumen para todo el estudio de la relación de la tasa de dosis con la supervivencia específica se ha observado que el rango de tasa de dosis no hace significativas las diferencias en las funciones de supervivencia, que la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico pero que los factores pronósticos son diferentes según el rango de tasa de dosis considerado.

Discusión

1.- Introducción.

El presente trabajo ha pretendido poner en relación la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción con diversos aspectos del seguimiento de los pacientes. En la literatura hay pocos trabajos que estudien, para una serie, la dependencia de todos los parámetros aquí revisados. También hay pocas referencias que estudien esta relación en función de las dos clasificaciones de tamaño, COMS y TNM.

Estamos de acuerdo con otros autores en que se conoce bastante poco sobre el efecto de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en los tratamientos de braquiterapia epiescleral [170]. Como se ha descrito en la introducción y se verá a lo largo de esta discusión, se han publicado relativamente pocos trabajos y con conclusiones contrapuestas.

Además de estudiar los resultados de control local, sistémico y supervivencia específica, se han estudiado resultados sobre efectos secundarios (que condujeron a la enucleación) y la función visual. Comparado con la dosis absorbida, el impacto de la tasa de dosis en la morbilidad en pacientes tratados con ^{125}I es bastante menos conocido [232], de tal forma que la tasa de dosis para lograr un buen control local y sistémico sin tener un alto riesgo de efectos secundarios permanece sin definir [174].

También existen pocas publicaciones que cuantifiquen los patrones de regresión tumoral y de la agudeza visual y menos aún que describan su relación con la tasa de dosis absorbida en el ápex del tumor. Cuando se ha representado gráficamente la regresión tumoral o de la agudeza visual, en pocas ocasiones se ha ajustado la curva a una función matemática. Esta información es importante, en especial cuando el coeficiente de la regresión es próximo a 1 porque vamos a tener una información bastante cierta de cómo va a ser la evolución del paciente.

El estudio del COMS permitía una tasa de dosis entre 43,00 (luego 60,00) y 105,00 cGy/h, para administrar la dosis prescrita entre 3 y 7 días. Dentro de esos límites cada institución debería decidir qué tasa de dosis emplear y el oncólogo radioterápico debe evaluar cada paciente de forma

individual [31]. En esta serie la tasa de dosis ha estado mayoritariamente en torno a dos valores con una medias de 51,20 y 98,41 y unas medianas de 50,22 y 91,82 cGy/h.

La tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción, para una dosis fija, depende de la altura del tumor, del diámetro mayor de la base, que condiciona el tamaño del aplicador y de la intensidad de las fuentes o aplicadores disponibles [111]. Por eso, una de las ventajas de emplear aplicadores de ^{125}I , ú otros radionucleidos sobre ^{106}Ru es que la decisión final sobre qué tasa de dosis absorbida emplear puede ser personalizada para cada paciente [233].

Desde el punto de vista de la investigación traslacional, el presente trabajo pretende contribuir a facilitar la información sobre el desarrollo de la enfermedad de los pacientes a los que se vaya a tratar con braquiterapia. Asimismo puede servir para informar a los pacientes sobre el curso de su enfermedad.

Además, el grupo clínico al que pertenece el autor del presente trabajo realiza las aplicaciones con una duración mayoritaria entre 4 y 7 días. Esa es una de las causas de la realización de este trabajo: conocer la influencia de esta decisión en la evolución de los pacientes.

2.- Limitaciones.

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes es de alrededor de 7 años (51,15 meses), aunque es mayor de cinco años (60 meses) en el 36,44% de los pacientes incluidos. Los resultados a 15 años pueden adolecer de descenso de datos recogidos.

El tamaño de la muestra también nos ha supuesto cierta limitación al separar los pacientes por la clasificación COMS ó TNM y por rangos de tasas de dosis. Esto es especialmente notable a la hora de estudiar aspectos del seguimiento en el que hemos observado pocos eventos. En los casos en los que se han detectado pocos eventos la potencia para detectar diferencias con significación estadística o incluso clínica disminuye. Sin embargo nos ha parecido importante, una vez hecho el estudio de la cohorte completa y de los tamaños con más pacientes como los medianos en el caso de la clasificación COMS y los T2 y T3 en la clasificación TNM. Aunque los resultados en el resto de los tamaños hay que tomarlos con precaución, nos servirán de base para futuros trabajos y para su inclusión en estudios multicéntricos. Si bien tenemos menos observaciones en los seguimientos a 15 años, suponemos que en los próximos años podrían completarse.

También se ha comentado que corresponden a tratamientos con ^{125}I y con dos tipos de aplicadores y dos modelos de fuentes que si bien son los más empleados no son los únicos disponibles. Además, no hemos incluido tratamientos realizados con ^{106}Ru .

Este trabajo procede únicamente de la experiencia del equipo clínico al que pertenece el investigador, con lo que los resultados deben ser extrapolados a cualquier otro grupo con precaución.

Como todos los estudios realizados en pacientes tratados en una sola institución puede tener limitaciones potenciales en cuanto a las características de los pacientes, la definición de los seguimientos, la recogida de datos y los métodos de análisis [91].

Una limitación que se puede deducir es que sólo se ha estudiado la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción. El motivo de esta elección es que los pacientes de la serie estudiada se pueden clasificar por este parámetro y es el que al hacer la planificación del tratamiento podemos controlar. Las demás tasas de dosis sólo admiten variaciones pequeñas en la dosimetría.

Como se comenta en algunas recomendaciones empleadas [8] no se han planteado ni respondido algunas preguntas que van a ser claves en un futuro como cuál es la correcta dosis prescrita en el ápex del tumor o cómo podemos aprovechar el alto gradiente de dosis que se produce en el tumor. Por ejemplo, ¿podemos estudiar una desescalación de la dosis? ¿Podemos diferenciar la dosis en función de la altura del tumor?

3.- Fortalezas.

Una de las fortalezas de este trabajo es la labor del grupo clínico al que pertenece el investigador de este trabajo. El procedimiento de la braquiterapia epiescleral desde la llegada del paciente hasta los seguimientos ha permanecido inalterado con el tiempo en lo fundamental. Se han producido adaptaciones para respetar la legislación o para acoger adquisiciones de equipamiento. Por ejemplo, en la cohorte de pacientes se han empleado 2 tipos de aplicadores distintos, pero el protocolo de dosimetría es el mismo. La dosimetría fue realizada de forma consistente durante todo el periodo estudiado. Se hicieron correcciones al protocolo para tener en cuenta los cambios en la dosimetría recogidos en el TG-43 [136], pero el resto de asunciones han permanecido invariantes en el tiempo.

Otro aspecto que debe ser destacado es el elevado número de pacientes tratados. Este hecho aumenta la potencia para detectar diferencias estadística ó clínicamente significativas.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes ha sido de alrededor de 7 años que es un periodo elevado y las características raciales homogéneas. Se ha realizado un diseño prospectivo de datos desde antes del comienzo de los tratamientos, por lo que se puede presentar una de las mayores muestras de pacientes tratados con ^{125}I en nuestro país y en el sur de Europa. Las pérdidas de seguimiento han sido muy pocas. Se han mantenido registros clínicos detallados durante varios años y las variables recogidas no han sido añadidas o suprimidas posteriormente. Desde este punto de vista, podríamos considerar los resultados a 10 años prácticamente consolidados y en 3 ó 4 años, abordar y fijar los resultados a 15 años, al aumentar el número de pacientes revisados. Aunque la aparición de efectos secundarios, recidivas, metástasis o mortalidad así como un mayor deterioro en la función visual pueden darse más tarde pensamos que muchos de ellos ya se han recogido con el seguimiento efectuado.

El diagnóstico ha sido estandarizado y ajustado a los criterios establecidos por la comunidad científica internacional. Como se trata de pacientes a los que se ha administrado un tratamiento conservador no se ha

obtenido confirmación anatomopatológica. Sin embargo el estudio mas riguroso desde el punto de vista científico y con mayor muestra y seguimiento de pacientes, lo hace de la misma forma porque previamente demostró que la precisión diagnóstica por expertos oncólogos oculares es mayor del 99,5% [234]. Este hecho ha sido reconocido por la Sociedad Americana de Braquiterapia [31] que admite en sus protocolos el tratamiento de tumores con braquiterapia sin biopsia de confirmación diagnóstica previa.

Pensamos que los datos aportados pueden ser representativos de los melanomas de úvea en general de nuestro país porque los pacientes vienen derivados de varias regiones a nuestro centro de referencia.

4.- Método estadístico.

4.1.- Análisis temporal dinámico.

Para la reducción de la componente aleatoria de las series temporales de regresión de la función visual y de la altura del tumor se ha empleado el método de las medias móviles [235]. Hemos hecho la hipótesis de que estas series temporales no tienen ni componente cíclico ni componente estacional. Algunos autores [156], han sugerido que el melanoma de úvea posterior puede tener varios patrones de regresión después de la braquiterapia. En este trabajo no se ha hecho esta distinción.

Es verdad que el método de las medias móviles por sí solo no es capaz de dar una expresión de la tendencia que sigue la serie temporal, por eso en el presente trabajo lo hemos combinado con un ajuste por mínimos cuadrados. Este método es un estándar a la hora de ajustar datos experimentales a una función y tiene varias ventajas:

- ✓ Es objetivo, sólo depende de los resultados experimentales.
- ✓ Es reproducible, proporciona la misma ecuación sin depender de quién realice el análisis.
- ✓ Proporciona una estimación probabilística de la ecuación que representa a unos datos experimentales.
- ✓ Proporciona intervalos pequeños de error.

La desventaja principal de la estimación de mínimos cuadrados es su falta de robustez frente a valores atípicos. Es decir, valores que se separan mucho de la tendencia pueden dar lugar a ajustes erróneos. Otra desventaja es la necesidad de tener en cuenta la homocedasticidad de la muestra pero el estimador de mínimos cuadrados ordinarios sigue siendo lineal, insesgado y consistente en su presencia.

4.2.- Estimación de la supervivencia.

La probabilidad o función de supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva o sufra un determinado evento como la pérdida de visión, la recidiva, la pérdida del globo ocular, el diagnóstico de metástasis ó el fallecimiento causado por la enfermedad estudiada desde el origen del tiempo, en nuestro caso desde el momento de la braquiterapia para un tiempo futuro especificado. Es fundamental un análisis de supervivencia, porque las probabilidades de supervivencia para los diferentes valores de tiempo proporcionan información resumida fundamental del momento del evento. Estos valores describen directamente la experiencia de supervivencia de la cohorte del estudio [236].

Para el análisis de la supervivencia se ha empleado el método de Kaplan Meier o del límite del producto. Se pueden emplear diferentes tipos de estadísticos para el estudio de la supervivencia, pero el más conocido y usado es el método de Kaplan-Meier. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón es especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de pacientes [237]. No siempre fue posible obtener la mediana de supervivencia pues ésta es el tiempo en el que el 50 % de los pacientes no han desarrollado aún el evento estudiado. Como de varias de las observaciones hemos tenido pocos eventos no hemos sido capaces de calcular dicho valor.

La validez de este método descansa en tres suposiciones [238]:

- ✓ Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.
- ✓ El período de tiempo durante el que una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.
- ✓ Los eventos suceden en el momento especificado.

La prueba logrank se utiliza para probar la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las poblaciones para la probabilidad de un evento en cualquier punto de tiempo. El análisis se basa en los momentos de los

eventos. Para cada momento se calcula el número observado de eventos en cada grupo y el número esperado si no hubiera en realidad ninguna diferencia entre los grupos [239].

Los trabajos más relevantes en cuanto al tamaño muestral y seguimiento de los pacientes, que se han usado como referencia para este estudio, utilizan el método de Kaplan Meier y la prueba logrank, lo que se convirtió en otra de las razones para seleccionar estos métodos de análisis.

4.3.- Modelo de riesgos proporcionales.

El riesgo es la probabilidad de que una persona que está bajo observación en un momento tenga un evento en ese momento. Dicho de otra manera, representa la tasa de eventos instantánea para una persona que ya ha sobrevivido o no ha tenido el evento en estudio hasta ese momento. A diferencia de la función de supervivencia, que se centra en no tener un evento, la función de riesgo se centra en el caso de que se produzca. Es de interés, ya que da una idea de las tasas de fracaso condicionales y proporciona un vehículo para la especificación de un modelo de supervivencia. En resumen, el riesgo se refiere a la incidencia real del evento, mientras que la supervivencia refleja la no ocurrencia acumulativa [236].

La regresión de Cox asume algunos de los mismos supuestos que el método de Kaplan-Meier: el suceso debe ser irreversible, debe poder ocurrir una sola vez y la censura no debe ser informativa. La mayoría de los modelos de regresión presentan al menos tres tipos de asunciones sobre las propiedades de las variables del modelo, que son: la linealidad, la aditividad y la propiedad distributiva [240].

En la regresión de Cox, hemos mantenido como continuas o discretas según su naturaleza las variables cuantitativas para aprovechar la información que contienen y para que los resultados sean más extrapolables a otras series. Así, además de mantener la eficiencia de dichas variables, nos permite calcular la modificación en el riesgo para cambios diferentes en la magnitud del valor pronóstico. Igualmente, mantener las variables como continuas nos permite cotejar con otras series ya que, al categorizar, el punto

de corte podría cambiar entre estudios haciendo más complicada la comparación [241].

Cuando se tienen pocos eventos como ha sido en el presente estudio, sobre todo al dividir la cohorte según tamaños puede haber sesgos en la aplicación de la regresión de Cox frente a un número grande de covariables [202]. En nuestro caso, somos conscientes de que la búsqueda de información sobre las covariables con valor pronóstico para los eventos estudiados nos ha llevado a forzar el modelo multivariante. La regla “uno por cada diez” [242], alerta del problema de sobremodelar el análisis.

5.- Criterios de exclusión.

Como se ha comentado en el apartado de descripción de la cohorte las causas de exclusión han sido

- ✓ Tratamiento con termoterapia transpupilar.
- ✓ Pacientes sin un seguimiento mínimo de 3 meses.
- ✓ Tumores localizados en el iris.
- ✓ Tratamientos con aplicadores de ^{106}Ru .
- ✓ Pacientes tratados en otros centros o sin datos dosimétricos.

La exclusión de pacientes por haber recibido termoterapia transpupilar se ha realizado para uniformizar que todos los pacientes estuvieran tratados con los mismos medios. Estudios recientes no encuentran diferencias significativas entre pacientes tratados con braquiterapia y termoterapia y braquiterapia sola [52,243].

La exclusión de la muestra de tumores de iris se realizó debido a su comportamiento clínico diferente a los melanomas de coroides y cuerpo ciliar, con unas cifras de mortalidad a los 5 años muy bajas [244] lo que hace que de manera habitual sean excluidos de los estudios de supervivencia. En una revisión reciente, [45], se encontró que la probabilidad de desarrollar metástasis por melanoma de iris era de 4 y 7 % a 5 y 10 años, los de cuerpo ciliar tienen unas probabilidades de 19 y 33 % y los de coroides 15 y 25 %. En esta revisión también se recoge la hipótesis de que la causa sea la menor actividad o el menor tamaño de los tumores de iris.

La exclusión de pacientes tratados con aplicadores de ^{106}Ru se ha hecho por las distintas características físicas de los dos radionucleidos. La distribución de dosis es distinta con lo que la dosis en los órganos de riesgo difiere y con ella las complicaciones asociadas [245,246]. También presentan problemas distintos desde el punto de vista de la protección radiológica [148].

Otro grupo de pacientes excluidos fueron los pacientes con un seguimiento menor de 3 meses. Si no se tiene este seguimiento no se tiene información del curso de la enfermedad. Una parte importante del protocolo

del tratamiento, según se realiza en la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, es realizar los seguimientos.

Por último, no se han incluido los pacientes tratados en otro centro, con un protocolo que puede ser distinto en varios aspectos. Tampoco se han incluido pacientes en los que no constan datos de dosimetría, al no poderse determinar la tasa de dosis con la que han sido tratados u otra información relevante de los tratamientos.

6.- Descripción de la cohorte de pacientes.

Las características raciales de la muestra son muy homogéneas. Todos los pacientes son de raza caucásica con la tipología del sur de Europa.

En cuanto al sexo hemos observado en la presente muestra más mujeres que hombres, aunque las diferencias no son significativas según la prueba binomial. En otras series con muchos más pacientes, se han observado más hombres que mujeres pero en cualquier caso sin diferencias significativas [247]. En el mismo estudio, se encontró que la mediana de los pacientes era de 62 años, bastante cerca de la media de la presente serie que ha sido de 60 años. La lateralidad del presente trabajo, con diferencias que tampoco son significativas, concuerda con el trabajo mencionado. En la serie del **COMS**, [57], los pacientes que entraron en el estudio fueron el 50 % hombres y el 50 % mujeres, con una media de edad de 60 años, igual que en la presente serie.

En este trabajo que es importante para el presente trabajo por tener ^{125}I como radionucleido de tratamiento la altura máxima del tumor fue de 4,8 mm menor que en la presente serie, 5,73 mm. La base máxima coincide con la de la cohorte del presente estudio, 11,4 mm.

Por lo que se refiere a la localización del borde anterior el estudio del **COMS**, tenía el 55 % de los tumores posteriores al ecuador, en la presente serie 50, 34 % entre ecuador y ora serrata, 40 % en este estudio, 11% en cuerpo ciliar, 9 en el presente trabajo, y no tenían casos en cámara anterior y en esta serie menos del 1 %. El 77 % tenían forma nodular y en este estudio 76%

De la comparación de la presente serie con la del COMS del mayor estudio multicéntrico se puede decir que dejando aparte aspectos raciales, presentan características similares. En el trabajo del COMS además se hace una comparativa con otras series tratadas con ^{125}I , que resultaron similares a las del COMS y por tanto a la encontrada en este trabajo. Esta comparación proporciona un soporte adicional de la validez del presente trabajo.

Si se compara este trabajo con series posteriores a la del COMS, vemos que **Rashid** en 330 pacientes tratados con ^{125}I o con ^{106}Ru [248], se encontró una distribución similar de hombre y mujeres y una edad media de 61 años. En cuanto a la distribución de tamaños el 28 % eran pequeños, en la presente serie 21 %, 32 % T2, en la presente serie 49 %, 29 % T3 frente al 30 % del este trabajo y 11 % T4. Las medianas de dosis y tasa de dosis para el grupo de pacientes tratados con ^{125}I fueron de 80 Gy y 112 cGy/h ápex respectivamente. En este trabajo, 85,11 Gy y 75,29 cGy/h.

Demirci [249] en una serie de 95 pacientes encontró mayor diferencia entre hombres y mujeres, 42 y 58 % respectivamente, una edad media de 57 años y una lateralidad estadísticamente igual para los dos ojos. En cuanto a la localización empleó una clasificación distinta de la empleada en este trabajo que es más precisa por lo que no podemos compararla. Se trataron con 85 Gy.

Jones [11] en una serie de 43 pacientes observó 20 mujeres y 23 hombres y una mediana de edad de 63 años, una altura media de 4,5 mm y un diámetro de la base de 10,6. Es decir, su promedio de dimensiones tumorales fue menor que el de la presente cohorte. Las medias de dosis y tasas de dosis fueron 94,3 Gy y 101,5 cGy/h respectivamente.

Andreoli [16] examina más de 7000 casos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programme Tumour Registry recogidos entre 1973 y 2009. Encuentra un 52 % de hombres y un 48 % de mujeres y una edad media de 61,4 años. Estos valores también están muy próximos a los de la cohorte aquí estudiada, aunque no distingue el tratamiento que han seguido.

Recientemente, **Vonk** [250], ha publicado una serie de 116 pacientes con una media de edad de 61 años, 60 en esta serie, 6 % de afectación de cuerpo ciliar, en la presente sería 4 %, unas dimensiones del tumor de 11,9 x 4 mm, 11,4 x 5,7 en la nuestra y una media de dosis de 85 Gy y de tasa de dosis de 88,6 cGy/h. Tiene interés para este trabajo porque para la prescripción de dosis sigue un protocolo parecido al del grupo clínico que da soporte a esta investigación. Por debajo de 5 mm de altura la prescripción se realiza en el ápex del tumor. Este grupo clínico también prescribe por debajo

de 5 mm pero no tiene en consideración únicamente el ápex del tumor sino que considera también que todo el tumor este cubierto con la isodosis de referencia.

Entre las series de pacientes tratados con ^{106}Ru publicadas recientemente **Browne** [233] ha publicado una lista de sólo 15 pacientes en los que no se cumplen las mismas proporciones que en series como la nuestra, probablemente por tener pocos casos. Su interés radica en la utilización de la imagen guiada en la estimación tridimensional de la dosimetría clínica que es el procedimiento que sigue nuestro grupo clínico.

Marconi en una serie de 83 pacientes observó 60 % de mujeres y 58 % de lesiones en el ojo izquierdo, con una mediana de edad de 60 años como nuestra media. La mediana de la altura fue de 4,3 mm y de la base 9,3 [251]. Como en casi todos los trabajos que hacen referencia a tratamientos con ^{106}Ru , la altura media va ser menor que en nuestra serie. Por ejemplo, en una serie de 425 pacientes, **Verschueren** obtuvo una altura media de 4,2 mm y una base de 10,9 mm [172].

La especificación de la intensidad de las fuentes se ha hecho en base a la actividad de las fuentes expresada en mCi. Las recomendaciones piden que se haga en tasa de kerma de referencia en aire, TKRa, en $\text{cGyh}^2\text{m}^{-1}$ [112]. Las razones son que el grupo clínico está más familiarizado con esta especificación y así se ha recogido de forma prospectiva en los registros. En cualquier caso, se reporta en el informe dosimétrico como puede verse en el anexo 4.

La elección de la mediana (75 cGy/h) de la tasa de dosis absorbida como punto de división para estudiar nuestra serie en función de la tasa de dosis es uno de los puntos más importantes de este trabajo. Con ello tenemos aproximadamente el mismo número de pacientes en las dos ramas del estudio. Además, se corresponde con la práctica del grupo clínico que ha dado soporte a esta investigación. **Mossbock** [10], en una serie de 45 pacientes tratados con ^{106}Ru con dos ramas (20 + 25) elige 400 cGy/h como punto de corte, pero no aclara por qué elige ese valor, aunque puede ser para tener también un número de pacientes aproximadamente igual en las dos ramas del estudio.

Fili en una estudio retrospectivo y multicéntrico con más de 1000 pacientes [170], dividió los tratamientos en cuartiles de tasa de dosis con aproximadamente 240 pacientes en cada grupo. El elevado número de pacientes permite hacer esta división. **Papageorgiu** divide para hacer la descripción de la muestra en < 1 , entre 1 y 1,6 y $> 1,6$ Gy/h, pero para hacer el análisis univariante utiliza la tasa de dosis como variable continua.

Leonard divide su serie en tratamientos en 5 y 7 días, según la fecha del implante [195]. La división no tiene nada que ver con la distribución estadística sino simplemente con la modificación de su procedimiento.

7. Regresión de la función visual.

Nuestros hallazgos principales en este apartado son el que la evolución de la función visual es dependiente de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción, que la pérdida de función visual es más rápida en el rango 1 y que dicha pérdida puede ser modelada mediante una función de tipo exponencial negativo de 3 parámetros de la forma (ecuación 2):

$$FV(t) = y_0 + ae^{-bt} \quad (2)$$

Con FV: función visual medida en la escala VAS

t: el tiempo después de la braquiterapia, en nuestro caso en meses

y_0 : el término independiente, que representa la predicción del valor de la función visual una vez estabilizada, es decir la ecuación de la recta, asíntota a la que converge la función.

a: el coeficiente de la función ajustada, que sería la función visual al inicio, de la función ajustada, de la forma

$$FV(0) = a + y_0 \quad (3)$$

b: es la constante de tiempo exponencial que se relaciona con la vida media como

$$t_{1/2} = \ln(2)/b \quad (4)$$

El principal alcance de esta forma de evolucionar es averiguar que a pesar de que sabemos que las causas de disminución en la función visual son numerosas [252], y a pesar de la complejidad como órgano, el globo ocular se comporta como un sistema único y unido en el que la repercusión final de las complicaciones es la disminución de la función visual.

Como vamos a ir viendo en el resto de la discusión, al hacer la separación por tamaños y dentro de ésta la separación por rango de tasa de dosis, los resultados podrían ser cuestionados. Sin embargo, en los grupos más representativos como los tumores medianos del COMS o los T2 de la clasificación TNM los resultados pueden tomarse sin reservas.

Existen varias notaciones para expresar la función visual a través de la agudeza visual. En Europa es común el empleo del método decimal mientras que en Estados Unidos se emplea más la notación de Snellen modificada para dejar el numerador en un valor estándar, 6 en el Reino Unido ó 20 en Estados Unidos.

Las escalas lineales no son empleadas para registros clínicos. Son necesarias para análisis estadísticos, como el cálculo de las diferencias y relaciones, de tendencias y de medias y los preferidos para representaciones gráficas. Convierten la progresión logarítmica de los valores de agudeza visual en una progresión lineal, basada en la ley de Weber-Fechner [253], que establece que los aumentos de estímulo proporcionales conducen a incrementos lineales en la percepción. Entre ellas está la escala logMAR y la escala VAS que es la empleada en este trabajo [222].

La escala VAS (VAS = Visual Acuity Score) se calcula como

$$\text{VAS} = 100 - 50 \times \log\text{MAR} \quad (5)$$

y como

$$\text{MAR} = V^{-1} \quad (6)$$

La expresión queda como

$$\text{VAS} = 100 + 50 \times \log(V). \quad (7)$$

Siendo V la agudeza visual en la escala de Snellen.

Esta escala es más fácil de usar, ya que evita los valores decimales y negativos y es más intuitiva, ya que los valores más altos indican una mejor visión. También se emplea en algunos baremos para la determinación de la discapacidad visual.

Son pocas las referencias de la bibliografía que reflejan la disminución de la función visual con el detalle con el que aquí lo hemos hecho. Menos aún son las que distinguen la evolución de la función visual en función de la tasa de dosis con la que se ha tratado al paciente.

En el trabajo del **COMS** [57] sobre agudeza visual a 3 años constata una disminución de 2 líneas de Snellen al año. En nuestro modelo permanecería un 75 % de visión al año durante los primeros 5 años, que serían aproximadamente 2-3 líneas de Snellen. Sin embargo no da una forma matemática a estas variaciones con lo que la comparación es sólo aproximada.

Finger [254] para pacientes tratados con ^{103}Pd representa la función visual en términos de los años de seguimiento pero no hace una descripción de la forma matemática que sigue dicha función.

Mossböck [10], sí que mide la diferencia en disminución de la función visual en relación con la tasa de dosis. Las diferencias con nuestro trabajo son dos: Sus pacientes se han tratado con ^{106}Ru y en nuestro caso sólo con ^{125}I y se comparan dos tasas de dosis muy altas. Su punto de corte está en 4 Gy/y el nuestro en 0,75 Gy/h. Encuentra una mayor pérdida de función visual con las tasas altas. De todas formas en las tasas bajas sus pacientes perderían 1,7 líneas de Snellen que ya hemos visto que se aproximaría al 10-15 % en la escala empleada en este trabajo, pero en el grupo 2 de altas tasas de dosis informa de una pérdida de 4,6 líneas y el presente trabajo se informa de aproximadamente 2. En cualquier caso, repetimos que son unas tasas de dosis muy altas en comparación con las que utiliza el grupo clínico que da soporte a la investigación y el radionucleido empleado también es distinto. Pero ha tenido interés en nuestro estudio por comparar tasas de dosis.

Gagne [147] hace un estudio con Monte Carlo para calcular la dosis en los órganos de riesgo y en el ápex con varios radionucleidos y para 5 y 7 días, y llega a la conclusión que cortos tiempos de tratamiento podrían tener ventajas radiobiológicas, pero no da ningún dato clínico con el que podamos comparar nuestro trabajo.

Khan [255] construye un nomograma para pronosticar la visión de los pacientes tratados con ^{106}Ru a base del seguimiento de 189 pacientes basado en las características de los mismos, de los tumores y de la dosimetría. En este trabajo se ha preferido emplear el modelado matemático tanto para la serie completa como clasificada por tamaños COMS o TNM, por su sencillez, porque es más precisa al poderse digitalizar y porque depende menos de características de los pacientes no siempre disponibles. En cualquier caso, el nomograma nos parece un instrumento con una validez contrastada para el cálculo y la predicción.

En concordancia con otros trabajos que estudian el mantenimiento de la función visual [197] los pacientes cuya función visual era peor que 0,1 (20/200 en la escala de Snellen, 50 en la escala V.A.S.) antes de la braquiterapia, no fueron incluidos en el análisis, ya que hemos tratado de estudiar la conservación de la función visual.

8.- Conservación de la función visual.

Nuestros hallazgos más importantes en este apartado es son que las diferencias en las curvas de supervivencia son clínicamente significativas en algún grupo, que la tasa de dosis no es un factor pronóstico y que la tasa de dosis hace diferentes varios factores pronósticos.

El primer comentario que tenemos que hacer es la definición de conservación de la función visual. Hemos tomado para ello el nivel de agudeza visual necesario para la definición de ceguera legal en España, que es una visión central inferior a 0,1. Sólo hacemos referencia al nivel de agudeza visual y no al resto de parámetros requeridos como la cantidad de campo visual alterado. En otras publicaciones pueden tomar otros niveles con lo que la comparación puede ser en algunos casos compleja. Por ejemplo **Puusari** [256] toma el nivel de ceguera medido en líneas de Snellen equivalente a 0,05.

La primera característica que observamos es que la braquiterapia epiescleral es un procedimiento no exento de efectos secundarios graves como es la pérdida de la visión del ojo afecto en una parte significativa de los casos. Sin duda, es uno de los aspectos en los que más debería avanzar tanto la investigación como la práctica clínica. En este sentido las experiencias de desescalamiento de la dosis son muy valiosas [110].

En nuestro caso son signos de peor pronóstico visual la localización posterior, muy cerca de las zonas más sensibles del ojo, y la forma de champiñón, que se asocia habitualmente a tamaños grandes y cambios en las estructuras oculares. En la serie general en el modelo multivariante tenemos también la actividad del implante que es una magnitud colineal con la base y la altura del tumor.

Los presentes resultados de preservación de la función visual son algo superiores a lo de otras series de pacientes tratados con ^{125}I o con ^{106}Ru . Las causas de esa superioridad pueden ser de varios tipos. En primer lugar, como se hace en otras series, hemos seleccionado a los pacientes que antes de la braquiterapia tenían una mejor igual o mejor que 0,1. La segunda es que hemos hecho un estudio exhaustivo de la evaluación visual de los pacientes y

hasta que el nivel inferior a 0,1 no ha estado confirmado no se ha considerado el evento. En tercer lugar el empleo de ^{125}I , permite conformar la distribución de dosis de forma que los órganos de riesgo reciban menos dosis y desarrollen, potencialmente, menos efectos secundarios.

De todas formas los propósitos del tratamiento con braquiterapia son:

- 1.- El control local de la enfermedad
- 2.- La conservación del órgano visual y
- 3.- Mantener, en lo posible, la función visual.

En cualquier caso, en nuestro estudio, las diferencias de las funciones de supervivencia al compararlas por rangos de tasas de dosis no son en general significativas. En algún grupo, si bien es verdad que es el grupo COMS de medianos con bastantes eventos, son clínicamente significativas, con el índice de Breslow, con alguna superioridad de las tasas altas sobre la conservación de la visión.

Los resultados de factores pronósticos en la conservación de la función visual en nuestra serie son comparables a los que se observan en las referencias consultadas. En otros estudios de pacientes tratados con ^{125}I no hemos observado que se haya encontrado que la tasa de dosis hace diferente los resultados.

Además [252], la pérdida de visión tiene diversas causas incluidas enfermedades no causadas por la radiación como la degeneración macular asociada a la edad o la catarata por edad que no fueron separadas para determinar la función visual. La pérdida de visión presentada puede contener una sobreestimación de los efectos adversos de la radiación.

El estudio **COMS**, [57] a los 3 años reporta una pérdida de visión por debajo de 20/200, equivalente a 0,1, del 43 %. En nuestra serie hemos observado 42 %, que es un valor similar. En este estudio la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico y en el nuestro tiene un ligero efecto protector.

Jones [11] en su serie de 43 pacientes encontró que los pacientes retenían una visión útil a 3 años de 40,5 %, 58 % en nuestro caso. Su

mediana de pérdida de visión fue 18 meses y la nuestra 53. No encuentra la tasa de dosis como factor pronóstico.

Puusari en dos artículos [194,256] analiza una serie de 96 pacientes con tumores grandes. Entre los dos observa que la tasa de dosis en el ápex del tumor está relacionada con la neuropatía óptica. En el presente trabajo, hemos observado que la no afectación del polo posterior es un factor protector. No se ha realizado el análisis por causas de pérdida de visión.

Horgan [257] evaluó el edema macular con OCT en una serie de 135 pacientes y no encontró que la tasa de dosis en el punto de prescripción estuviera significativamente asociada. En el análisis univariante estaban asociadas las tasas de dosis en la base del tumor, en la papila o en la mácula. Como se ha indicado anteriormente esas magnitudes no estaban en los objetivos de este trabajo.

Khan [255] en una serie de 179 pacientes tratados con ^{125}I y ^{106}Ru , encuentra con visión mejor que 20/200 al 41 % en tres años. En el análisis de Cox la tasa de dosis no aparece como factor pronóstico. El radionucleido empleado tampoco aparece.

Por lo que se refiere a otros radionucleidos distintos del ^{125}I , objeto de este estudio, **Bergman** [201] encuentra que la tasa de dosis en el ápex era significativa respecto a la función visual sólo en el análisis univariante dejando de serlo en el multivariante. Este estudio es retrospectivo y emplea datos de distintos centros de Suecia para completar una serie de 579 pacientes tratados con ^{106}Ru .

Mossbock [10] con ^{106}Ru encontró que la retinopatía por radiación y la disminución de función visual era mayor, con significancia clínica, en pacientes con tasas de dosis altas. Como ya hemos comentado con anterioridad este estudio no es fácilmente comparable con el nuestro no sólo por la diferencia en el radionucleido sino porque sus altas tasas de dosis tenían una media muy superior a la nuestra 5,9 Gy/y frente a los 0,98 Gy/h de nuestra serie.

Beitler [196] en 123 pacientes tratados con ^{60}Co , no apreció relación entre la tasa de dosis o la duración del tratamiento y la aparición de cataratas, que es una de las causas de disminución de la función visual. Tampoco encontró relación con las otras complicaciones de su serie como la hemorragia vítrea, glaucoma neovascular, ni desprendimiento de retina.

Finalmente **van Ginderdeuren** [205] en una serie de 96 pacientes tratados con ^{90}Sr , presenta unos buenos resultados de conservación de la función visual con muy altas tasas de dosis. La ventaja del aplicador que él emplea es su pequeño diámetro lo que puede contribuir a que los efectos secundarios tanto por radiación como por cirugía disminuyan.

9.- Regresión de la altura tumoral.

Nuestros hallazgos fundamentales en este apartado es que la regresión de la altura tumoral en el tiempo después de la braquiterapia sigue, fundamentalmente, una ley exponencial negativa de tres parámetros, que la diferencia de la velocidad de regresión es clínicamente significativa a 5 y 10 años y que los tumores tratados con tasas menores decrecen más rápidamente.

El decaimiento exponencial sirve para explicar cuantitativamente un fenómeno cuando su disminución es proporcional al tamaño que tenga en ese momento. Por eso, una de sus características es que decrece de forma más rápida al principio para después disminuir la velocidad de decrecimiento.

Del estudio de la función exponencial negativa,

$$AM(t) = y_0 + ae^{-bt} \quad (8)$$

podemos ver que los coeficientes y_0 y a dependen de la altura que tenga el tumor antes de la braquiterapia al inicio de forma que

$$AM(0) = y_0 + a \quad (9)$$

puesto que en ese momento

$$e^{-bt} = 1, \text{ con } t = 0 \quad (10)$$

Las funciones que hemos encontrado están planteadas para calcular el tiempo en meses por lo que pueden diferir de otras calculadas para años, y con otros datos de regresión distintos.

No hemos de esperar que todos los tumores desaparezcan. La presencia del término independiente y_0 así lo indica y sería la asíntota a la que tendería la regresión del tumor y que es distinta de 0 [7]. Según algunos autores eso indicaría la presencia de dos tipos de células, unas radiosensibles que se verían afectadas por la componente exponencial y otras que no se verían afectadas por la radiación y cuya población permanecería constante. Esa

fracción de células tendría pocas mitosis y sería difícil que fueran las responsables de las recidivas.

Si nos fijamos en los términos independientes de las funciones exponenciales con las que hemos modelado las regresiones tumorales, veremos que el término independiente es mayor generalmente en el rango de tasas altas, cuando los datos no presentan comportamientos atípicos. Esto indicaría una menor presencia en estos tumores de células sensibles a la braquiterapia y una mayor presencia de células no sensibles. Por este motivo, la regresión es mayor en las tasas bajas.

La vida media, $t_{1/2}$ es una magnitud intuitiva relacionada con la función exponencial. Se calculó mediante

$$t_{1/2} = \ln 2/b \quad (11)$$

Es decir que cuanto mayor sea b , menor será la vida media. En ausencia del término independiente es el tiempo requerido para la altura llegue a la mitad de su valor inicial. Y siempre es menor en el rango 1 de tasas de dosis bajas.

De nuevo, como en el caso del globo ocular, nos volvemos a encontrar con un organismo diferenciado y único en el que a partir de la braquiterapia los sucesos, muertes celulares, son independientes de los otros, generando la forma de la función. La función exponencial puede ser fácilmente derivada si consideramos que el número de células que mueren en un intervalo de tiempo es proporcional al número de células presentes al inicio de dicho intervalo [258].

Hay pocas referencias que traten de dar forma matemática a la disminución del tumor después de la braquiterapia y aún menos que tengan en cuenta la tasa de dosis.

Cruess [160] en una serie de 117 pacientes tratados con ^{60}Co , encuentra que los tumores no desaparecen por completo dejando una cicatriz plana. 54 meses después observa que tienen un resto de aproximadamente el

50 %. Los datos de Cruces interpretados por este investigador se ajustan a una función exponencial de 3 parámetros, con un ajuste $r^2 = 0,986$, una vida media de 11 meses y un valor de estabilización de 47 %.

Abramson [156] en una serie de 82 pacientes tratados con ^{60}Co y ^{125}I analizó sin dar forma matemática la regresión tumoral y encontró 4 tipos de regresiones, aunque observo que no se dieron dos formas de regresión iguales. En nuestro trabajo nos ha parecido importante obtener un valor predictivo de la forma de disminución de la altura del tumor.

Kaiserman tiene dos trabajos en el que estudia la regresión tumoral con el tiempo aunque en ninguno de los dos compara las tasas de dosis con el que fueron tratados [7,259]. En el primero de ellos, con 147 pacientes tratados con ^{106}Ru , encuentra mediante el ajuste a una función exponencial de 3 parámetros una vida media de 5,8 meses y una recta de estabilización en 61 %. Además compara tumores pequeños $< 4\text{mm}$ y grandes $< 8\text{ mm}$. En el segundo, con la misma serie compara la regresión de los tumores que metastatizaron frente a los que no lo hicieron y encontró que los primeros tenían un decrecimiento más rápido. Su tasa de regresión en el primer mes es de 6,4-7,7 %. En el modelo de este trabajo a 5 años se encuentra un 5 % para las tasas bajas y un 2 % para las tasas altas. La diferencia puede ser, probablemente que en su trabajo emplea ^{106}Ru con 100 Gy en el ápex y debido a la distribución de dosis de la radiación β , pues trata lesiones de más de 8 mm de altura, habrá zonas del tumor que reciban mucho más.

Mossbock [10] en una serie de 45 pacientes tratados con ^{106}Ru no encontró diferencias a los dos años en los dos grupos de tasa de dosis. Este trabajo ha sido de interés en nuestra investigación por comparar rangos de tasas de dosis aunque como ya hemos expuesto muy diferentes a las empleadas en este trabajo. Encuentra unas tasas de reducción el primer años de 35 % para las tasas bajas y 30 % para las tasas altas. En nuestra serie tenemos 20 y 15 %. Pero no encuentra significación estadística entre las dos series.

Demirci [249] en una muestra de 95 pacientes con más de 3 años de seguimiento observa que los tumores más altos decrecían mas deprisa que el

resto estadísticamente significativa. En nuestra serie puede ocurrir algo parecido pues los tumores tratados con tasas bajas son mayores que los de las tasas altas en general. Sin embargo, este efecto ha sido neutralizado en parte con el análisis estratificado por tamaños tanto COMS como TNM.

Rashid [248], estudia una muestra de 330 pacientes, 161 tratados con ^{106}Ru , 167 con ^{125}I y 2 con los dos. En su observación, encuentra, como Abramson, que cada tumor regresa de una forma diferente. Y encuentra una vida media de 5,1 meses y un valor de estabilización de 59%. Nuestra serie en los 5 primeros años tiene una vida media de 12,2 meses y un valor de estabilización de 65,6 %. Además compara la forma del decrecimiento por tamaños, por forma del tumor y por patrones de regresión. Sin embargo, si pretendemos encontrar un modelo para predecir el pronóstico no podemos esperar a que quede bien definido cómo es el patrón de regresión sino que debemos hacerlo antes, en el momento de proponer al paciente cómo va a ser su tratamiento.

10.- Control local.

Nuestros principales hallazgos respecto a la influencia de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción en el control local de la enfermedad han sido que la tasa de dosis no hace diferentes las curva de supervivencia, que la tasa de dosis no es factor pronóstico y que los factores pronósticos son distintos según el rango de tasa de dosis.

Lo primero que nos llama la atención es el bajo número de recidivas cuando sabemos por el apartado anterior que hay células en el tumor que no vamos a eliminar con la braquiterapia. Son las células que no eran sensibles a la radiación y que estaban representadas por el término independiente y_0 . Tenemos que pensar que esas células residuales tengan un bajo índice mitótico, lo que las hace poco sensibles a la radiación. Pero también las hace poco proclives a replicarse incontroladamente y por tanto a provocar las recidivas tras la braquiterapia. Este hecho también ha sido observado por otros autores [259].

En cuanto a los factores que afectan al control tumoral nos encontramos que la base máxima es un factor de riesgo por dos motivos. El primero es que al aumentar el diámetro del GTV y por tanto del CTV este crecimiento es distinto e indetectable, según los radios de la base. El otro motivo es que se empleen aplicadores de diámetros mayores con más cautela. Dos observables que aparecen como protectores son la ausencia de afectación macular y de afectación de la papila. La regresión del tumor en los primeros meses tras la braquiterapia tiene un pequeño efecto como han visto otros autores [7].

Como el número de recidivas es pequeño, al dividir la muestra por tamaños la significación de los resultados es menor. Por este motivo, es necesario estimar con cautela los resultados de los factores pronóstico separados por tamaños y por tasas de dosis, aunque tienen un valor indicativo. Hemos forzado la regresión de Cox al tener pocos eventos de recidiva. Está claro que hemos de tomar los resultados de dicha regresión con precaución.

Entre las series publicadas de pacientes tratados con ¹²⁵I **Fontanesi** [260] presenta una serie de 144 pacientes, tratados con 75 Gy en el ápex y con una tasa de dosis de 60-65 cGy/y en 42 de ellos. El 94 % mantenía el control local. Es una muestra de que quizá sea posible una desescalación de la dosis sin comprometer el control local.

Quivey [261] en 150 pacientes encuentra un probabilidad de control local del 78 %. Encuentra mayor posibilidad de recurrencias por debajo de 50 cGy/h, y como factor muy significativo la duración del tratamiento.

El estudio del **COMS** [91] encontró un riesgo de pérdida del control local de 10 % en 5 años y en nuestra serie hemos observado un riesgo de 7 %. No encuentra entre los factores pronósticos para la recidiva la tasa de dosis en el punto de prescripción.

Jensen [174] en su serie de 156 pacientes, estudiados retrospectivamente, encuentra una posibilidad de control local de 92 % a 5 años. Por otra parte, no asocia la tasa de dosis en el punto de prescripción con el control local.

Berry [169] en una serie de 82 pacientes observa control local en el 97 % a 5 años, algo superior a nuestra serie que es el 93 %. No hace estudio de factores pronósticos por la poca incidencia de recurrencias. Por tanto, no encuentra la tasa de dosis entre dichos factores. Este trabajo es interesante porque emplea el otro tipo de aplicadores comerciales no empleado en nuestra serie que comentábamos en la introducción.

Pérez [110] en 190 pacientes encuentra un control a 5 años del 91 % y no encuentra diferencias cuando disminuye la dosis hasta 69 Gy mejorando el seguimiento de la función visual.

Finalmente, **Chang** [262] en una revisión de 14 trabajos encuentra una media ponderada de recidivas de 9,6 % y que los estudios con menos recidivas empleaban ultrasonidos de forma intraoperatoria.

Por lo que se refiere a otros radionucleidos:

Damato [263] en una serie con 458 paciente tratados con ^{106}Ru , presenta un buen control local del 98 % a 5 años. Estas recurrencias, en el análisis univariante de Cox, no están relacionadas ni con la tasa de dosis ni con la dosis en ápex.

Mossbock [10] en su trabajo con altas tasas de dosis y ^{106}Ru , encuentra que el número de recurrencias es menor en el crupo de mayores tasas de dosis pero sin llegar a la significación estadística.

Papageorgiu [192] en una serie de 189 pacientes no encuentra relación entre las recurrencias y la menor tasa de dosis aplicada en los tumores cerca de la macula.

Barker [264] estudio 23 pacientes tratados con ^{106}Ru , presenta muy bajo control local de la enfermedad. Concluye que se debe a que con los aplicadores de este radionucleido no pueden dejarse los mismos márgenes que con los de ^{125}I , y llega a la conclusión de sustituir la prescripción en ápex por la prescripción en otro punto de prescripción de forma que la isodosis de referencia englobe totalmente al tumor. Como se ha indicado ese es el protocolo del grupo clínico al que pertenece el investigador de este trabajo.

Marconi [251] con 83 pacientes obtiene un control local a 5 años similar al de nuestra serie de 93 %. No encuentra asociación entre control local y tasa de dosis,

Beitler [196] en su serie de 123 pacientes tratados con ^{60}Co , encuentra 20 recurrencias y al analizar los datos mediante una regresión logística no encuentra asociación entre las recidivas y la tasa de dosis.

Por último, **van Ginderdeuren** [205] con 98 pacientes tratados con una aplicador adaptado de ^{90}Sr de muy alta tasa de dosis, 10200 cGy/h obtiene unas tasas de control de 92 y 90 % a 5 y 10 años, 94 y 89 % en nuestra serie.

11.- Conservación del globo ocular.

Tanto respecto a la enucleación por todas las causas como a la enucleación por efectos secundarios, nuestros principales resultados han sido que la tasa de dosis hace que las diferencias en las funciones de supervivencia sean significativas, que aparece la tasa de dosis como factor pronóstico, que además tiene un efecto protector, que hace diferentes los factores pronósticos y que aparece la duración del tratamiento como desfavorable.

Hemos obtenido pocos casos de pérdida de supervivencia del globo ocular relativamente, 29 en total y 16 por efectos secundario, por ello es de aplicación lo comentado anteriormente de los resultados al dividir la muestra. También es aplicable lo que hemos comentado sobre el problema de sobremodelar los resultados mediante la regresión de Cox con pocos eventos.

Sobre los factores pronósticos podemos decir que el incremento de tamaño, tanto en valores medidos como en cualquiera de las dos clasificaciones, es un pronóstico desfavorable. Al tener que recubrir con la isodosis de referencia tumores de mayor volumen, dicha isodosis también tendrá mayor volumen. Con ello, mayor también será el volumen irradiado y la probabilidad de efectos secundarios, En el caso de las enucleaciones por recidiva a pesar de los esfuerzos en los tumores grandes pueden quedarse áreas sin recibir la dosis adecuada y provocar la recurrencia. Además en tumores mayores puede haber zonas de hipoxia celular.

Para las enucleaciones exclusivamente por efectos secundarios, vemos que la altura es desfavorable, en relación con lo que hemos dicho anteriormente. También lo es la forma de champiñón que además de haber provocado ya cambios en estructuras del ojo está relacionada con los tumores de mayor altura. La localización o afectación del cuerpo ciliar está recogida como signo de peor pronóstico por más autores. Por ejemplo, sabemos que aumenta la probabilidad de necrosis escleral [265].

Es sorprendente la aparición de los aplicadores COMS como signo de peor pronóstico. No se han encontrado estudios que comparen los dos tipos de aplicador en la práctica clínica y que den una explicación a esta observación.

Al hacer el análisis de las tablas de contingencia la proporción de enucleaciones totales es la misma, 12 %. Pero con aplicadores COMS tenemos más tratamientos, 176 frente a 63, lo que puede explicar los resultados. También lo puede explicar que el tiempo medio de enucleación con los aplicadores ROPES es sustancialmente mayor, 133 meses frente a los 30 de los COMS. Esto puede ser debido a que al ser los primeros que se emplearon el tiempo de seguimiento es mayor. Habría que seguir estudiando esta diferencia con algo más de seguimiento.

El informe 19 del estudio **COMS** [91] estima una proporción de enucleaciones por todas las causas del 12,5 % que es muy similar a nuestro 12 %. No aparece la tasa de dosis como factor que afecte a la conservación de globo ocular.

Sia [266] en una serie corta de 50 pacientes obtiene una preservación del globo ocular del 76 %, 12 pacientes 7 por recurrencias y 5 por complicaciones del tratamiento. En el análisis multivariante no encuentra la tasa de dosis como factor pronóstico. Las enucleaciones son mayores en proporción que en nuestra serie.

Jensen [174] en pacientes tratados con ^{125}I , encuentra que efectos secundarios que pueden provocar enucleación como dolor crónico o malestar en el ojo tratado se dan con tasas de dosis en el ápex de más de 100 cGy/h. En cualquier caso, es una tasa con la que el grupo clínico que da soporte a esta investigación no suele trabajar si emplea ^{125}I .

Correa [267] en una serie de 120 pacientes encontró una tasa de conservación del globo ocular del 90 %. Este artículo es importante para el presente trabajo porque ha sido el primero que se ha publicado en España de estas características.

Berry [169] en su serie de 82 pacientes tratados con aplicadores Eye Physics sólo observo un 3 % de enucleaciones a 5 años, sin relacionarlo con la tasa de dosis. En nuestra serie hemos observado 12 % para la enucleación por todas las causas y 7 % por efectos secundarios.

Pérez [110] en 190 pacientes obtiene una probabilidad de mantener el globo ocular de 93 % a 5 años. No informa de la diferencia de tasa de dosis entre los pacientes aunque sí de las dosis en ápex y en el punto COMS, sin encontrar diferencias en cuanto al mantenimiento del ojo.

Saconn [111] estudia una serie de 62 pacientes con una menor dosis que en el resto de los estudios, 63,5 Gy de mediana, y obtiene una 12 % de enucleación por todas las causas a 5 años, 6 por recurrencia y 4 por efectos secundarios. Utiliza una mediana de tasa de dosis de 63,5 cGy/h. Pero no encuentra la tasa de dosis como factor pronóstico para la enucleación. Este artículo nos parece importante porque trata de desescalar la dosis en el punto de prescripción para mantener las tasas de resultados en el seguimiento pero intentando disminuir los efectos secundarios.

Por lo que se refiere a los tratamientos con otros radionucleidos, **Gündüz** [268] en 136 pacientes con afectación predominantemente de cuerpo ciliar y tratados con varios radionucleidos, ^{125}I , ^{106}Ru , ^{60}Co y ^{192}Ir , encuentra una tasa de enucleación del 15 %, sobre todo por recurrencias. No encuentra asociación entre la tasa de dosis y las enucleaciones aunque sí con otras complicaciones.

Summanen [269] en una serie de 100 pacientes tratados con ^{106}Ru , encuentra una probabilidad de conservación del globo ocular de 85 % a 5 años. En su trabajo no consta la tasa de dosis como factor pronóstico. Tampoco consta que lo sea en ninguna de las complicaciones que puede dar lugar a la enucleación.

Bergman [201] en la serie de 579 pacientes suecos tratados con ^{106}Ru , encontró una incidencia de 17 % en 5 años, algo más elevada que en nuestra serie que es de un 12 %. No encuentra relación con la tasa de dosis en el ápex del tumor.

Isager [270] estudia 55 pacientes tratados con ^{106}Ru y encuentra a 5 años una tasa libre de enucleación por todas las causas de 72 % y por recurrencias del 76 %, sin citar la tasa de dosis en el punto de prescripción como factor de riesgo asociado.

Marconi [251] en su estudio retrospectivo con 83 pacientes y ^{106}Ru , obtiene 16 % de enucleaciones a 5 años. Entre los factores de riesgo que podrían provocar la enucleación no encontró la tasa de dosis.

Fili [170] en la revisión de 962 pacientes suecos tratados con ^{106}Ru , encuentra una tasa de conservación del globo ocular de 80 % a 5 años y 72 % a 10 años. La causa principal de enucleación fue la recurrencia. Observó una tendencia por la que los tumores tratados con tasas de dosis más altas se enucleaban más por recurrencias. Pero en las funciones de supervivencia no encontró diferencias significativas. La regresión de Cox tanto univariante como multivariante no detectó asociación entre la tasa de dosis y la enucleación.

Van Ginderdeuren [205] en su serie de 98 pacientes tratados con ^{90}Sr encuentra las mismas tasas de conservación del globo ocular que el estudio COMS. Como en el resto de los resultados, cree que los buenos resultados son en parte por la elevada tasa de dosis que emplea en los tratamientos.

12.- Control sistémico.

Nuestro principales resultados respecto a la influencia de tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción y el control sistémico de la enfermedad son que las diferencias de las curvas de supervivencia no son significativas al separar los pacientes por tasa de dosis, que aparece en algún caso como factor pronóstico, por medio de la duración del tratamiento y que las tasas de dosis hacen diferentes los factores pronósticos.

En nuestra serie hemos obtenido 22 casos de pérdida de control sistémico. Por este motivo, tenemos que volver a hacer el comentario sobre alguno de los grupos cuyos resultados deben tomarse con cautela tanto en las funciones de supervivencia como en la determinación de factores pronósticos.

La aparición de metástasis puede no ser consecuencia del tratamiento como lo eran la función visual, el control local o la conservación del ojo. En los tumores que metastatizan, probablemente en el momento del diagnóstico ya esté instaurada la lesión a distancia [271]. Además, la aparición de metástasis puede ocurrir bastante tiempo después del diagnóstico, por lo que la vigilancia debe mantenerse durante toda la vida del paciente [66].

En cuanto a los factores pronósticos que hemos encontrado está la regresión inicial del tumor con un pequeño efecto. Otro grupo de variables son las ligadas al tamaño. Entre ellas la más representativa es la base del tumor o de forma indirecta el tamaño del aplicador. Como el tamaño del aplicador se escoge entre otros motivos por el tamaño de la base al ser mayor el tamaño de la base, mayor es el aplicador y mayor es el riesgo de pérdida de control a distancia. El tamaño de la base es uno de los factores más encontrados para la aparición de metástasis [66].

Otro factor es el tipo de aplicador que vuelve a generar el mismo comentario que en el apartado anterior. En nuestra serie se han tratado más pacientes con aplicadores COMS que ROPES, y además con un seguimiento menor. Conforme se igualen los tiempos de seguimiento es de esperar que se igualen también las funciones de supervivencia de ambos tipos de aplicador respecto a la pérdida de control sistémico.

Un factor frecuentemente asociado a peor pronóstico es el color del iris azul, el más claro, que aparece en el análisis univariante pero no en el multivariante.

En las referencias es difícil encontrar información referente a la tasa de pacientes tratados con braquiterapia y con metástasis que no esté ligada al fallecimiento de estos pacientes. Quizá sea por la ausencia de un tratamiento eficaz contra la enfermedad sistémica del melanoma uveal [65].

En relación con la aparición de metástasis y la tasa de dosis en tratamientos con braquiterapia con ^{125}I , **Jensen** [174] encuentra una probabilidad de no tener diseminación de 91 y 84 % a 5 y 10 años, similares a los de nuestra serie que son del 93 y 83 %. Respecto a la tasa de dosis, encuentra que tasa por debajo de 90 cGh/y, son un factor pronóstico desfavorable para la aparición de metástasis. En nuestra serie sólo hemos encontrado un pequeño efecto protector para los tumores T3.

Shields [272] en más de 8000 pacientes estudiados retrospectivamente, y para toda la úvea iris incluido, encuentra unas tasas de metástasis de 8, 15 y 25 % a 3, 5 y 10 años. En nuestra serie a 3 años encontramos una tasa de metástasis de 5 %.

Berry [169] en su serie de pacientes tratados con aplicadores Eye Physics, observa una tasa libre de metástasis a los 5 años del 89 %. Como se ha comentado anteriormente el tipo de aplicador que en nuestra serie se ha presentado como factor pronóstico, es distinto de los que hemos empleado en nuestro trabajo. Sus tratamientos duran entre 5 y 7 días, en nuestra serie entre 4 y 7 y su punto de prescripción el ápex del tumor. En nuestra serie el punto de prescripción también es el ápex del tumor siempre y cuando se consiga recubrir el tumor con la isodosis de referencia.

Pérez [110] observa una tasa libre de metástasis de 90 %, 93 % en nuestro trabajo, en su artículo con desescalamiento de la dosis hasta 69 Gy. Propone evaluar los resultados de disminuir la dosis hasta 70 Gy especialmente si el ojo contralateral tiene una baja visión.

Por lo que se refiere a pacientes tratados con ^{106}Ru , **Kleineidam** [202] observa un posible efecto protector de las menores tasas de dosis para la aparición de metástasis, que no hemos encontrado en el presente estudio. Recomienda no emplear aplicadores de actividad alta. A 10 años encuentra una tasa libre de metástasis entre 89 y 95 % según tamaños basales que es el único factor que encuentra en el modelo multivariante.

Kaiserman [7,259], en dos de los artículos tenidos en cuenta para el presente trabajo, ajusto el decrecimiento de los melanomas tratados con ^{106}Ru a funciones exponenciales negativas, como hemos se ha hecho en este trabajo y encontró que aquellos tumores que tenían un decrecimiento más rápido hasta su estabilización tenían más posibilidades de metastatizar.

Mossbock [10] detecta un 13 % de casos a 5 años, 7 % en nuestra serie. Encuentra una diferencia significativa entre los grupos tratados con una tasa de dosis mayor o menor de 4 Gy/h, que es muy alta para nuestros estándares. Los grupos tenían una media de 2,6 y 5,9 Gy/h mientras en nuestra serie son 51,20 y 98,41 cGy/h.

Verschueren [172], en su serie de 425 pacientes obtiene una tasa de supervivencia libre de metástasis de 80 y 68 % a 5 y 10 años respectivamente. Entre los factores de buen pronóstico que refiere está el menor tamaño de la base del tumor.

Barker [264] en su serie de pacientes tratados con ^{106}Ru encuentra un tasa de metástasis de 11 % a 5 años. En nuestra serie es del 7 %.

Por lo que se refiere a otros radionucleidos, **Finger** [171], en 400 pacientes tratados con ^{103}Pd encuentra una tasa libre de metástasis de 93 y 89 % a 5 y 10 años respectivamente. En nuestra serie obtenemos 93 y 83 en los mismos periodos de tiempo. La duración de sus tratamientos está entre 5 y 7 días frente a los 4-7 de nuestro trabajo, con una menor dosis tasa de dosis.

13.- Preservación de la supervivencia.

Los principales resultados obtenidos en el presente trabajo sobre la relación entre la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción y la supervivencia específica por melanoma son que las diferencias de las funciones de supervivencia no son significativas al separarlas por tasas de dosis, que la tasa de dosis no es un factor pronóstico para la supervivencia específica y que las tasas de dosis hacen diferentes los factores pronósticos.

Así como entre la aparición de recidivas y la enucleación por causa distinta de efectos secundarios hay una fuerte relación también la hay entre pérdida de control sistémico y la supervivencia específica por melanoma.

En el presente trabajo no hemos encontrado asociación entre la tasa de dosis y la supervivencia como tampoco la encontramos con la aparición de metástasis. Ahora bien, podemos no tener conocimiento de si alguno de los fallecimientos considerados en la supervivencia global, también lo ha sido por melanoma.

Entre los factores pronósticos que podemos destacar vuelve a estar el tamaño del aplicador. Esta variable está ligada al diámetro mayor de la base. Como ocurría con el control sistémico cuanto mayor es el tamaño del aplicador empleado, cuanto mayor es el diámetro de la base, mayor es el riesgo de fallecimiento por melanoma.

También en consonancia con lo encontrado anteriormente el color de iris azul es un factor pronóstico desfavorable, además con una influencia muy fuerte, puesto que en algún grupo dobla al riesgo del color de iris verde-avellana, en consonancia con lo encontrado en otros trabajos del grupo de trabajo al que pertenece este investigador.

En alguno de los grupos en los que hemos dividido la muestra también hemos obtenido como factor pronóstico muy desfavorable el aplicador adaptado al nervio óptico, con lo que la afectación peripapilar también se presenta como de alto riesgo de fallecimiento.

Por lo que se refiere a otros trabajos con pacientes tratados con ¹²⁵I, el estudio del **COMS** [173], encuentra una tasas de mortalidad para tumores medianos tratados con braquiterapia de 10 y 18 % a 5 y 10 años respectivamente. En nuestra serie para tumores medianos encontramos 4 y 8 %. Para todos nuestros pacientes la tasa de mortalidad específica es 97 y 90 % a 5 y 10 años. En este estudio de referencia se encuentran como factores desfavorables de fallecimiento la edad, no encontrada en nuestra serie, y el diámetro mayor de la base sí encontrada en este trabajo a través del tamaño del aplicador. No encuentra como tampoco se ha encontrado en este trabajo asociación con la tasa de dosis.

Quivey [198] obtiene una tasa de supervivencia de 78 % a 5 años, alrededor de 85 % para pacientes sin recurrencia y 50 % para pacientes con recurrencias. Identifica, para la pérdida de control local en el análisis multivariante la duración del tratamiento como factor pronóstico desfavorable y por tanto la tasa de dosis. En el presente trabajo no se ha encontrado esta asociación ni para el control local ni para la supervivencia.

Jensen [174] en su serie de 156 pacientes encuentra unas tasas de mortalidad relacionada con el melanoma de 9 y 21 % a 5 y 10 años. Lo que más nos ha llamado la atención de este trabajo es que sí encuentra que tasas de dosis por debajo de 90 cGy/h sí pueden tener influencia negativa en la mortalidad. En este trabajo no se ha encontrado esta asociación.

Saconn [111] obtiene una tasa de supervivencia total del 79 % a 5 años y una supervivencia específica de 96%. En nuestro trabajo obtenemos 94 y 97 % respectivamente. Como hemos citado anteriormente estas cifras similares a las obtenidas en este trabajo las encuentra con una mediana de dosis de sólo 63 Gy.

Karlovits [273] presenta una serie de 35 pacientes con tumores medianos con una tasa de supervivencia del 84 %. En nuestros tumores medianos hemos obtenido 96 %. Presenta su serie que es la experiencia de un cirujano aplicando el tratamiento durante 12 años. Nuestro grupo clínico presenta esta experiencia de un equipo aplicando braquiterapia epiescleral durante 18 años.

Por lo que se refiere a pacientes tratados con otros radionucleidos **Grange** [274] con 245 pacientes tratados con ^{106}Ru , encuentra una tasa de supervivencia específica de 83 y 71 % a 5 y 10 años. Las encontradas en nuestra serie son de 97 y 90 % respectivamente. No encuentra la tasa de dosis entre los factores pronósticos y el único que encuentra es el diámetro mayor de la base. En este trabajo se ha encontrado a través del diámetro del aplicador.

Gunduz [197] en una estudio retrospectivo de 630 pacientes tratados con varios radionucleidos ^{125}I , ^{106}Ru , ^{60}Co y ^{192}Ir , con tumores cerca de la mácula no encuentra asociación entre la mortalidad y la tasa de dosis en el punto de prescripción. Encuentra como factores pronósticos la altura y la base del tumor. Para estos pacientes encuentra unas tasas de mortalidad de 10 y 20 % a 5 y 10 años.

Hermann [108] informa en una serie corta de 48 pacientes de que un escalamiento de la dosis en el punto de prescripción de es útil para mejorar los resultados. Su media de dosis es de 120 Gy y su tasa de supervivencia a 5 años es de 90 %. Este artículo es importante porque sugiere la necesidad de un sistema para definir la distribución de dosis en el tumor, el sugiere un “punto ICRU” para disponer de un parámetro adecuado para comparar diferentes estudios. Unos años después la ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) [105] definió el punto de referencia ICRU como el centro del CTV, aunque lo cierto es que pocos trabajos hace referencia a él desde entonces. El grupo clínico que da soporte a esta investigación reporta en sus informes dosimétricos la dosis y la tasa de dosis en dicho punto desde la publicación del mencionado informe.

Augsburger en dos artículos [193,275] en una serie de 159 pacientes tratados con ^{60}Co encuentra unas tasas de supervivencia global y específica de 76 y 79 % a 5 años. Los factores pronósticos que encuentra más influyentes son la regresión a 12 meses, que en este trabajo no se ha encontrado para la supervivencia, y el diámetro mayor de la base que en este trabajo sí se ha encontrado a través del diámetro del aplicador. No encuentra la tasa de dosis en el punto de prescripción como factor pronóstico. Años antes el mismo grupo de investigación [160] no encontró la regresión como factor pronóstico.

Karvat [276] en una de las pocas series de pacientes con melanoma de coroides tratados con ^{198}Au , informa de una tasa de supervivencia específica a 5 años del 95 %, comparable hasta ese momento con otras series tratadas con otros radionucleidos.

14.- Discusión general de los resultados.

Para facilitar una decisión analizamos en la siguiente tabla un resumen de nuestros resultados (tabla 38):

Tabla 38: Resumen de resultados						
Evento		Prueba	Distinción	R1	R2	
Función visual	Regresión	Significancia	SI	1	1	
		Velocidad mayor	Rango 1	0	1	
	Supervivencia	Significancia	SI	1	1	
		Distintos factores	SI	1	1	
		Aparece	NO	0	0	
		Efecto	NA	0	0	
	Control local	Regresión	Significancia	SI	1	1
			Velocidad	Rango 1	0	1
Supervivencia		Significancia	NO	0	0	
		Distintos factores	SI	1	1	
		Aparece	No	0	0	
		Efecto	NA	0	0	
Conservación globo	Todos los motivos	Significancia	SI	1	1	
		Distintos factores	SI	1	1	
		Aparece	SI	1	1	
		Efecto	Protector	0	1	
	Efectos secundarios	Significancia	Si	1	1	
		Distintos factores	Si	1	1	
		Aparece	Si	1	1	
		Efecto	Protector	0	1	
Control sistémico	Significancia	No	0	0		

	Distintos factores	Si	1	1
	Aparece	Si	1	1
	Efecto	Protector	0	1
Supervivencia	Significancia	No	0	0
	Distintos factores	Si	1	1
	Aparece	No	0	0
	Efecto	Na	0	0
Total	19/28			
Tasa rango 1	14/28		14	
Tasa rango 2	19/28			19

Notas: Significancia: existe significación estadística entre el decrecimiento o las curvas de supervivencia. Velocidad mayor: Mayor decaimiento en la función visual o la altura del tumor. Distintos factores: El aspecto del seguimiento estudiado tiene distintos factores pronósticos según la tasa de dosis. Aparece: La tasa de dosis aparece entre los factores pronósticos. Efecto: La tasa de dosis tiene efecto protector para el paciente como factor pronóstico.

Del examen de la tabla anterior podemos concluir que con la tasa de dosis pueden ser distinguidos 19 de los 28 ítems analizados, el 68 %. También vemos que, según la puntuación asignada, las tasas de dosis altas tienen más efectos favorables (17 %) para el paciente que las tasas de dosis bajas. Es verdad que este efecto puede estar influido porque con las tasas bajas se han tratado más tumores de altura mayor, pero hemos tratado de disminuir ese efecto al estudiar los efectos por tamaños según las distintas clasificaciones.

15.- Trabajo futuro.

A pesar del exhaustivo análisis de nuestra muestra de pacientes en función de la tasa de dosis absorbida hay varias líneas de investigación en las que deberíamos insistir para complementar el presente estudio.

15.1.- Tasa de dosis y tamaño del tumor.

El primero es la separación de los datos según el tamaño del tumor. En nuestra muestra se han incluido todos los tumores, y aunque en una segunda fase se ha presentado un estudio particular para los tumores clasificados por tamaños, sería necesario concretar más dichos tamaños del tumor en intervalos más cortos. Según vaya aumentando el tamaño muestral se podrá ir haciendo esta separación y obtener resultados significativos.

15.2.- Radiobiología.

La segunda línea de investigación que podría imbricarse con el presente trabajo es el estudio de la dosis efectiva desde el punto de vista radiobiológico que ha quedado fuera de los objetivos de este trabajo. Cada vez más frecuentemente, se estudia el efecto de la transformación de la dosis “física” impartida por la dosis “biológica”, teniendo en cuenta la tasa de dosis y las características radiobiológicas del tumor y de los órganos de riesgo.

15.3.- Estudio con ^{106}Ru .

La tercera línea a tener en cuenta es la unificación del estudio de los tratamientos con ^{125}I y con ^{106}Ru . Es un hecho que los dos radionucleidos presentan características físicas, y posiblemente biológicas, distintas, así como que se emplean para tratar tumores de características distintas. Aún así, es necesario unificar la información de la muestra completa de nuestros pacientes. Como en apartados anteriores, un aumento del tamaño muestral nos permitirá llevar a cabo este estudio.

16.- Aplicación traslacional del trabajo.

- ✓ Se debe presentar atención a un cambio en la predominancia del color de ojos debido a los movimientos migratorios que pueden cambiar este parámetro en actualizaciones sucesivas de nuestra cohorte.
- ✓ Para disminuir la regresión de la función visual así como para ralentizar el decrecimiento del tumor y así consolidar la respuesta podría intentarse realizar los tratamientos con tasas por encima de 75 cGy/h, puesto que las tasas altas tienen un pequeño efecto protector sobre dicha función.
- ✓ Debe verse al ojo como un único órgano pues su respuesta en forma de pérdida de visión puede ser modelada con una función matemática sencilla.
- ✓ Así mismo también el melanoma de la úvea tratado con braquiterapia debe verse también como un organismo independiente en el que la fracción de células que mueren es proporcional al número de células que viven en ese momento.
- ✓ Desde el punto de vista del control local no creemos necesario tener en cuenta la tasa de dosis para realizar la dosimetría clínica del tratamiento.
- ✓ Deben considerarse tasas de dosis más altas, en torno a 90 en vez de 50 cGy/h para favorecer la conservación del globo ocular, tanto de forma global como por efectos secundarios.
- ✓ No podemos establecer recomendaciones sobre la tasa de dosis para prevenir la aparición de metástasis
- ✓ Con los datos obtenidos no tenemos recomendaciones que dar para la preservación de la supervivencia mediante la elección de la tasa de dosis absorbida en el punto de prescripción.

- ✓ Dentro del rango estudiado, las tasas de dosis altas tienen efectos beneficiosos para el paciente sobre las más bajas, lo que puede tenerse en cuenta para la planificación de tratamientos. Podemos recomendar el tratamiento con tasas de dosis alrededor de 96 cGy/h. Sin embargo, y si es necesario, el tratamiento con tasas de dosis más bajas podría realizarse sin comprometer el control local ni la supervivencia.

Conclusiones

- 1.- Las características demográficas, tumorales y de distribución de tratamientos de la cohorte de pacientes diagnosticados de melanoma de la úvea posterior estudiada con braquiterapia epiescleral con ^{125}I son similares a las de series previamente publicadas, salvo por la diferencia en la distribución de colores de iris. En nuestra serie tiene predominancia el color verde-avellana.
- 2.- La aplicación de las tasas de dosis altas se relaciona con un mejor pronóstico visual, con pérdida funcional más lenta, y se puede predecir la visión modelando la pérdida de la misma mediante una función exponencial negativa de 3 parámetros. Las tasas de dosis altas no tienen efecto protector sobre la función visual, aunque se observa diferencia clínicamente significativa entre las funciones de preservación de la función visual en algún grupo al separar la cohorte por tamaños.
- 3.- Los tumores tratados con tasas bajas regresan de forma más rápida que los tumores tratados con tasas altas. La forma de regresión es también una función exponencial negativa con 3 parámetros. En cuanto al control local de la enfermedad no existe relación significativa entre las tasas de dosis y la ausencia de recidivas. La tasa de dosis tampoco aparece como factor pronóstico del control local.
- 4.- En relación a la preservación del globo ocular se ha demostrado una influencia beneficiosa de mayores tasas de dosis absorbida en el punto de prescripción tanto en los casos enucleados por efectos secundarios como por otras causas.
- 5.- Respecto al control sistémico de la enfermedad, no se han encontrado diferencias según los diferentes rangos de tasas de dosis a excepción de un discreto efecto protector en el grupo de tumores clasificados como T3.
- 6.- No existe relación significativa entre la tasa de dosis absorbida y la preservación de la supervivencia sea global ó específica de los pacientes.

Bibliografia

1. Bell DJ, Wilson MW. Choroidal Melanoma: Natural History and Management Options. *Cancer Control*. 2004;11(5):296–303.
2. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol*. 2004 Jun;39(4):343–50.
3. Singh AD, Rennie IG, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul;88(7):962–7.
4. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol*. 1982 Feb;13(2):123–32.
5. Folberg R, Pe'er J. Uveal malignant melanoma: prognostic factors. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Philadelphia: Saunder-Elsevier Inc; 2007. p. 271–6.
6. Singh AD, Damato B, Howard P, Harbour JW. Uveal melanoma: genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Mar;18(1):85–97.
7. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul;88(7):892–5.
8. ABS. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1–14.
9. Hall EJ. Weiss lecture. The dose-rate factor in radiation biology. *Int J Radiat Biol*. 1991 Mar;59(3):595–610.
10. Mossböck G, Rauscher T, Winkler P, Kapp KS, Langmann G. Impact of dose rate on clinical course in uveal melanoma after brachytherapy with ruthenium-106. *Strahlenther Onkol*. 2007 Oct;183(10):571–5.
11. Jones, R, Gore, E Mieler, W Murray, K Gillin, M Albano KEB. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects. *Int J Radiat Oncol J Radiat Oncol*. 2002;52(4):989–95.
12. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gündüz K, Miyamoto C, Micaily B, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000 Sep;118(9):1219–28.
13. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, Brady LW. 1251 Plaque Therapy for Uveal Melanoma Analysis of the Impact of Time and Dose Factors on Local Control. *Cancer*. 1966;77(11):2356–62.

14. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):956-61.
15. Barzilai DA, Koroukian SM, Neuhauser D, Cooper KD, Rimm AA, Cooper GS. The sensitivity of Medicare data for identifying incident cases of invasive melanoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2004 Mar;15(2):179-84.
16. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015 Apr 22;
17. Strickland D, Lee JA. Melanomas of eye: stability of rates. *Am J Epidemiol*. 1981 Jun;113(6):700-2.
18. Yu G-P, Hu D-N, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol*. 2003 Jun;135(6):800-6.
19. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(4):239-51.
20. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer*. 1967 Apr;20(4):493-507.
21. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005 Sep;112(9):1599-607.
22. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lash TL, Lommatzsch PK, Taubert G, Bornfeld N, Jöckel K-H. Mobile phone use and risk of uveal melanoma: results of the risk factors for uveal melanoma case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jan 21;101(2):120-3.
23. López-Caballero C, Saornil-Alvarez MA, Blanco-Mateos G, Frutos-Baraja JM, López-Lara F, González-Sansegundo C. Choroidal melanoma in ocular melanosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003 Feb;78(2):99-102.
24. Carreño E, Saornil M a, Garcia-Alvarez C, Lopez-Lara F, De Frutos-Baraja JM, Almaraz A. Prevalence of ocular and oculodermal melanocytosis in Spanish population with uveal melanoma. *Eye*. 2012 Jan;26(1):159-62.
25. Ohta M, Nagai H, Shimizu M, Rasio D, Berd D, Mastrangelo M, Singh AD, Shields JA, Shields CL, Croce CM. Rarity of somatic and germline mutations of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene, CDK4I, in melanoma. *Cancer Res*. 1994 Oct 15;54(20):5269-72.
26. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):414-28.

27. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. Elsevier Inc.; 2015 Mar;33(2):183–96.
28. Singh AD, Shields CL, Shields JA, De Potter P. Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology*. 1996 Feb;103(2):256–62.
29. Shamma HF, Watzke RC. Bilateral choroidal melanomas. Case report and incidence. *Arch Ophthalmol*. 1977 Apr;95(4):617–23.
30. Sallam A, Hungerford J. Choroidal melanoma. *Br J Hosp Med*. 2007 Dec;68(12):669–73.
31. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol*. 2003 Jun;56(2):544–55.
32. Lavinsky D, Belfort RN, Navajas E, Torres V, Martins MC, Belfort R. Fundus autofluorescence of choroidal nevus and melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct;91(10):1299–302.
33. Scott IU, Murray TG, Hughes JR. Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1998 Jul;116(7):897–9.
34. Verbeek AM, Thijssen JM, Cuypers MH, Brink H, Deutman AF. Echographic classification of intraocular tumours. A 15-year retrospective analysis. *Acta Ophthalmol*. 1994 Aug;72(4):416–22.
35. Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, Straatsma BR, Simpson ER, Hawkins BS. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1390–7.
36. Filloy A, Caminal JM, Arias L, Jordán S, Català J. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. *Can J Ophthalmol*. 2015 Jun;50(3):242–8.
37. Lorigan JG, Wallace S, Mavligit GM. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Dec;157(6):1279–81.
38. Harbour JW, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1281–8.
39. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control*. 2004;11(5):304–9.
40. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma

- (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015 Mar 24;122(6):1180–6.
41. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange J-D, Kivelä T. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2825–31.
 42. Simpson ER, Gallie BL, Saakyan S, Amiryan A, Finger PT, Chin KJ, Seregard S, Fili M, Wilson M, Haik B, Caminal JM, Catala J, Pelayes DE, Folgar AM, Jager M, Dogrusöz M, Singh A, Schachat A, Suzuki S, Aihara Y. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr 1;133(4):376–83.
 43. Bagger M, Andersen MT, Andersen KK, Heegaard S, Andersen MK, Kiilgaard JF. The prognostic effect of American Joint Committee on Cancer staging and genetic status in patients with choroidal and ciliary body melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan;56(1):438–44.
 44. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol*. 2014 May;132(5):605–13.
 45. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):93–102.
 46. Rishi P, Koundanya V V, Shields CL. Using risk factors for detection and prognostication of uveal melanoma. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):110–6.
 47. Reimer J, Voigtlaender-Fleiss A, Karow A, Bornfeld N, Esser J, Helga Franke G. The impact of diagnosis and plaque radiotherapy treatment of malignant choroidal melanoma on patients' quality of life. *Psychooncology*. 2006 Dec;15(12):1077–85.
 48. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002 Jun;13(3):135–41.
 49. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Dec;115(12):1537–44.
 50. Gass JD. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology*. 1980 Jun;87(6):523–8.
 51. Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumatell C, Arias L, Piulats JM, Gutierrez C, Pera J, Catala J, Rubio M, Arruga J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):334–42.

52. Yarovoy AA, Magaramov DA, Bulgakova ES. The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone. *Brachytherapy*. 2012;11(3):224–9.
53. Singh AD, Kivelä T. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Mar;18(1):129–42.
54. Lommatzsch PK, Kirsch IH. 106Ru/106Rh plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid. With follow-up results more than 5 years. *Doc Ophthalmol*. 1990;68(3-4):225–38.
55. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1930 Apr;14(4):145–52.
56. Parashar B, Wernicke a G, Pavese A, Singh P, Trichter S, Sabbas A, Kutler DI, Kuhel W, Port JL, Lee PC, Nori D, Chao KSC. Cesium-131 permanent seed brachytherapy: dosimetric evaluation and radiation exposure to surgeons, radiation oncologists, and staff. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2011;10(6):508–13.
57. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, Montague P, Moy CS, Schachat AP, Simpson ER, Straatsma BR, Vine AK, Weingeist TA. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001 Feb;108(2):348–66.
58. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology*. 1980 Jun;87(6):571–81.
59. Gragoudas ES. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Nov;47(11):4666–73.
60. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Aug 1;62(5):1405–11.
61. Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):111–7.
62. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, Weisbrod D, Xu W, Laperriere NJ, Sahgal A. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 1;86(3):510–5.
63. Hungerford JL. Management of ocular melanoma. *Br Med Bull*. 1995 Jul;51(3):694–716.

64. Hykin PG, McCartney AC, Plowman PN, Hungerford JL. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol.* 1990 Jan;74(1):36–9.
65. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* Elsevier Ltd; 2012 Aug;38(5):549–53.
66. Patel SP. Latest developments in the biology and management of uveal melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2013 Dec;15(6):509–16.
67. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013 Oct;2(5):674–86.
68. Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005 Mar;18(1):143–50.
69. Beran TM, McCannel TA, Stanton AL, Straatsma BR, Burgess BL. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J Genet Couns.* 2009 Jun;18(3):265–74.
70. Kroll S, Char DH, Quivey J, Castro J. A comparison of cause-specific melanoma mortality and all-cause mortality in survival analyses after radiation treatment for uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1998 Nov;105(11):2035–45.
71. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol.* 1992 Feb;110(2):245–50.
72. Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1977 Jan;95(1):63–9.
73. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Nov;44(11):4651–9.
74. Blanco G. Diagnosis and treatment of orbital invasion in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol.* 2004 Jun;39(4):388–96.
75. Char DH, Kroll S, Phillips TL. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol.* 1997 Aug;115(8):1014–8.
76. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Aug;47(8):3268–75.
77. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer.* 1990 Oct 1;66(7):1596–600.

78. Folberg R, Salomao D, Grossniklaus HE, Proia AD, Rao NA, Cameron JD. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of common malignancies of the eye and its adnexa. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol.* 2003 Feb;34(2):114–8.
79. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology.* 2008 Oct;115(10):1778–85.
80. Callender G. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1931;36:131–42.
81. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol.* 1978 Oct;86(4):557–64.
82. De la Cruz PO, Specht CS, McLean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer.* 1990 Jan 1;65(1):112–5.
83. Blom DJ, Schurmans LR, De Waard-Siebinga I, De Wolff-Rouendaal D, Keunen JE, Jager MJ. HLA expression in a primary uveal melanoma, its cell line, and four of its metastases. *Br J Ophthalmol.* 1997 Nov;81(11):989–93.
84. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, Douglas A, Howard P. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1925–31.
85. Filloy A, Caminal JM, Varela MM, Gomà M, Arias L, Arruga J. [Cytogenetic analysis of choroidal melanoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014 Jan;89(1):17–21.
86. McLean IW, Keefe KS, Burnier MN. Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size. *Ophthalmology.* 1997 May;104(5):777–80.
87. Lentle B. Radiation and medicine: introductions. *Radiat Phys Chem.* 1985;24(3):267–72.
88. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye.* 2013 Feb;27(2):163–71.
89. Brenner DJ. Radiation Biology in Brachytherapy. *J Surg Oncol.* 1997;65:66–70.
90. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. [Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013 Nov;88(11):433–8.

91. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, Diddie KR, Engstrom RE, Finger PT, Hovland KR, Joffe L, Olsen KR, Wells CG. 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 no. 19. *Ophthalmology*. 2002 Dec;109(12):2197–206.
92. Lim JI, Petrovich Z. Radioactive plaque therapy for metastatic choroidal carcinoma. *Ophthalmology*. 2000 Oct;107(10):1927–31.
93. Witschel H, Font RL. Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 1976;20(6):415–31.
94. Madreperla SA, Hungerford JL, Plowman PN, Laganowski HC, Gregory PT. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*. 1997 Nov;104(11):1773–8; discussion 1779.
95. Hannouche D, Frau E, Desjardins L, Cassoux N, Habrand JL, Offret H. Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment. *Ophthalmology*. 1997 Nov;104(11):1780–4.
96. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 1999 Feb;127(2):170–7.
97. Jürgenliemk-Schulz IM, Hartman LJC, Roesink JM, Tersteeg RJHA, van Der Tweel I, Kal HB, Mourits MP, Wyrdean HK. Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose beta-irradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 15;59(4):1138–47.
98. Lai JSM, Poon ASY, Tham CCY, Lam DSC. Trabeculectomy with beta radiation: long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1822–6.
99. Fraser H, Naunton WJ. Treatment of non-malignant corneal conditions with radiocative isotopes. *Brit J Ophthalmol*. 1961;45:358–64.
100. Luxton G, Astrahan MA, Petrovich Z. Backscatter measurements from a single seed of 125I for ophthalmic plaque dosimetry. *Med Phys*. 1988;15(3):397–400.
101. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Liggett PE, Petrovich Z. Optimization of 125I ophthalmic plaque brachytherapy. *Med Phys*. 1990;17(6):1053–7.
102. Saornil MA, Fisher MR, Campbell RJ, Robertson DM, Earle JD, Eagle RC, Shields JA, Shields CL, Chandra SR, Albert DM. Histopathologic study of eyes after iodine I 125 episcleral plaque irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1997 Nov;115(11):1395–400.

103. Brantley MA, Worley L, Harbour JW. Altered expression of Rb and p53 in uveal melanomas following plaque radiotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2002 Feb;133(2):242–8.
104. Sauwerwein W, Gérard J. Radiothérapie des tumeurs intraoculaires. *Cancer/Radiotherapie.* 1990;3 Supp 1:102–6.
105. ICRU. Dosimetry of Beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources. *J ICRU.* 2004 Dec;4(2):2.
106. Petrovich Z, Astrahan M, Luxton G, Shields JJA, Shields CCLC, Brady LLW. Primary Malignant Melanoma of the Uvea: Radioactive Plaque Therapy and Other Treatment Modalities. en *Med Radiol Radiother Intraocular Orbital Tumors Berlin.* 1993;31–44.
107. Gündüz K, Shields C, Shields J, Cater J, Brady L. Plaque Radiotherapy for Management of Ciliary Body and Choroidal Melanoma With Extraocular Extension ". *Am J Ophthalmol.* 2000;130(1):97–102.
108. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in beta-radiation of posterior choroidal melanomas with ¹⁰⁶Ru plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1360–6.
109. Krintz AL, Hanson WF, Ibbott GS, Followill DS. A reanalysis of the Collaborative Ocular Melanoma Study Medium Tumor Trial eye plaque dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):889–98.
110. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, Rivera D, Alkaissi A, Steffey BA, Cai J, Stinnett S, Dutton JJ, Buckley EG, Halperin E, Marks LB, Mruthyunjaya P, Kirsch DG. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):127–36.
111. Saconn P a, Gee CJ, Greven CM, McCoy TP, Ekstrand KE, Greven KM. Alternative dose for choroidal melanoma treated with an iodine-125 radioactive plaque: a single-institution retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 1;78(3):844–8.
112. Perez-Calatayud J, Arrans-Lara R, de Frutos-Baraja J, Guisasola-Berasategui A, Macías-Jaén J, Valverde-Morán J. Calibración, matrices de dosis y control de calidad en braquiterapia: Informe del Grupo de Trabajo de Braquiterapia de la SEFM. *Rev Física Médica.* 2000;0(1):1–49.
113. De Frutos-Baraja J, Saornil-Álvarez M, Pérez-Calatayud J, del Castillo-Belmonte A, López-Lara-Martín F. Estado actual y tendencias en investigación en la dosimetría de la braquiterapia episcleral. *Rev Física Médica.* 2004;5(1):5–17.
114. Chiu-Tsao S-T, Astrahan MA, Finger PT, Followill DS, Meigooni AS, Melhus CS, Mourtada F, Napolitano ME, Nath R, Rivard MJ, Rogers DWO, Thomson RM. Dosimetry of (¹²⁵I) and (¹⁰³Pd) COMS eye plaques

- for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys.* 2012 Oct;39(10):6161–84.
115. Gagne NL, Rivard MJ. Quantifying the dosimetric influences of radiation coverage and brachytherapy implant placement uncertainty on eye plaque size selection. *Brachytherapy.* 2013;12(5):508–20.
 116. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Kampp TD, Liggett PE, Sapozink MD, Petrovich Z. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Mar;18(3):679–87.
 117. Kaulich TW, Zurheide J, Haug T, Budach W, Nüsslin F, Bamberg M. On the actual state of industrial quality assurance procedures with regard to (106)Ru ophthalmic plaques. *Strahlenther Onkol.* 2004 Jun;180(6):358–64.
 118. Kaulich TW, Zurheide J, Haug T, Nüsslin F, Bamberg M. Clinical quality assurance for 106Ru ophthalmic applicators. *Radiother Oncol.* 2005 Jul;76(1):86–92.
 119. Jones CH, Dermentzoglou F. Practical aspects of 90Sr ophthalmic applicator dosimetry. *Br J Radiol.* 1971 Mar;44(519):203–10.
 120. Choi CH, Han HS, Son K-J, Park UJ, Lee JS, Wee WR, Ha SW, Kim IH, Ye S-J. Dosimetry of a new P-32 ophthalmic applicator. *Med Phys.* 2011 Nov;38(11):6143–51.
 121. Karolis C, Amies C, Frost RB, Billson FA. The development of a thin stainless steel eye plaque to treat tumours of the eye up to 15 mm in diameter. *Australas Phys Eng Sci Med.* 1989 Sep;12(3):172–7.
 122. Astrahan MA, Luxton G, Pu Q, Petrovich Z. Conformal episcleral plaque therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Sep 1;39(2):505–19.
 123. Marwaha G, Wilkinson A, Bena J, Macklis R, Singh AD. Dosimetric benefit of a new ophthalmic radiation plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1;84(5):1226–30.
 124. Nag S, Wang D, Wu H, Bauer CJ, Chambers RB, Davidorf FH. Custom-made “Nag” eye plaques for 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Aug 1;56(5):1373–80.
 125. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):648–56.
 126. Hering ER, Sealy R, Korrubel JB, Hill J. An iodine-125 applicator designed for irradiating blood vessels growing into the cornea of the eye. *Br J Radiol.* 1989 Mar;62(735):266–8.

127. Innes G. The application of Physics in the treatment of ocular tumors. Ocul adnexal tumors New Controv Asp Ed por Boniuk M, St Louis, Mo, Mosby. 1964;142–57.
128. Casebow MP. The calculation and measurement of exposure distributions from 60 Co ophthalmic applicators. Br J Radiol. 1971 Aug;44(524):618–24.
129. Mosquera J, Pombar M, Lobato R, González E, Santos L, Capeáns M. Dosimetría clínica en el tratamiento e melanomas oculares con semillas de I-125. Programa de cálculo. IX CN Física Médica, Tenerife. 1993;
130. Alberti W, Pothmann B, Tabor P, Muskalla K, Hermann KP, Harder D. Dosimetry and physical treatment planning for iodine eye plaque therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May;20(5):1087–92.
131. Bard JJ. [Brachytherapy of ocular melanoma: physical and dosimetric aspects of 125I plaques]. Bull Cancer Radiother. 1995 Jan;82(3):295–305.
132. Koh TS, Yeung I, Tong S. An automated approach to seed assignment for eye plaque brachytherapy. Phys Med Biol. 2000 Jul;45(7):1897–912.
133. Surowiec A. Utilization of a commercial prostate brachytherapy planning system for 3D treatment planning of ophthalmic tumors. Med Dosim. 2000 Jan;25(3):139–43.
134. De Frutos-Baraja J, Llorente-Manso M, Sendon-del Rio J, del Castillo-Belmonte A, Saornil-Álvarez M, López-Lara-Martín F. Use of general brachytherapy planning system with epiescleral plaques. Phys Medica. 2001;17(Suppl 4):4–6.
135. Saw CB, Seidel M, Pawlicki T, Wu A, Karasek K. Seed strength determination for eye plaque therapy. Med Dosim. 1993 Jan;18(1):33–7.
136. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. Med Phys. 1995 Feb;22(2):209–34.
137. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd L a., Hanson WF, Saiful Huq M, Ibbott GS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF, Huq MS, Ibbott GS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Med Phys. 2004 Mar;31(3):633–74.
138. Deufel CL, Furutani KM. Heterogeneous dose calculations for Collaborative Ocular Melanoma Study eye plaques using actual seed configurations and Task Group Report 43 formalism. Brachytherapy. 2015;14(2):209–30.
139. Rivard MJ, Melhus CS, Granero D, Perez-Calatayud J, Ballester F. An approach to using conventional brachytherapy software for clinical

- treatment planning of complex, Monte Carlo-based brachytherapy dose distributions. *Med Phys.* 2009 Jun;36(6):1968–75.
140. Ling CC, Chen GT, Boothby JW, Weaver K, Stuart A, Barnett C, Char D, Phillips TL. Computer assisted treatment planning for 125I ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Aug;17(2):405–10.
 141. Knutsen S, Hafslund R, Monge OR, Valen H, Muren LP, Rekstad BL, Krohn J, Dahl O. Dosimetric verification of a dedicated 3D treatment planning system for episcleral plaque therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4):1159–66.
 142. Miras H, Terrón JA, Lallena AM. Monte Carlo simulation of COMS ophthalmic applicators loaded with Bebig I25.S16 seeds and comparison with planning system predictions. *Phys Med.* 2013 Nov;29(6):670–6.
 143. Poder J, Corde S. I-125 ROPES eye plaque dosimetry: validation of a commercial 3D ophthalmic brachytherapy treatment planning system and independent dose calculation software with GafChromic® EBT3 films. *Med Phys.* 2013 Dec;40(12):121709.
 144. Quéting P, Meyer L, Schumacher C, Polto F, Magnenet P, Andres E, Sahel J, Schraub S. [Conservative treatment of choroidal melanoma using iodine-125 brachytherapy, technique and preliminary analysis of 78 patients]. *Cancer Radiother.* 2001 Dec;5(6):737–42.
 145. Chen Z, Nath R. Biologically effective dose (BED) for interstitial seed implants containing a mixture of radionuclides with different half-lives. *Int J Radiat Oncol.* 2003 Mar;55(3):825–34.
 146. Rivard MJ, Melhus CS, Sioshansi S, Morr J. The impact of prescription depth, dose rate, plaque size, and source loading on the central axis using 103Pd, 125I, and 131Cs. *Brachytherapy.* Elsevier Inc; 2008;7(4):327–35.
 147. Gagne NL, Leonard KL, Rivard MJ. Radiobiology for eye plaque brachytherapy and evaluation of implant duration and radionuclide choice using an objective function. *Med Phys.* 2012 Jun;39(6):3332–42.
 148. Laube T, Flühs D, Kessler C, Bornfeld N. Determination of surgeon's absorbed dose in iodine 125 and ruthenium 106 ophthalmic plaque surgery. *Ophthalmology.* 2000 Feb;107(2):366–8; discussion 368–9.
 149. Escalada C, Cutanda F, Pifarré X, Valcarcel F, Valverde S, Paredes M. Dosis en manos de profesionales que realizan implantes oculares de iridio con fines terapéuticos. *Radioprotección, nº Extraordin.* 1996;92–3.
 150. Magnus L, Göbbeler T, Rassow J, Strötges MW. [Isodose measurements by means of the Cobalt-60 eye-applicator (Stallard). I. The isodoses with the CKA 1-4 applicators]. *Radiol Clin Biol.* 1969 Jan;38(3):213–27.

151. Klemp PF, Fox RA, Ross A, Guy D. A reusable iodine-125 seed ophthalmic applicator. *Australas Phys Eng Sci Med.* 1985;8(4):178–81.
152. Finger PT, Szechter A. Radiation-blocking glasses allow vision during ophthalmic plaque radiation therapy. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jun;137(6):1149–51.
153. Myers CA, Abramson DH. Radiation protection. Choroidal melanoma and iodine-125 plaques. *J Ophthalmic Nurs Technol.* 1988;7(3):103–7.
154. Pavlicek W, Walton HA, Karstaedt PJ, Gray RJ. Radiation safety with use of I-125 seeds for localization of nonpalpable breast lesions. *Acad Radiol.* 2006 Jul;13(7):909–15.
155. McMurry HL, Chaney EL, Kirsch M. A study of problems with inventory control of I-125 seeds. *Med Phys.* 1983;10(2):252–3.
156. Abramson DH, Servodidio CA, McCormick B, Fass D, Zang E. Changes in height of choroidal melanomas after plaque therapy. *Br J Ophthalmol.* 1990 Jun;74(6):359–62.
157. Chen RWS, Harbour JW. Rapid regression of a subset of class 1 uveal melanomas after Iodine-125 plaque radiotherapy suggests an inflammatory mechanism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Dec;252(12):2021–2.
158. Demirci H, Saponara F, Khan A, Niziol LM, Lee C, Hayman JA, Comer G, Musch DC, Saponara F, Niziol LM, Musch DC. Regression rate of posterior uveal melanomas following iodine-125 plaque radiotherapy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(1):103–7.
159. Biade S, Stobbe CC, Chapman JD. The intrinsic radiosensitivity of some human tumor cells throughout their cell cycles. *Radiat Res.* 1997 Apr;147(4):416–21.
160. Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA, Brady LW, Markoe AM, Day JL. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology.* 1984 Dec;91(12):1716–9.
161. Marathe OS, Wu J, Lee SP, Yu F, Burgess BL, Leu M, Straatsma BR, McCannel T a. Ocular response of choroidal melanoma with monosomy 3 versus disomy 3 after iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):1046–8.
162. Chiam PJT, Coupland SE, Kalirai H, Groenewald C, Heimann H, Damato BE. Does choroidal melanoma regression correlate with chromosome 3 loss after ruthenium brachytherapy? *Br J Ophthalmol.* 2014 Jul;98(7):967–71.
163. Shields CL, Bianciotto C, Rudich D, Materin MA, Ganguly A, Shields JA. Regression of uveal melanoma after plaque radiotherapy and thermotherapy based on chromosome 3 status. *Retina.* 2008 Oct;28(9):1289–95.

164. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res.* 2004 Oct 15;64(20):7205–9.
165. Corrêa ZM, Augsburger JJ. Relationship between rate of posterior uveal melanoma flattening following plaque radiotherapy and gene expression profile class of tumor cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jan;55(1):556–9.
166. Rao RC, Khan M, Badiyan SN, Harbour JW. Gene Expression Profiling and Regression Rate of Irradiated Uveal Melanomas. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2015 Mar 1;46(3):333–7.
167. Chappell MC, Char DH, Cole TB, Harbour JW, Mishra K, Weinberg VK, Phillips TL. Uveal melanoma: molecular pattern, clinical features, and radiation response. *Am J Ophthalmol.* 2012 Aug;154(2):227–232.e2.
168. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001 Jul;119(7):969–82.
169. Berry J, Dandapani S, Stevanovic M, Lee T, Astrahan M, Murphree A, Kim J. Outcomes of Choroidal Melanomas Treated With Eye Physics A 20-Year Review. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1435–42.
170. Fili M, Lundell G, Lundell M, Seregard S. High dose rate and low dose rate ruthenium brachytherapy for uveal melanoma. No association with ocular outcome. *Br J Ophthalmol.* 2014 Oct 13;98(10):1349–54.
171. Finger P, Chin K, Duvall G, Group for TP-103 for CMS. Palladium-103 Ophthalmic Plaque Radiation Therapy for Choroidal Melanoma: 400 Treated Patients. *Ophthalmology.* 2009;116:790–6.
172. Verschueren KMS, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, Ketelaars M, Klijsen FLL, Haeseker BI, Ligtenberg SMB, Keunen JEE, Marijnen CAM. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):332–8.
173. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2006 Dec;124(12):1684–93.
174. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1;63(1):101–8.
175. Mazon J, Scalliet P, Van Limbergen E, Lartigau E. Brachytherapy and the Dose-Rate Effect. en *GEC ESTRO Handb Brachytherapy Leuven* ISBN 90-804532-6. 2002;

176. ICRU. Dose and Volume Specificatin for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. ICRU Rep 38 Betheseda. 1985;
177. Good JS, Harrington KJ. The hallmarks of cancer and the radiation oncologist: updating the 5Rs of radiobiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Oct;25(10):569–77.
178. Van Aardweg GJMJ Den, Naus NC, Verhoeven ACA, Klein A De, Luyten GPM. Cellular Radiosensitivity of Primary and Metastatic Uveal Melanoma Cell Lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;1:2561–5.
179. Shorrocks J, Paul ND, McMillan TJ. The dose rate of UVA treatment influences the cellular response of HaCaT keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2008 Mar;128(3):685–93.
180. Veenhuizen RB, Stewart FA. The importance of fluence rate in photodynamic therapy: is there a parallel with ionizing radiation dose-rate effects? *Radiother Oncol*. 1995 Nov;37(2):131–5.
181. Yang CM, Olsen KR, Schwade JG, Houdek P V, Markoe AM, Pisciotta V, Wu X. Dose rate effect of 125I irradiation on normal rabbit eyes and experimental choroidal melanoma. *Exp Eye Res*. 1993 Nov;57(5):577–85.
182. Kleineidam M, Guthoff R, Schiller F, Chumbley L, Beck-Bornholdt HP. Radiotherapy of the R1H-tumor: dose-rate effect on tumor response in brachytherapy with 106-ruthenium eye applicators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Jan 15;25(2):277–81.
183. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, Stitt JA, Thomadsen BR, Buchler DA. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 30;32(5):1301–7.
184. DesRosiers CM, Slessinger E, Schilder J, Stehman F, Das IJ, DesRosiers P, Cardenes H, Johnstone P a. S. Treatment Delays Using an Automated Afterloading Low-Dose-Rate Brachytherapy System. *J Am Coll Radiol*. Elsevier Inc.; 2009 Nov;6(11):800–3.
185. Paterson R. Studies in optimum dosage. *Br J Radiol*. 1952 Oct;25(298):505–16.
186. Barkley HT, Fletcher GH. Volume and time factors in interstitial gamma-ray therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 Jan;126(1):163–70.
187. Rodrigus P, De Winter K, Venselaar JL, Leers WH. Evaluation of late morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix following a dose rate change. *Radiother Oncol*. 1997 Feb;42(2):137–41.
188. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol*. 1993 Feb;25(3):391–7.

189. Roberts SA, Hendry JH, Swindell R, Wilkinson JM, Hunter RD. Compensation for changes in dose-rate in radical low-dose-rate brachytherapy: a radiobiological analysis of a randomised clinical trial. *Radiother Oncol.* 2004 Jan;70(1):63–74.
190. Mazon JJ, Simon JM, Le Pêchoux C, Crook JM, Grimard L, Piedbois P, Le Bourgeois JP, Pierquin B. Effect of dose rate on local control and complications in definitive irradiation of T1-2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth with interstitial iridium-192. *Radiother Oncol.* 1991 May;21(1):39–47.
191. Deore SM, Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastava SK. Influence of dose-rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants: analysis of 289 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jul 15;26(4):601–6.
192. Papageorgiou KI, Cohen VML, Bunce C, Kinsella M, Hungerford JL. Predicting local control of choroidal melanomas following ¹⁰⁶Ru plaque brachytherapy. *Br J Ophthalmol.* 2011 Feb;95(2):166–70.
193. Augsburger JJ, Gamel JW, Shields JA, Markoe AM, Brady LW. Post-irradiation regression of choroidal melanomas as a risk factor for death from metastatic disease. *Ophthalmology.* 1987 Sep;94(9):1173–7.
194. Puusaari I. Effect of Radiation Dose on Ocular Complications after Iodine Brachytherapy for Large Uveal Melanoma: Empirical Data and Simulation of Collimating Plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Oct 1;45(10):3425–34.
195. Leonard KL, Gagne NL, Mignano JE, Duker JS, Bannon EA, Rivard MJ. A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, (103)Pd, and (131)Cs and historical perspective. *Brachytherapy.* Elsevier Inc; 2011;10(4):331–9.
196. Beitler JJ, McCormick B, Ellsworth RM, Abramson DH, Anderson LL, Loffredo C. Ocular melanoma: total dose and dose rate effects with Co-60 plaque therapy. *Radiology.* 1990 Jul;176(1):275–8.
197. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol.* 1999 May;127(5):579–89.
198. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, Brady LW. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer.* 1996 Jun 1;77(11):2356–62.
199. Kiratli H, Bilgiç S. Tumour-lysis-related elevation of intraocular pressure following high-dose rate brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye.* 2004 Aug;18(8):799–803.

200. Mills MD, Harbour JW. Lipid exudation following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Mar;141(3):594–5.
201. Bergman L, Nilsson B, Lundell G, Lundell M, Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology.* 2005 May;112(5):834–40.
202. Kleineidam M, Guthof R. Possible effects of radiobiological parameters on metastatic spread of uveal melanomas treated with Ru-106 plaques. *Ger J Ophthalmol.* 1994;3:22–6.
203. Wernicke a G, Parikh A, Yondorf M, Trichter S, Gupta D, Port J, Parashar B. Lung-conserving treatment of a pulmonary oligometastasis with a wedge resection and 131Cs brachytherapy. *Brachytherapy.* Elsevier Inc; 2013;12(6):567–72.
204. Quivey JM, Char DH, Phillips TL, Weaver KA, Castro JR, Kroll SM. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jul 15;26(4):613–8.
205. 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 Oct;89(10):1306–10.
206. Missotten L, Dirven W, Van der Schueren A, Leys A, De Meester G, Van Limbergen E. Results of treatment of choroidal malignant melanoma with high-dose-rate strontium-90 brachytherapy. A retrospective study of 46 patients treated between 1983 and 1995. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998 Mar;236(3):164–73.
207. Butler WM, Bice WS, DeWerd LA, Hevezi JM, Huq MS, Ibbott GS, Palta JR, Rivard MJ, Seuntjens JP, Thomadsen BR. Third-party brachytherapy source calibrations and physicist responsibilities: report of the AAPM Low Energy Brachytherapy Source Calibration Working Group. *Med Phys.* 2008 Sep;35(9):3860–5.
208. Williamson JF, Quintero FJ. Theoretical evaluation of dose distributions in water about models 6711 and 6702 125I seeds. *Med Phys.* 15(6):891–7.
209. Chiu-Tsao ST, Anderson LL, O'Brien K, Sanna R. Dose rate determination for 125I seeds. *Med Phys.* 17(5):815–25.
210. Patel NS, Chiu-Tsao ST, Williamson JF, Fan P, Duckworth T, Shasha D, Harrison LB. Thermoluminescent dosimetry of the Symmetra 125I model I25.S06 interstitial brachytherapy seed. *Med Phys.* 2001 Aug;28(8):1761–9.
211. Karolis C, Frost RB, Billson FA. A thin I-125 seed eye plaque to treat intraocular tumors using an acrylic insert to precisely position the sources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 May;18(5):1209–13.

212. Granero D, Pérez-Calatayud J, Ballester F, Casal E, de Frutos JM. Dosimetric study of the 15 mm ROPES eye plaque. *Med Phys*. 2004 Dec;31(12):3330–6.
213. Chiu-Tsao ST, Anderson LL, O'Brien K, Stabile L, Liu JC. Dosimetry for 125I seed (model 6711) in eye plaques. *Med Phys*. 20(2 Pt 1):383–9.
214. Melhus CS, Rivard MJ. COMS eye plaque brachytherapy dosimetry simulations for 103Pd, 125I, and 131Cs. *Med Phys*. 2008 Jul;35(7):3364–71.
215. Bohm TD, Griffin SL, DeLuca PM, DeWerd L. The effect of ambient pressure on well chamber response: Monte Carlo calculated results for the HDR 1000 plus. *Med Phys*. 2005 Apr;32(4):1103–14.
216. Gosset WS. The probable error of a mean. *Biometrika*. 1908;6(1):1–25.
217. Fisher R. On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philos Trans R Soc London*. 1922;222.
218. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Stat*. 1947 Mar;18(1):50–60.
219. Pearson K. On the Criterion that a given System of Deviations from the Probable in the Case of a Correlated System of Variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from Random Sampling. *Philos Mag*. 1900;50:157–72.
220. Clopper C, Pearson E. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404–13.
221. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *J Am Stat Assoc*. 1967 Jun;62(318):399–402.
222. Bailey IL, Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res*. 2013 Sep 20;90:2–9.
223. Shumway RH, Stoffer DS. *Time Series Analysis and Its Applications*. New York, NY: Springer New York; 2011.
224. Abdi H. Least Squares. In: Lewis-Beck M, Bryman A, Futing T, editors. *Encyclopedia of Social Sciences Research Methods*. Thousand Oaks: Sage; 2003.
225. Tukey JW. Comparing Individual Means in the Analysis of Variance. *Biometrics*. 1949 Jun;5(2):99.
226. Dunn OJ. Multiple Comparisons Among Means. *J Am Stat Assoc*. 1961 Mar;56(293):52.

227. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *Am J Psychol.* 1904 Jan;15(1):72.
228. Henshaw RC. Testing Single-Equation Least Squares Regression Models for Autocorrelated Disturbances. *Econometrica.* 1966 Jul;34(3):646.
229. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J AM Stat Assoc.* 1958;53:457–81.
230. Cox D. Regression models and life tables. *I R Stat Soc.* 1972;34:187–220.
231. Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc.* 1972;135:185–207.
232. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol.* 1998 May;71(845):465–83.
233. Browne AW, Dandapani S V, Jennelle R, Stevanovic M, Lee TC, Murphree AL, Kampp TD, Astrahan MA, Kim JW, Berry JL. Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. *Brachytherapy.* 2015 Jul 12;
234. COMS. Quality of life assessment in the collaborative ocular melanoma study: design and methods. COMS-QOLS Report No. 1. COMS Quality of Life Study Group. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999 Mar;6(1):5–17.
235. Vandewalle N, Ausloos M, Boveroux P. The moving averages demystified. *Phys A Stat Mech its Appl.* 1999 Jul;269(1):170–6.
236. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer.* 2003 Jul 21;89(2):232–8.
237. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Sep;143(3):331–6.
238. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ.* 1998 Dec 5;317(7172):1572.
239. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ.* 2004 May 1;328(7447):1073.
240. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer.* 2003 Aug 4;89(3):431–6.
241. Buettner P, Garbe C, Guggenmoos-Holzmann I. Problems in defining cutoff points of continuous prognostic factors: Example of tumor thickness in primary cutaneous melanoma. *J Clin Epidemiol.* 1997 Nov;50(11):1201–10.

242. Harrell Jr F, Lee K, Mark D. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361–87.
243. Gündüz K, Kurt RA, Akmeşe HE, Köse K, Uçakhan-Gündüz O. Ruthenium-106 plaque radiotherapy alone or in combination with transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2010 Jul;54(4):338–43.
244. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS.* 2012 Feb;16(1):10–6.
245. Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (≤ 5 mm) choroidal melanoma lesions. *Br J Radiol.* 2008 Oct;81(970):784–9.
246. Takiar V, Voong KR, Gombos DS, Mourtada F, Rechner LA, Lawyer AA, Morrison WH, Garden AS, Beadle BM. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(3):e169–76.
247. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1881–5.
248. Rashid M, Heikkonen J, Kivelä T. Tumor Regression After Brachytherapy for Choroidal Melanoma: Reduction of Thickness and Cross-Sectional Area by Shape and Regression Pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Apr 1;56(4):2612–23.
249. Demirci H, Saponara F, Khan A, Niziol LM, Lee C, Hayman JA, Comer G, Musch DC. Regression rate of posterior uveal melanomas following iodine-125 plaque radiotherapy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(1):103–7.
250. Vonk DT, Kim Y, Javid C, Gordon JD, Stea B. Prescribing to tumor apex in episcleral plaque iodine-125 brachytherapy for medium-sized choroidal melanoma: A single-institutional retrospective review. *Brachytherapy.* 2015 Jun 5;14(5):726–33.
251. Marconi DG, de Castro DG, Rebouças LM, Bernardes Gil GO, Fogaroli RC, Conte Maia MA, Gobo Silva ML, Assis Pellizzon AC, Motono Chojniak MM. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma. *Brachytherapy.* 2013;12(3):235–9.
252. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond).* 2009 Jun;23(6):1254–68.
253. Masin SC, Zudini V, Antonelli M. Early alternative derivations of Fechner's law. *J Hist Behav Sci.* 2009 Jan;45(1):56–65.

254. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Dec 1;54(5):1438–45.
255. Khan N, Khan MK, Bena J, Macklis R, Singh AD. Plaque brachytherapy for uveal melanoma: a vision prognostication model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1;84(3):e285–90.
256. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology.* 2004 Sep;111(9):1768–77.
257. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Teixeira LF, Materin MA, Shields JA. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina.* 2008 Feb;28(2):263–73.
258. Leike A. Demonstration of the exponential decay law using beer froth. *Eur J Phys.* 2002 Jan 1;23(1):21–6.
259. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after Ruthenium 106 brachytherapy. *Ophthalmology.* 2002 Jun;109(6):1137–41.
260. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai D. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jul 15;26(4):619–23.
261. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, Brady LW. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer.* 1996 Jun 1;77(11):2356–62.
262. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jul;97(7):804–11.
263. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Local tumor control after 106Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):385–91.
264. Barker C, Francis J, Cohen G, Marr B, Wolden S, McCormick B, Abramson D. 106Ru plaque brachytherapy for uveal melanoma: Factors associated with local tumor recurrence. *Brachytherapy.* 2014;13:584–90.
265. Kaliki S, Shields C, Rojanaporn D, J B, Devisetty L, Emrich J, Komarnicky L, Shields J. Scleral Necrosis after Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma: A Case-Control Study. *Ophthalmology.* 2013;120:1004–11.
266. Sia S, Chris H, McAllister I, DPhil A. Iodine-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2000;28:409–13.

267. Correa R, Pera J, Gómez J, Polo A, Gutiérrez C, Caminal JM, Modolell I, Navarro V, Guedea F. (125)I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: a single-institution experience in Spain. *Brachytherapy*. 8(3):290–6.
268. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999 Feb;117(2):170–7.
269. Summanen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikkonen J, Tarkkanen A. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:732–9.
270. Isager P, Ehlers N, Urbak SF, Overgaard J. Visual outcome, local tumour control, and eye preservation after 106Ru/Rh brachytherapy for choroidal melanoma. *Acta Oncol*. 2006 Jan;45(3):285–93.
271. Hawkins B. Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trial of I-125 brachytherapy. *Clin Trials*. 2011;8:661–73.
272. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, Kelly CC, Rudich DS, Nagori A V, Wakade OA, Mehta S, Forte L, Long A, Dellacava EF, Kaplan B, Shields JA. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug;127(8):989–98.
273. Karlovits B, Trombetta M, Verstraeten T, Johnson M, Wong M, Karlovits S. Local control and visual acuity following treatment of medium-sized ocular melanoma using a contact eye plaque: A single surgeon experience. *Brachytherapy*. 2011;10:228–31.
274. Grange J, Gérard J, Kodjikian L, Rouberol F, Duquesne N, Romestaing P, Sentenac I, Jean-Louis B, Bievez B, Chauvel P, Joshi G, Burillon C, Morignat E, Roy P. Quinze ans d'expérience dans le traitement des melanomas de l'uvée postérieure para la radiothérapie. *Cancer/Radiotherapie*. 1999;3(Suppl 1):89–97.
275. Augsburger J, McNeary B, von Below H, JW G, Shields J, Brady L, Markoe A, Day J. Regression of posterior uveal malignant melanomas after cobalt plaque radiotherapy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224:397–400.
276. Karvat A, Duzenli C, Ma R, Paton K, Pickles T. The treatment of choroidal melanoma with 198Au plaque brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2001;59:153–6.

Anexos

1.- Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA											
Nombre del paciente											
Nº Hª Cª											
Nombre del médico											
<p>Su diagnóstico es Melanoma de Coroides, que es un tumor intraocular.</p> <p>Actualmente se están realizando estudios con los pacientes que tienen la misma enfermedad que Ud. con el objeto de mejorar la supervivencia y la calidad de vida a largo plazo de la enfermedad. Su participación en este estudio no conlleva incomodidades o complicaciones propias del mismo.</p> <p>Doy mi consentimiento para que con carácter de confidencialidad se utilicen mis datos, fotos, vídeos y elementos anatómicos (extraídos por causa de la misma patología), y fluidos (sangre, humor vítreo, etc.) con fines didácticos y de investigación, que podrán culminar en publicaciones en revistas, o congresos científicos, aclarando que los mismos serán tratados con total confidencialidad y no serán utilizados para realizar experimentos de clonación, modificación genética o cualquier otro no aprobado por la legislación actual.</p> <p>Al firmar este consentimiento informado certifico de manera clara que he sido informado, he leído y entendido el presente documento, presentado todas mis inquietudes al médico, quien me ha aclarado las mismas de manera satisfactoria.</p> <p>De esta manera autorizo al Hospital Universitario de Valladolid a través de la Dra. Mª A. Saornil a realizar el tratamiento propuesto para mi enfermedad, aceptando los riesgos inherentes a mi caso así como los correspondientes postoperatorios.</p>											
Valladolid	dia			mes			año				
Firma de paciente o familiar						Firma del médico oftalmólogo					
DNI:						Nº Cot:					
REVOCACIÓN											
<p>Por medio de la presente declaro que después de ser informado/a del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación/revocación (táchese lo que no proceda) para la utilización de mis datos, elementos anatómicos o fluidos, como parte de un estudio de investigación haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.</p>											
Valladolid	dia			mes			año				
Firma de paciente o familiar						Firma del médico oftalmólogo					
DNI:						Nº Cot:					

Localización y tamaño												
				FO (subjetiva)			ECO					
Base máxima						1				1		
Base a 90°						1				1		
Altura máxima						1				1		
Borde anterior		CA (1)		OC (2)		Ecuador (3)		Post-ecus (4)				
Borde posterior		CA (1)		OC (2)		Ecuador (3)		>1mm NO (4)		<1mm NO (5)		
Localización				Temporal(T) – Nasal (N)								
Afectación macular								BI (1)		No(0)		
Forma tumor		Plano (0)		Nodular (1)		Champi. (2)		Difuso. (3)				
Signos de actividad												
Drusas								BI (1)		No(0)		
D. R.								BI (1)		No(0)		
Pigmento naranja								BI (1)		No(0)		
Tumor <u>yuxtapapilar</u>								BI (1)		No(0)		
Crecimiento demostrado								BI (1)		No(0)		
Fluido subretiniano (OCT)								BI (1)		No(0)		
Disminución AV causada por el tumor								BI (1)		No(0)		
Forma de Champiñón								BI (1)		No(0)		
Causas de disminución de AV por melanoma												
Catarata								BI (1)		No(0)		
Glaucoma								BI (1)		No(0)		
<u>Hemovítreo</u>								BI (1)		No(0)		
Desprendimiento de retina								BI (1)		No(0)		
<u>Hemorragia subretiniana</u>								BI (1)		No(0)		
Edema de mácula								BI (1)		No(0)		
Tumor macular								BI (1)		No(0)		
OCT												
Edema macular								BI (1)		No(0)		
Altura en µm.												
Pruebas de extensión extraocular												
TAC												
Extensión extraocular								BI (1)		No(0)		
RMN												
Extensión extraocular								BI (1)		No(0)		
Pruebas de extensión sistémica												
Pruebas de extensión sistémica								BI (1)		No(0)		
ECO hepática patológica								BI (1)		No(0)		
Analítica perfil hepático patológica								BI (1)		No(0)		
Metástasis								BI (1)		No(0)		

CLASIFICACION DEL MELANOMA						
Tamaño	Pequeño (0)	Mediano (1)	Grande (2)			
Localización	Coroides (0)	OC (1)	Iris (2)			
Actividad			BI (1)	No(0)		
Extensión extraocular			BI (1)	No(0)		
Extensión sistémica			BI (1)	No(0)		
Melanótico			BI (1)	No(0)		
Clasificación TNM		T		N		M

TRATAMIENTOS						
Braquiterapia						BI (1) No(0)
Fecha implante	Día		Mes		Año	
Fecha retirada	Día		Mes		Año	
Dosis (gy)	Ápex					?
	Nervio óptico					?
	Fóvea					?
Isótopo					Rutenio (1) Yodo (2)	
Tamaño placa (mm)						
Forma placa	(1: escotada; 2: no escotada)					
RTE protones						BI (1) No(0)
Fecha	Día		Mes		Año	
Termoterapia TT						BI (1) No(0)
Nº sesiones						
Fecha	Día		Mes		Año	
Nº spots						
Tamaño spot	Mínimo					?
	Máximo					?
Potencia (mw)						
Fecha	Día		Mes		Año	
Nº spots						
Tamaño spot	Mínimo					?
	Máximo					?
Potencia (mw)						
Fecha	Día		Mes		Año	
Nº spots						
Tamaño spot	Mínimo					?
	Máximo					?
Potencia (mw)						

Resección Qca.									SI (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año				
Enucleación				No(0)	Sin RT (1)		Con RT (2)		Centro de origen(3)		
Fecha	Día			Mes			Año				
Observación									SI (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año				
Causa	Pequeño (pasillo) (1) Rechazo (2) Edad avanzada (3) Ojo único (4) MEG (5)										

RECIDIVA											
Fecha	Día			Mes			Año				

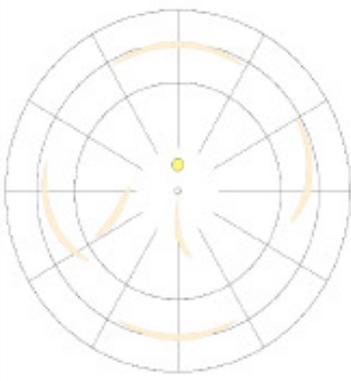
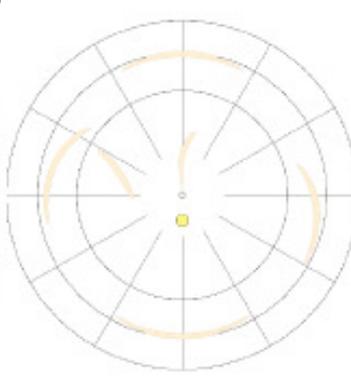
ENUCLEACION SECUNDARIA											
Fecha	Día			Mes			Año				
Motivo	Recidiva (1) Efectos secundarios (2)										

METASTASIS											
Fecha	Día			Mes			Año				

DEFUNCION											
Fecha	Día			Mes			Año				
Causa						Melanoma (1)	Otra (2)	N. C. (3)			

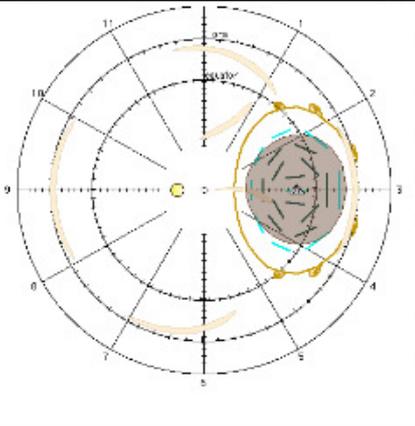
3.- Recogida de datos para la dosimetría.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Unidad de Oncología Ocular

Braquiterapia epiescleral									
Recogida de datos									
Datos del paciente									
Nombre									
NHC									
Diagnóstico									
Ojo afecto									
Medio de imagen	FO	TAC	RMN	US	Trans	Angio			
Tamaño del tumor									
Altura (mm)									
Tamaño radial (mm)									
Tamaño Transverso (mm)									
Posición del tumor									
Longitud									
Latitud									
Posición de los órganos de riesgo									
Distancia a mácula (mm)									
Distancia a no (mm)									
Ojo derecho					Ojo izquierdo				
									

4.- Informe de la dosimetría.

Braquiterapia epiescleral Unidad de Tumores Intraoculares
Informe dosimétrico Hospital Clínico Universitario de Valladolid

<u>Informe dosimétrico de Braquiterapia Epiescleral</u>			
<u>Paciente</u>			
<u>NHC</u>			
<u>Aplicador</u>	COMS mm, <u>fuentes</u>		
<u>Actividad</u>	mCi (U)		
<u>Isótopo</u>	I-125		
<u>Implante</u>	Lunes, 11 de mayo de 2015, 9:30 <u>horas</u>		
<u>Retirada del implante</u>	Viernes, 15 de mayo de 2015, 9:30 (<u>preinforme</u>)		
<u>Duración del implante</u>	96,00 <u>horas</u>		
Dosis en PTV y órganos de riesgo			
<u>Órgano</u>	<u>Dosis (Gy)</u>	<u>Tasa de dosis (cGy/h)</u>	
Punto de prescripción	86,71	90,32	
Nervio óptico	19,27	20,07	
Mácula	32,07	33,41	
Cristalino	19,16	19,95	
<u>Esclera</u>	246,8	257,0	
Centro del ojo	33,12	34,50	
COMS	86,75	90,36	
ICRU	149,8	156,1	
	Datos del PTV		
	<u>Lateralidad</u>	<u>Ojo izquierdo</u>	
	<u>Tamaño (mm)</u>		
	<u>Radial</u>	14,35	
	<u>Transversal</u>	11,87	
	<u>Altura</u>	5,0	
	<u>Posición</u>		
<u>Radial (°)</u>	-16		
<u>Transversal (hh:mm)</u>	3:00		
Valladolid, 11 de mayo de 2015			

5.- Monitorización de radiación en torno al paciente.

Braquiterapia epiescleral Unidad de Tumores Intraoculares
Tasa de dosis entorno al paciente Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Nombre:							
NHC:							
Ojo:	Izquierdo, temporal, medio, Sobre el ecuador						
Fecha de inserción:	Lunes, 11 de mayo de 2015			Hora:	9:30		
Monitor:	<u>Smart Ion</u>		Fondo:	0,5 μ Gy/h			
Posición	Contacto			1 m			
AP	2,83		<u>mSv/h</u>				Sv/h
LD	63		μ Sv/h				Sv/h
LI	327		μ Sv/h				Sv/h
<u>Coronal</u>	40		μ Sv/h				Sv/h
<u>Aplicador:</u>	Tipo:	COMS	Modelo:	redonda	Tamaño:	18 mm	
Fuentes:	Isótopo:	I-125	Número:	21	Actividad:	65,89 <u>mCi</u>	83,68 U
<u>Transiluminación:</u>	AP:		mm	Transversal:	mm		
1º + Indicación							
RT:							
RMN:							
Observaciones:							
Fecha de <u>desinserción</u>	viernes, 15 de mayo de 2015			Hora:	Primera hora		
Monitor:	<u>Smart Ion</u>		Fondo:	0,5 μ Sv/h			
Posición:	Contacto			1 m			
AP			Sv/h				Sv/h
LD			Sv/h				Sv/h
LI			Sv/h				Sv/h
<u>Coronal</u>			Sv/h				Sv/h
Observaciones:							

6.- Seguimiento.

HOJA DE SEGUIMIENTO – PROTO

Revisión n°									
Tiempo de seguimiento (en meses)									
Fecha	Día			Mes			Año		

Apellidos								
Nombre								
N° de Registro								
N° de Historia Clínica								

Ttos.	Brachiterapia (0) No (1) Si		RTE (0) No (1) Si		TTT (0) No (1) Si		Ecocardi. (0) No (1) Si	
	Observación (0) No (1) Si		Cirugía (0) No (1) Si					
AV afecto								
AV adelfo								
PIO afecto								
PIO adelfo								

	ECO				AGF ó RET			
B. M.			:				:	
B. 90°			:				:	
A.M.			:				:	

Pruebas de extensión sistémica			
Pruebas de extensión sistémica	SI (1)	No(0)	
Eco Hepática patológica	SI (1)	No(0)	
Análítica perfil hepático patológica	SI (1)	No(0)	

*Para AV<0.05: CD=0.01 MM=0.005 PL=0.001

LO DE MELANOMA UVEAL HCUV

Complicaciones del tratamiento			
Ptosis	SI (1)	NO(0)	
Necrosis escleral	SI (1)	NO(0)	
Dolor	SI (1)	NO(0)	
Catarata	SI (1)	NO(0)	
Diplopia	SI (1)	NO(0)	
Desprendimiento de retina	SI (1)	NO(0)	
Retinopatía por radiación	SI (1)	NO(0)	
Neuropatía por radiación	SI (1)	NO(0)	
Hemorragia vítrea	SI (1)	NO(0)	
GNV	SI (1)	NO(0)	
Membrana epirretinina	SI (1)	NO(0)	
Exposición implante	SI (1)	NO(0)	
Otros _____	SI (1)	NO(0)	

Espesor macula OCT (µm)					

Recidiva							
Fecha							

Metástasis							
Fecha							

Defunción							
Fecha							
Motivo _____							

