

# **BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL EN EL MELANOMA DE COROIDES**

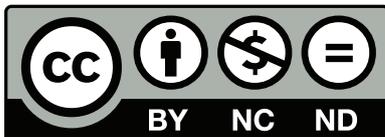
**RAQUEL CORREA GENEROSO**



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Raquel Correa Generoso

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:  
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar,  
transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de  
la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



*“El tiempo que perdiste por tu rosa hace  
que tu rosa sea tan importante...”*

*(Antoine de Saint-Exupéry)*



# INDICE DE CONTENIDO

---



## INDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	Pág. 19
Antecedentes.....	Pág. 21
Epidemiología .....	Pág. 29
Características generales .....	Pág. 31
Anatomía del ojo .....	Pág. 31
Clasificación celular .....	Pág. 33
Estadaje .....	Pág. 34
Etiología e histogénesis .....	Pág. 36
Clínica .....	Pág. 38
Historia natural .....	Pág. 40
Diagnóstico .....	Pág. 42
Diagnostico diferencial .....	Pág. 46
Pronóstico .....	Pág. 48
Tratamiento .....	Pág. 49
Observación .....	Pág. 49
Fotocoagulación .....	Pág. 50
Resección transescleral .....	Pág. 51
Termoterapia .....	Pág. 52
Enucleación .....	Pág. 53
Exenteración .....	Pág. 54

Radioterapia:	
Radiobiología .....	Pág. 56
Braquiterapia .....	Pág. 58
Radioterapia estereotáctica .....	Pág. 73
Otras modalidades: protones .....	Pág. 74
Complicaciones oculares .....	Pág. 77
Tratamiento de la enfermedad metastásica .....	Pág. 80
2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	Pág. 83
3. PACIENTE, MATERIAL Y METODOS .....	Pág. 87
Pacientes .....	Pág. 89
Material y métodos .....	Pág. 91
Secuencia del implante .....	Pág. 91
Método estadístico .....	Pág. 97
4. RESULTADOS .....	Pág. 99
Descripción general .....	Pág. 101
Estudio de supervivencia .....	Pág. 105
Estudio de factores independientes.....	Pág. 111
Estudio de la toxicidad .....	Pág. 113
Enucleación .....	Pág. 115
5. DISCUSION .....	Pág. 117
Control local y supervivencia .....	Pág. 119
Toxicidad .....	Pág. 128
6. CONCLUSION .....	Pág. 135
7. BIBLIOGRAFIA .....	Pág.139

# INDICE DE FIGURAS, GRAFICAS, TABLAS Y FOTOGRAFIAS

---



## Figuras

Figura 1. Anatomía del ojo.....	Pág. 32
Figura 2. Localización del melanoma de coroides .....	Pág. 32
Figura 3. Imagen ecografía de melanoma de coroides.....	Pág. 43
Figura 4. Imagen por R.M de melanoma de coroides.....	Pág. 44
Figura 5. Distribución dosis de placa de Ru-106 y I-125 .....	Pág. 60
Figura 6. Distribución dosis de placa de I-125 y Co-60 .....	Pág. 61
Figura 7. Partes de una placa COMS.....	Pág. 62
Figura 8. Placa oftálmica especialmente diseñada para tumores yuxtapapilares .....	Pág. 63
Figura 9. Esquema de colocación de placa oftálmica.....	Pág. 64
Figura 10. Interacción de la semillas de I-125 .....	Pág. 71
Figura 11. Dosimetrías realizadas con distintos métodos.....	Pág. 71
Figura 12. Delimitación de GTV y CTV.....	Pág. 72
Figura 13. Distribución de las semillas de placa oftálmica.....	Pág. 72
Figura 14. Protonterapia .....	Pág. 77
Figura 15 Porcentaje por estadios .....	Pág. 101
Figura 16. Diagrama de supervivencia.....	Pág. 105
Figura 17. Porcentaje de toxicidades.....	Pág. 114
Figura 18. Punto de prescripción propuesto por Nag. ....	Pág. 125

Gráficas

Grafica 1. Estudio COMS (I) .....	Pág. 27
Grafica 2. Estudio COMS (II) .....	Pág. 28
Grafica 3. Supervivencia global .....	Pág. 106
Grafica 4. Supervivencia específica por enfermedad .....	Pág. 106
Grafica 5. Control local .....	Pág. 107
Grafica 6. Supervivencia libre de metástasis .....	Pág. 107
Grafica 7. Supervivencia libre de enfermedad .....	Pág. 108
Grafica 8 Supervivencia según estadio COMS .....	Pág. 108
Grafica 9. Control local según estadio COMS .....	Pág. 109
Grafica 10. Supervivencia libre de enfermedad COMS .....	Pág. 109
Grafica 11. Control metastático .....	Pág. 110
Gráfica 12. Supervivencia libre de enucleación .....	Pág. 115
Gráfica 13. Supervivencia libre de enucleación por secuelas....	Pág. 116
Gráfica 14. Supervivencia libre de enucleación por recidiva .....	Pág. 116

Tablas

Tabla 1 Estadificación metaanálisis vs estudio COMS .....	Pág. 22
Tabla 2. Resultados metaanálisis, vs COMS vs Helsinki.....	Pág. 22
Tabla 3. Estadiaje según TNM .....	Pág. 35
Tabla 4. Estadiaje según COMS.....	Pág. 35
Tabla 5. Radionúclidos más empleados en braquiterapia .....	Pág. 60
Tabla 6. Descripción tumoral 1 .....	Pág. 102

Tabla 7. Descripción tumoral 2 .....	Pág. 103
Tabla 8. Características dosimétricas.....	Pág. 104
Tabla 9. Características de las placas .....	Pág. 105
Tabla 10. Estudio de factores independientes (I). .....	Pág. 111
Tabla 11. Estudio de factores independientes (II).....	Pág. 111
Tabla 12. Perfil de toxicidad .....	Pág. 114
Tabla 13. Series de braquiterapia oftálmica (I) .....	Pág. 126
Tabla 14. Series de braquiterapia oftálmica (II) .....	Pág. 126
Tabla 15. Series de braquiterapia oftálmica (III) .....	Pág. 127
Tabla 16. Toxicidad de las distintas series .....	Pág. 133

### Fotografías

Fotografía 1. Melanoma de células. Fusiformes B.....	Pág. 33
Fotografía 2. Melanoma de células. Fusiformes A.....	Pág. 33
Fotografía 3. Melanoma de células. epiteloides .....	Pág. 33
Fotografía 4. Fondo de ojo con melanoma de coroides.....	Pág. 42
Fotografía 5. Melanoma de coroides avanzado con extensión transescleral .....	Pág. 54
Fotografía 6. Melanoma antes y después de tratamiento.....	Pág. 72
Fotografía 7. Unidad de tratamiento de protonterapia .....	Pág. 77
Fotografía 8. Transiluminación .....	Pág. 94
Fotografía 9. Delimitación del CTV .....	Pág. 94
Fotografía 10. Fantasmas .....	Pág. 94

Fotografía 11. Sutura .....Pág. 94

Fotografía 12. Medidas de fantomas .....Pág. 95

Fotografía 13. Placa COMS.....Pág. 95

Fotografía 14. Componentes de la placa.....Pág. 95

Fotografía 15. Placa cargada .....Pág. 95

Fotografía 16. Colocación de la placa .....Pág. 96

Fotografía 17 Profilaxis.....Pág. 96

# INDICE DE ABREVIATURAS

---



AJCC:	American Joint Committee on Cancer
COMS:	Collaborative Ocular Melanoma Study
ADN:	Acido desoxirribonucleico
Gy:	Gray
cGy/h:	centiGray/hora
Rn-222:	Radon-222
Co-60:	Cobalto-60
I-125:	Iodo-125
Ru-106:	Rutenio-106
MeV:	Megaelectronvoltio
ABS:	American Brachytherapy Society
NEI:	National Eye Institute
Mm:	milímetro
AAPM:	American Association of Physicists in Medicine
TG-43:	Task Group-43
TLD :	Thermoluminescence dosimeter
NIST:	National Institute of Standards and technology
CL:	Control local
SLE :	Supervivencia libre de enfermedad.
SLM:	Supervivencia libre de metástasis
SG:	Supervivencia global



## 1º INTRODUCCIÓN

---



## Antecedentes

---

La enucleación ha sido el estándar de tratamiento del melanoma de coroides hasta finales del siglo XIX, sin embargo su repercusión sobre la supervivencia no ha sido bien documentada. La mayoría de las series han sido cortas, de dudosa calidad y no comparables.

Algunos autores como Zimmerman y McLean han sugerido que el pronóstico de los pacientes enucleados podía ser peor que aquellos que no se operaban. Existía la teoría de que durante la manipulación del globo ocular pudiera haber una siembra tumoral a distancia<sup>1, 2</sup>. Otra teoría era que la cirugía radical del tumor alteraba la inmunidad y favorecía la aparición y el crecimiento de micrometástasis.<sup>3</sup> Estudios posteriores demostraron que no había ventaja en hacer tratamiento con radioterapia previo a la enucleación en más de 1000 pacientes con melanoma de coroides grandes, sugiriendo así, de forma indirecta, que las metástasis ocurrían antes de la enucleación.<sup>4</sup>

De un metanálisis de 76 estudios desde 1966 hasta 1988 de pacientes enucleados solo se encontraron 8 estudios que pudieran ser aptos para la extracción de datos. El metanálisis confirmaba que el tamaño tumoral se correlacionaba fuertemente con la supervivencia y era el mejor estimador de mortalidad por todas las causas. La clasificación entre tamaños tumorales varía entre los estudios, con algún solapamiento. La tasa de mortalidad a 5 años de los tumores de pequeño tamaño era del 16%, la de los tumores medianos del 32% y la de los tumores grandes del 53%. Tabla 1<sup>4</sup>

Un estudio del Hospital de Helsinki revisó su serie de pacientes tratados entre 1962 y 1981. En él también se pudo ver que el tamaño tumoral era el factor pronóstico más importante. La muerte por melanoma se atribuyó a 141 pacientes de 249. La tasa de mortalidad a 5, 15, 25 y 35 años fue de 31%, 45%, 49% y 52% respectivamente<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Estadificación de los melanomas en el metaanálisis y en el estudio COMS**

Estudio	Pequeño tamaño	Mediano tamaño	Gran tamaño
Metaanálisis 1966-1988*	< 3 mm de altura y 10 mm de diámetro	10-15 mm de diámetro	> 15 mm de diámetro
	< 10mm de diámetro	10-15 mm de diámetro	> 15 mm de diámetro o > 5 mm de altura
	< 11 mm de diámetro	11-15 mm de diámetro	
		> 15 mm de diámetro	
COMS	1.5- 2.4 mm de altura y 15-16 mm de diámetro	2.5-10 mm de altura apical y ≤16 mm de diámetro**	> 10 mm de altura apical y > 16 mm de diámetro

\* Incluidos 8 estudios con criterios de tamaños solapados. \*\* En noviembre de 1990 se cambió de 3.1 a 8.0 mm.

**Tabla 2. Resultados de mortalidad del metaanálisis, COMS y estudio de Helsinki.**

		Mortalidad de los melanomas de gran tamaño (I.C.95%)	Mortalidad de los melanomas de mediano tamaño (I.C.95%)	Mortalidad de los melanomas de pequeño tamaño (I.C.95%)
Metaanálisis	(Mortalidad global a 5 años)	53% (50-56%)		16% (14-18%)
COMS	(Mortalidad global a 5 años)	43% (38-48%) <sup>1</sup> 38% (34-43%) <sup>2</sup>	19% (16-23%) <sup>3</sup> 18% (15-21%) <sup>4</sup>	6% (2.7-9.3%)
	(Mortalidad específica a 5 años)	28% (24-32%) <sup>1</sup> 26% (22-31%) <sup>2</sup>	11% (8-13%) <sup>3</sup> 9% (7-11%) <sup>4</sup>	1% (0-2.5%)
	(Mortalidad específica a 4 años)		31% (26-37%)	
Estudio de Helsinki	(Mortalidad específica a 15 años)		45% (40-51%)	
(Todos los tamaños)	(Mortalidad específica a 25 años)		49% (43-55%)	
	(Mortalidad específica a 35 años)		52 (45-58%)	

1: Enucleación exclusiva. 2: Enucleación + radioterapia preoperatoria. 3: Enucleación. 4: Braquiterapia.

El deseo de mejorar la supervivencia y de preservar la visión en los pacientes con melanoma de coroides estimuló el desarrollo de terapias alternativas. De todas ellas, la más popular fue la braquiterapia, usando placas radiactivas. En los años 80 surgieron evidencias con resultados contrapuestos. Por un lado aparecieron estudios mostrando que el tratamiento quirúrgico empeoraba la mortalidad por cáncer, otros que la braquiterapia tenía aún peores resultados que la enucleación<sup>6</sup> y otros en los que la braquiterapia aparecía tan efectiva como la enucleación en términos de supervivencia<sup>7</sup>.

En Estados Unidos y en Canadá todas estas controversias acerca del manejo apropiado del melanoma de coroides llevaron al desarrollo del estudio COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), el cual constaba de tres brazos que incluye dos ensayos clínicos diseñados para comparar la efectividad de la braquiterapia frente a la enucleación para tratamientos de melanoma de coroides de tamaño medio y la efectividad de la enucleación con o sin radioterapia para melanoma de coroides de tamaño grande. El tercer brazo es un estudio observacional de melanoma de coroides de tamaño pequeño<sup>8</sup>. El periodo de reclutamiento de pacientes fue entre 1986 y 1998. El primer criterio de valoración fue tiempo hasta la muerte por todas las causas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron supervivencia libre de metástasis, supervivencia libre de cáncer y años de visión útil. El estudio COMS tenía estrictos criterios de selección, de manera que pacientes con otras enfermedades que pudieran comprometer la supervivencia o aquellos que estuvieran recibiendo algún tipo de tratamiento inmunosupresor eran excluidos del estudio. Además de la historia clínica y de un estudio de extensión, todos

los pacientes tenían un examen oftalmológico de agudeza visual.

El ensayo clínico COMS-10 fue diseñado para evaluar el tratamiento de los melanomas de coroides de tamaño grande. Desde 1986 hasta 1994 se reclutaron 1003 pacientes que fueron randomizados para recibir radioterapia y posteriormente enucleación o bien enucleación sola. 497 pacientes recibieron radioterapia externa y posteriormente enucleación y 506 pacientes realizaron enucleación como único tratamiento. La radioterapia consistía en administrar 20 Gy en 5 fracciones de 4 Gy, una fracción/día prescritas a 2 cm de profundidad del eje central del haz de radiación, durante una semana y tan pronto como fuera posible, generalmente al día siguiente o a lo largo de la semana siguiente la enucleación. La cirugía consistía en una peritomía limbal de 360 grados, desprendimiento de la conjuntiva y de la cápsula de tenon para obtener una visión directa del ojo y una revisión por cuadrantes. Se eliminaba todo el ojo y tumor visible intentando manipular los músculos oculomotores lo menos posible. Una vez extraído el ojo se procedía al implante de una prótesis no metálica. El 80% (801 pacientes) tenían un seguimiento de al menos 5 años a fecha de la revisión de los datos. La supervivencia a 5 años para los pacientes enucleados fue del 57% y fue del 62% para aquellos que recibieron radioterapia preoperatoria. Además encontraron que, tanto la edad como el mayor diámetro basal eran factores pronósticos de supervivencia. El riesgo relativo de muerte entre los pacientes a los que se les había realizado radioterapia previa comparado con aquellos a los que se les había realizado enucleación sola era de 1.03 (95% CI, 0.85 a 1.25). Una vez enucleados los melanomas se procedió a su examen patológico. Del total de 435 muertes de

todas las causas encontraron que en 269 se confirmaba el diagnóstico de melanoma. Reajustando la tasa de supervivencia resultaba en un 72% para radioterapia previa a cirugía y de 74% para cirugía sola. Como conclusión se estableció que no había diferencias significativas entre los dos tratamientos para este grupo de pacientes<sup>9</sup>.

El estudio COMS incluía más de 1300 pacientes con melanoma de coroides de tamaño medio que fueron randomizados para realizar enucleación o braquiterapia<sup>10</sup>. La primera vez que se publicaron los resultados el 81% de los pacientes tenían un seguimiento de 5 años y un 32% tenían 10 o más. Las tasas de supervivencia eran comparables en los dos brazos de tratamiento, siendo ligeramente por encima del 80% en ambas.

El ensayo clínico COMS-18 describió los hallazgos iniciales en cuanto a mortalidad del grupo de pacientes con melanoma de coroides de tamaño medio y tratados con braquiterapia o enucleación. Se reclutaron 1317 pacientes de los cuales 660 realizaron enucleación y 657 braquiterapia. El 97% de los pacientes fueron seguidos al menos 3 años, 81% 5 años y 32% 10 años o más. Los resultados en cuanto a supervivencia revelaron que el 28% de los pacientes asignados a enucleación y el 27% de los asignados a braquiterapia murieron. La mortalidad a 5 años fue del 19% para enucleación y del 18% para braquiterapia. No había diferencias estadísticamente significativas en ningún brazo.

Después de los primeros 5 años que siguieron a la braquiterapia 69 pacientes tuvieron que realizar enucleación, 57 de ellos por recaída local. El riesgo de fallo local fue de 10.3%. Los factores de riesgo para recaída fueron grosor

tumoral, edad del paciente y proximidad del tumor a la zona avascular de la fovea. La agudeza visual se redujo en una proporción importante de pacientes. Hubo una pérdida de 6 o más líneas de agudeza visual de la línea base en un 18% de pacientes en un año y del 34% en 2 años y 43% a los 3 años. El riesgo de pérdida de agudeza visual estaba asociado a la historia de diabetes, grosor tumoral, proximidad del tumor a la mácula, desprendimiento de retina secundario.<sup>10</sup>

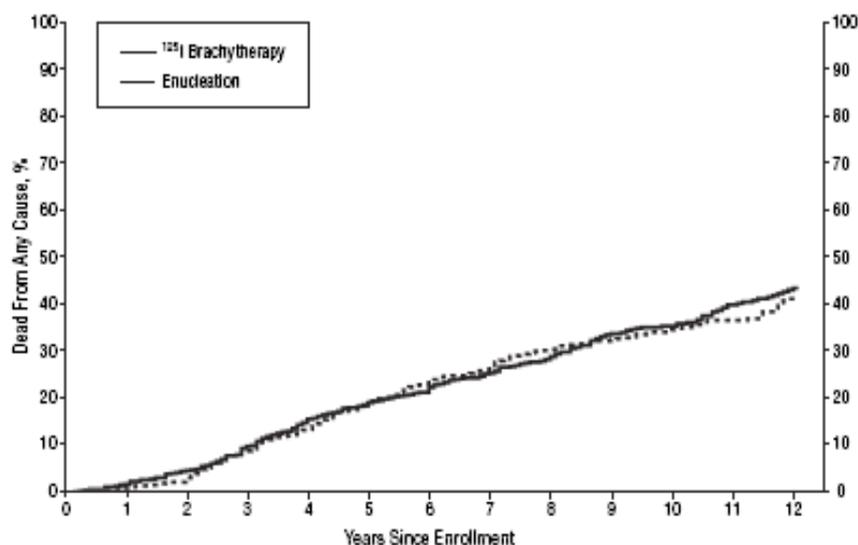
En 1989 204 pacientes fueron reclutados para el estudio observacional propuesto para los melanomas de coroides de pequeño tamaño. La mediana de seguimiento fue de 92 meses. Ocho pacientes optaron por tratamiento en el momento del reclutamiento y otros 67 a lo largo del seguimiento. 27 pacientes murieron pero sólo 6 muertes fueron debidas a melanoma de coroides metastático. Cuatro de las seis muertes ocurrieron a más de 5 años del momento de su inclusión en el estudio. La tasa de mortalidad por todas las causas estimada a 5 años fue de 6% y a 8 años fue de 14,9%. La mortalidad específica a 5 y 8 años fue de 1% y 3,7% respectivamente.<sup>11</sup>

Recientemente el grupo COMS en su report nº 28 ha publicado los resultados de su estudio a 12 años, encontrando que a los 12 años del reclutamiento habían fallecido 471 pacientes de 1317. De los 512 que seguían vivos el 45 % seguían vivos y libres de enfermedad. La mortalidad global en el grupo de braquiterapia fue del 45% y en el grupo de enucleación del 41%. La tasa de muertes por metástasis confirmada histológicamente a 5, 10 y 12 años fue de 10%, 18% y 21% en el grupo de braquiterapia y de 11%, 17 %y 17% en el grupo de enucleación. El diámetro basal tumoral y la edad se confirmaron como

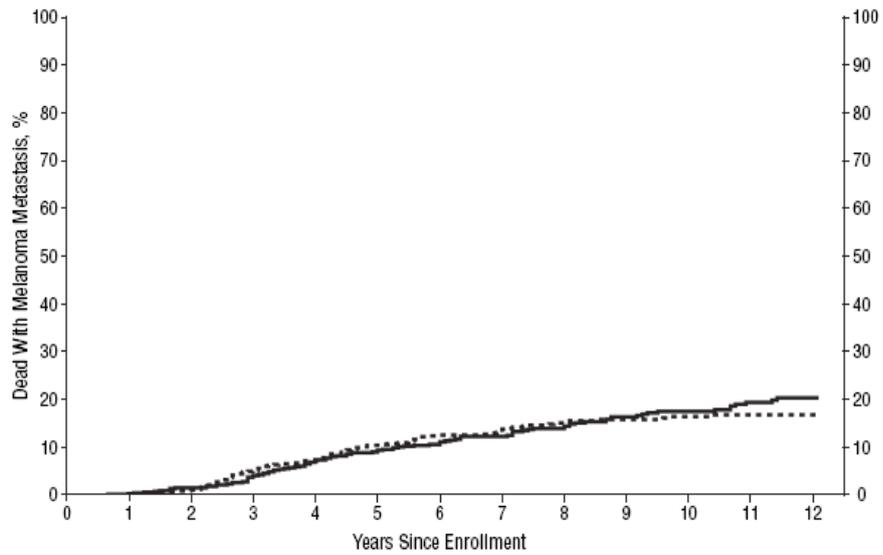
factores pronósticos de tiempo hasta la muerte por todas las causas. Este grupo vuelve a concluir que no hay beneficios en cuanto a supervivencia entre una técnica y otra<sup>12</sup>. Gráficas 1 y 2.

Como conclusión a este pequeño recuerdo histórico se puede decir que el COMS es el estudio prospectivo randomizado más grande realizado por el NEI (National Eye Institute). Hasta la fecha sus principales resultados han sido que la radioterapia preoperatoria para los melanomas de tamaño grande no mejora su supervivencia, comparada con la enucleación sola y que no hay diferencia en cuanto a supervivencia entre aquellos pacientes tratados con braquiterapia con semillas de I-125 y los que fueron enucleados.

**Gráfica 1: Estudio COMS. Resultados de muertes por todas las causas comparando braquiterapia y enucleación.**



**Grafica 2. Estudio COMS. Resultados de muertes por metástasis de melanoma comparando braquiterapia y enucleación.**



## Epidemiología

---

El melanoma de coroides es el tumor maligno primario ocular más frecuente en la raza blanca. Constituye el 70% de todas las neoplasias malignas primarias oculares. El segundo lugar lo ocupa el retinoblastoma en la infancia, que supone el 13 %. Presenta una incidencia de 0.7/100.000 habitantes Esta se ve aumentada con la edad, siendo el pico máximo entre la sexta y la séptima década de la vida, sin diferencias significativas entre sexos. Estos tumores afectan tanto a la visión como a la supervivencia, con una mortalidad a los 5 años que oscila entre el 10% y el 30%<sup>13</sup>.

La incidencia de melanoma ocular es 1/8 de la del melanoma cutáneo. El aumento de la incidencia de los melanomas cutáneos en los últimos años no se ha observado en los melanomas oculares<sup>14, 15</sup>.

Raza: La raza blanca tiene un riesgo ocho veces mayor que la negra americana y tres veces mayor que los asiáticos. Las diferencias entre los negros y blancos americanos sostienen en parte la hipótesis de la exposición al sol<sup>16, 17, 18, 19</sup>

Sexo: Aunque algunos autores no han encontrado diferencias entre ambos sexos otros han encontrado una mayor frecuencia en mujeres jóvenes y en hombres de edad avanzada<sup>20</sup>.

Existen una serie de factores de riesgo locales y generales en el huésped que pueden predisponer al desarrollo de un melanoma uveal como pueden ser: nevus uveal, melanocitosis congénita, síndrome de nevus displásico,

neurofibromatosis, factores genéticos, factores hormonales, inmunocompetencia, color del iris<sup>21</sup>.

## Características generales.

---

### Anatomía del ojo.

El globo ocular se compone de tres capas. La capa más externa es la esclera. Es una membrana opaca de un espesor comprendido entre los 0.3-1 mm y un diámetro de 24 mm. Es una capa extremadamente resistente a la radiación. La capa media es la úvea que está compuesta por la coroides (0.1-0.3 mm), el cuerpo ciliar (2 mm) y el iris (0.5-3 mm). Esta capa representa el origen de los melanomas oculares. La capa interna es la retina la cual incluye el epitelio pigmentario de la retina (0.1 mm). El aporte vascular a la retina proviene de la arteria central de la retina, la cual entra en el globo ocular a través del nervio óptico. El cuerpo vítreo forma la parte más interna del ojo y no contiene células viables. El nervio óptico entra al globo a través del disco óptico (papila del nervio óptico). Las tres tunicas del ojo se paran en el nervio óptico. La macula representa el punto de máxima visión, es por lo tanto la parte más importante de la función del ojo. Su localización es temporal a 3 mm del nervio óptico<sup>22, 23</sup>. El melanoma ocular es un tumor constituido por melanocitos atípicos. La localización más frecuente en el ojo es la úvea y dentro de ésta el 81% se localiza en la coroides, el 18% en el cuerpo ciliar y un 1% en el iris. Es un tumor unilateral, aunque se han descrito casos de aparición bilateral. Figura 1 y figura 2.

Figura 1: Anatomía del ojo

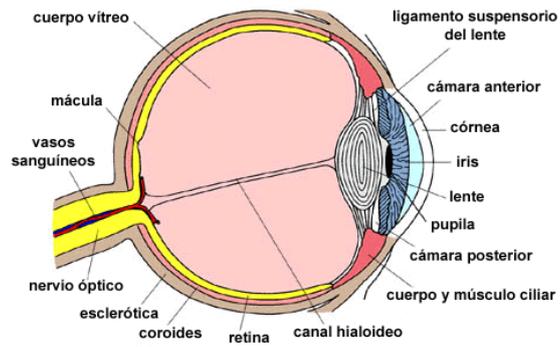
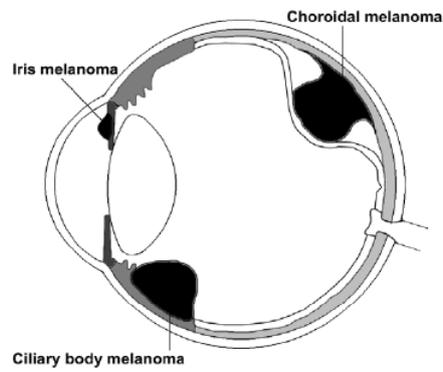


Figura 2. Localización del melanoma de coroides



Clasificación celular:

1º Células fusiformes tipo A: células con forma de huso y núcleos delgados y sin nucleolos visibles.

2º Células fusiformes tipo B: células en forma de huso con núcleos más grandes y nucleolos definidos.

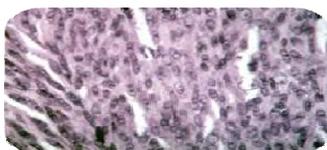
3º Células epiteloideas: células poligonales grandes, con uno o más nucleolos prominentes.

4º Células intermedias: similares a las células epiteloideas pero más pequeñas.

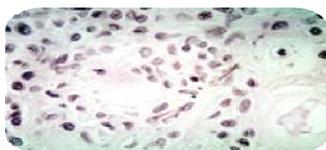
Según el tipo celular se pueden dividir en tres categorías:

- Melanomas de células fusiformes A, B o ambas.
- Melanomas con mezcla de células fusiformes y epiteloideas.
- Melanomas de células epiteloideas.

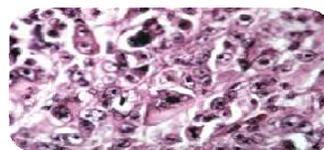
La mayoría de los melanomas intraoculares primarios están constituidos por cantidades variables de células epiteloideas, fusiformes tipo A, tipo B. Los melanomas de células epiteloideas puras son infrecuentes, aproximadamente el 3% de los casos. Fotografía 1, 2 y 3. El tipo celular de mejor pronóstico es el formado por células fusiformes tipo A y el de peor pronóstico el de células epiteloideas<sup>24, 25</sup>.



**Fotografía 1. Melanoma de coroides de células fusiformes-B.**



**Fotografía 2. Melanoma de coroides de células fusiformes-A.**



**Fotografía 3. Melanoma de coroides de células epiteloideas**

**Estadíaaje:**

Existen dos sistemas de estadíaaje, uno de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) tabla 3, y otra del grupo COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), tabla 4. Los dos sistemas difieren en su forma de clasificar los melanomas por sus dimensiones. Ninguno de los dos sistemas tiene en cuenta la localización tumoral ni la agudeza visual, factores a tener en cuenta a la hora de una terapéutica adecuada.

La clasificación más empleada es la COMS:

- Tumores pequeños: entre 1-3 mm en altura apical y diámetro basal de al menos 5 mm.
- Tumores medianos: entre 2-3 mm hasta 10 en altura apical y diámetro basal inferior a 16 mm.
- Tumores grandes: Mayor de 10 mm en altura apical o diámetro basal de al menos 16 mm.
- Tumores difusos: Patrón de crecimiento horizontal, plano, con la densidad del tumor de aproximadamente 20% o menos de de la dimensión basal mayor; esta variante poco común tiene un pronóstico más precario.

Múltiples estudios, incluyendo el “Collaborative Ocular Melanoma Study” (COMS) han especificado que el tamaño tumoral es el factor pronóstico más importante para la aparición de metástasis y, por lo tanto para la supervivencia.<sup>26, 27</sup>

Como el control local es alto, el pronóstico está fuertemente relacionado con las metástasis a distancia, las cuales se producen con más frecuencia en el

hígado. Estas pueden ocurrir después de un periodo relativamente largo de control local (incluso más de 20 años). El recrecimiento del tumor después de un periodo de estabilidad es factor de riesgo de enfermedad metastásica. Las metástasis como síntomas de inicio son muy raras.

**Tabla 3. Estadiaje según el TNM**

AJCC		
	Altura	diámetro
T1	≤2.5 mm	≤10 mm
T2	>2.5 mm-10 mm	10-16 mm
T3	>10 mm	>16 mm
T4	T3 y extensión extraocular	

**Tabla 4. Estadiaje según el COMS**

COMS		
	Altura	diámetro
Pequeño (I)	≤3mm	≤5-16 mm
Mediano (II)	> 3-≤10 mm	16 mm
Grande (III)	> 10 mm	>16 mm
Metastático (IV)	N1 o M1	

## Etiología e histogénesis:

---

Aunque se han encontrado diversos factores de riesgo, condiciones predisponentes e incluso oncogenes, como en la mayoría de los tumores la etiología es desconocida. Muchos melanomas se desarrollan sobre un nevus uveal. La melanosis congénita puede preceder al melanoma en algunas enfermedades como el síndrome del nevus displásico o la neurofibromatosis<sup>28</sup>. La asociación entre melanoma de coroides y melanoma cutáneo es muy discutida.

Existen diversos trabajos que relacionan anomalías en los cromosomas 2, 3, 6q, 8q en el inicio y desarrollo del melanoma de coroides; estando implicados la monosomía del cromosoma 3 en el inicio y el cromosoma 8q en la multiplicación de clones de células tumorales in vitro. En cambio en el melanoma cutáneo se ven implicados los cromosomas 1 y 9 y los reordenamientos en los cromosomas 6, 7 y 10. Por otro lado, la amplificación del oncogen c-myc, que se encuentra en el 70% de los melanomas de coroides, les confiere buen pronóstico, al contrario de lo que ocurre en el melanoma cutáneo. También se ha implicado en la formación y progresión del melanoma ocular, probablemente interviniendo en la proliferación celular<sup>29, 30, 31, 32</sup>.

En contraste con el melanoma cutáneo, que ha visto aumentada su frecuencia en las últimas décadas 5-6 veces, no ha ocurrido lo mismo con el melanoma de coroides, que ha permanecido estable.

El papel de los genes supresores de tumores se ha estudiado en los

melanomas. La alteración de la proteína P53, frecuentemente encontrada en otros tipos de tumores, no se ha relacionado con el melanoma de coroides, tampoco la P16, relacionada con el melanoma cutáneo. No se ha encontrado relación clara entre el melanoma y la exposición al sol.

El melanoma de úvea es un tumor solitario que crece en un ojo, originándose en la capa vascular. Generalmente se presenta como un tumor nodular pigmentario bien definido, de forma redondeada o elíptica. Suelen crecer hacia la parte interna del globo ocular. Generalmente se extiende a lo largo de la coroides, la parte interna de la esclera. La retina subyacente frecuentemente se ve dañada por la disminución del aporte sanguíneo. El nervio óptico rara vez se ve dañado, aunque sean tumores yuxtapapilares.

El melanoma del cuerpo ciliar también se puede extender hacia la parte posterior del globo ocular y a lo largo de la úvea y esclera y también hacia la parte anterior, al iris. El ángulo iridocorneal se puede ver afectado produciendo un glaucoma secundario. Cuando el melanoma de cuerpo ciliar afecta al cristalino puede producir cataratas y astigmatismo. El melanoma de iris normalmente se presenta como una lesión hiperpigmentada en el iris y suele ser rápidamente detectable en estadios precoces.<sup>33, 34</sup>

## Clínica

---

Los melanomas de iris son los más precozmente diagnosticados ya que sus alteraciones son visibles y detectados por el enfermo. El paciente presenta cambios morfológicos en el iris con aparición de tumoración hiperpigmentada que en ocasiones distorsiona la morfología de la pupila.

La historia y presentación del melanoma de úvea es variable. Aproximadamente un 33% están asintomáticos en el momento del diagnóstico, encontrándose de forma casual en una exploración de rutina o por síntomas visuales. La sintomatología del melanoma de coroides es más tardía, especialmente si se encuentra en periferia. En los melanomas de polo posterior el motivo de consulta es la aparición de una "sombra" fija en el campo visual que en ocasiones se acompaña de midesopsias y fotopsias. En ocasiones llega a producir disminución de la agudeza visual. Cuando el tumor se halla en un estado muy avanzado, presentando incluso necrosis, serán las complicaciones de ésta las manifestaciones primarias: endoftalmitis, hemorragia intraocular masiva, glaucoma secundario o uveítis del segmento anterior. Es el llamado Síndrome de mascarada intraocular.

Los melanomas de cuerpo ciliar también presentan una sintomatología tardía. Producen alteraciones de posición en el cristalino que motivarán la aparición de astigmatismo y consecuentemente disminución de agudeza visual. En ocasiones el desplazamiento del cristalino puede conducir a la oclusión del ángulo camerular e inducir un glaucoma agudo, aunque más frecuentemente la causa del aumento de la presión intraocular es el sangrado de la tumoración en

cámara anterior o hiphema.<sup>35</sup>

Los melanomas de coroides pueden presentar varios patrones de crecimiento, diferentes grados de pigmentación (desde la ausencia de pigmentación: amelánico, hasta muy pigmentado) y producir efectos diferentes sobre las estructuras cercanas.

El melanoma coroideo pequeño se puede presentar como un engrosamiento de la coroides, nodular, pigmentado y bien delimitado, a veces son difíciles de distinguir de un nevus benigno. Al crecer, algunos tumores rompen la membrana de Bruch adoptando una configuración «en champiñón».

El melanoma difuso crece como un engrosamiento extenso de la coroides, no muy elevado. En este sentido puede recordar a una metástasis coroidea. Al contrario del melanoma nodular, puede ser difícil de reconocer oftalmoscópicamente. Un melanoma de coroides difuso produce típicamente un desprendimiento seroso de retina sensorial más extenso que un melanoma nodular. Los tumores difusos tienden a presentar características citológicas más malignas, con frecuencia presentan extensión extraescleral y peor pronóstico sistémico. Al contrario del melanoma nodular, tiene tendencia a invadir la cabeza del nervio óptico y a extenderse posteriormente hacia la porción retrolaminar del nervio óptico<sup>36, 37</sup>.

## Historia Natural

---

La historia natural del melanoma uveal es poco conocida, dado que hasta hace poco tiempo todos los pacientes eran sometidos a enucleación inmediatamente después del diagnóstico.

La curva de crecimiento del tumor es de tipo exponencial. El tiempo de duplicación de los melanomas uveales es variable, entre 2 meses o menos a varios años. En los tumores de crecimiento rápido se hallan células epiteloides de gran actividad mitótica.

Los melanomas malignos de úvea anterior se extienden a cámara posterior y afectan la zónula, cristalino, iris. Frecuentemente invaden la córnea. Las células tumorales pueden invadir cámara anterior y obstruir el trabeculum. Este también puede ser ocupado por detritus celulares o células fagocitarias. Ello conllevará la aparición de un glaucoma secundario llamado glaucoma melanomático.

Los melanomas pequeños de morfología discoide evolucionan hacia formas hemisféricas. De manera progresiva obliteran la coriocalicular y desplazan membrana de Bruch rompiéndola y creciendo en espacio subretinal adaptando forma globular. La retina neurosensorial frecuentemente se desprende, y en algunos casos es infiltrada por las células tumorales. El epitelio pigmentario suprayacente sufre cambios precoces como los acúmulos de lipofucsina.

Alrededor del 5 % de los melanomas presentan un crecimiento difuso que induce un ligero engrosamiento de la úvea. En estos casos no se diagnostica hasta que el tumor produce glaucoma secundario o se ha extendido

extraocularmente. Los melanomas malignos en su crecimiento infiltran la esclera a través de las venas vorticosas, los vasos y los nervios ciliares.

El melanoma de coroides metastatiza en el 45% de pacientes a 15 años, pero el riesgo individual está fuertemente asociado a factores dependientes del tumor y del huésped<sup>38, 39</sup>. La diseminación a distancia es puramente hematogena a través de las venas vorticosas, excepto cuando el tumor invade la conjuntiva y accede a los vasos linfáticos a través de ella. Las metástasis a distancia se pueden realizar también a través de nervio óptico, aunque es muy poco frecuente. El hígado es el primer órgano afectado por metástasis (90% de las metástasis, siendo su única localización en el 33-56%), siendo más proclives los pacientes con lesiones hepáticas preexistentes. También se han descrito siembras metastásicas en pulmón, hueso, piel, corazón, tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos, páncreas, sistema nervioso central, bazo, glándulas suprarrenales, riñones, ovarios y tiroides. Generalmente están asociadas a metástasis hepáticas<sup>40</sup>. Una vez que se desarrollan metástasis el pronóstico con los tratamientos actuales es pobre. La tasa de supervivencia a un año varía entre el 15-40% y a 3 años no excede del 5%.

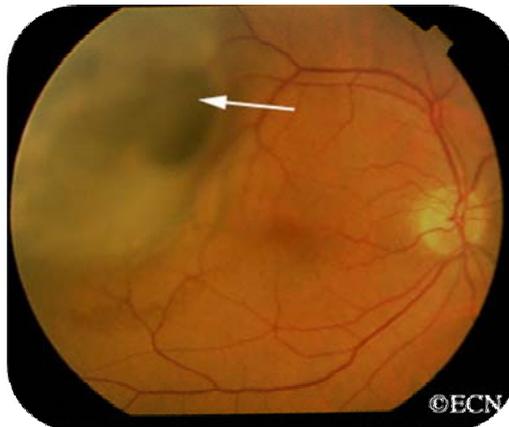
El proceso metastásico el melanoma de coroides es desconocido. Se desconoce el momento en el cual la enfermedad se extiende. Parece ser que en algunos casos la enfermedad se ha diseminado incluso antes del diagnóstico del tumor primario<sup>41</sup>. En un 1% de los pacientes la enfermedad metastásica se diagnostica al mismo momento que el primario y hasta en un 20% la diseminación puede aparecer más de 10 años, incluso más de 40 años después<sup>42, 43</sup>.

## Diagnóstico

---

El diagnóstico se realiza mediante:

- Oftalmoscopia indirecta bajo dilatación pupilar: Morfológicamente se presenta como una tumoración sólida, sobreelevada, de morfología discoide, globular o en champiñón. Raramente se presenta de forma difusa, extendiéndose entonces a la órbita a través de los canales esclerales. Su pigmentación es variable, incluso a veces amelanótica. Fotografía 4.

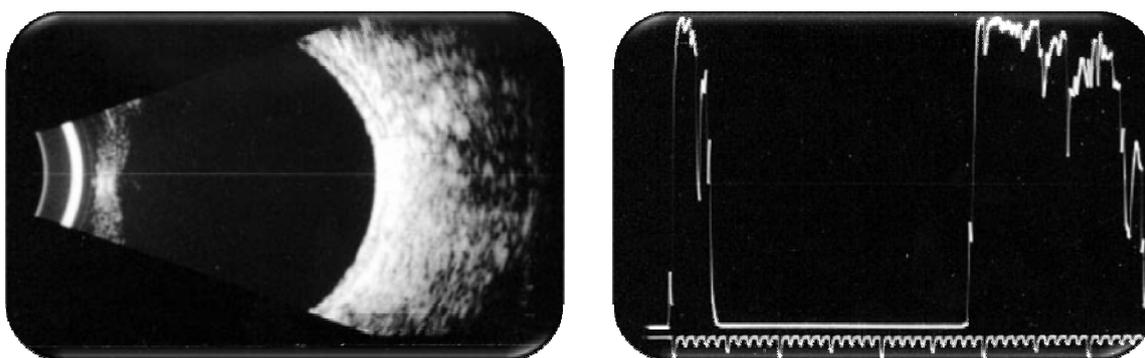


Fotografía 4. Fondo de ojo con melanoma de coroides.

- Ecografía: Es la prueba de imagen más utilizada para confirmar el diagnóstico clínico y determinar la extensión de los melanomas uveales. La ecografía en modo A muestra una baja amplitud de la reflectividad interna con una reducción característica de la amplitud de las espigas desde la parte anterior a la posterior, ya que la naturaleza histológica de estos tumores con una arquitectura interna muy homogénea traduce una reflectividad interna media o baja. Los melanomas de gran tamaño muestran por ecografía una

reflectividad mayor y muy irregular, probablemente debido a la existencia de necrosis y vasos sanguíneos dilatados. La ecografía en modo B nos muestra una reflectividad media o baja, una excavación coroidea, sombra orbitaria y una imagen anecoica detrás del tumor. No obstante, los tumores pequeños de menos de 3 mm no pueden ser evaluados con precisión por ecografía. La extensión extraescleral también puede estudiarse mediante ecografía en modo B. Los ultrasonidos son de gran utilidad para el seguimiento de melanomas sometidos a tratamiento conservador. Figura 3

**Figura 3: Imagen por ecografía de un melanoma de coroides**



- Tomografía axial computadorizada: Presenta menor rendimiento que la ecografía pero es muy útil para el estudio de extensión extraocular del tumor.<sup>44</sup>
- Resonancia magnética con gadolinio: Típicamente los melanomas pigmentados son hiperintensos en T1 y dan hiposeñal en T2<sup>45</sup>. Con esta prueba se obtiene una imagen tumoral de gran precisión. Con ella se puede determinar el tamaño de la lesión y su extensión extraescleral.<sup>46</sup> Figura 4.

Figura 4. Imagen por RM de un melanoma de coroides.



- Biopsia: En caso necesario se puede recurrir a la toma de biopsia mediante el sistema de vitrectomía con una aguja de 25 G, que es más rápido y fácil que una resección transescleral y aporta muestras más amplias que las punciones con aguja fina.

Todos los pacientes diagnosticados de melanoma intraocular deben someterse a un examen físico y a la práctica de pruebas complementarias (ecografía hepática, analítica de sangre) para descartar metástasis a distancia.

Los factores pronósticos más importantes para control local y supervivencia son el tamaño tumoral y la extensión extraescleral seguido por algunos otros factores entre los cuales se encuentran el tipo celular epiteloide, patrón de

vascularización y la localización (anterior al ecuador). Hay evidencias de que el estado inmunitario juega un papel en la extensión metastásica.

## Diagnóstico diferencial

---

Los problemas relacionados con el diagnóstico clínico del melanoma uveal posterior podemos dividirlos en 2 categorías:

- Melanomas no sospechados: aproximadamente el 10% de los melanomas uveales posteriores no se detectan clínicamente por estar enmascarados por otras condiciones oculares.
- Pseudomelanomas: se denominan así a las lesiones, benignas o malignas, que simulan un melanoma uveal posterior. En los centros de oncología ocular la incidencia de falsos-positivos de melanoma (pseudomelanoma) de coroides es menor del 6%<sup>47</sup>.

- Tumores:

Nevus coroideo, hemangioma coroideo circunscrito, tumor metastásico de la úvea posterior, osteoma coroideo, hemangioma retiniano adquirido o tumor vaso proliferante retiniano, melanocitoma del nervio óptico, neurilemoma, leiomioma, hemangioma cavernoso retiniano, lesiones del epitelio pigmentado retiniano.

- Lesiones vasculares hemorrágicas:

Degeneración macular asociada con la edad (D.M.A.E.), desprendimiento hemorrágico del E.P.R. o de la retina sensorial.

- Lesiones inflamatorias:

Escleritis posterior, granuloma corio-retiniano.

- Lesiones quísticas:

Retinosquisis degenerativa.

- Desprendimiento coroideo.

- Síndrome de efusión uveal.
- Otros:

Hemorragia vítrea

Compresión del globo ocular por una masa orbitaria.

**Pronóstico:**

---

En el melanoma de coroides la probabilidad de conservar el ojo es inversamente proporcional al diámetro tumoral basal, altura tumoral, extensión hacia el cuerpo ciliar, iris, ángulo, proximidad al nervio óptico, invasión retiniana y extensión extraorbitaria. Estos factores también pueden influir en la preservación de la visión, la cual también está relacionada con la distancia del tumor a la fóvea.

Cerca del 50% de los pacientes acabarán desarrollando metástasis. Los factores predictivos de enfermedad a distancia son: tumores con grandes diámetros basales, afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular. Los hallazgos patológicos que se asocian con un aumento de la mortalidad son: presencia de células epiteloides, patrones de matriz extravascular como el PAS positivo (ácido periódico de Schiff), aumento de la densidad microvascular, infiltración linfocítica y macrofágica y tasa de mitosis. Existen hallazgos citogenéticos que disminuyen la supervivencia a 5 años en el melanoma de coroides del 95% al 50% y son la pérdida del cromosoma 3 y la polisemia del cromosoma 8. A la luz de estos datos se puede decir que esencialmente hay dos tipos de melanomas de coroides: una variedad de bajo grado que se caracteriza por tener células fusiformes, bajo índice mitótico, ausencia de monosomía 3, polisomía 8 y presencia del isocromosoma 6p y otra variedad con células fusiformes con alto índice mitótico, presencia de monosomía 3, trisomía 8 o isocromosomía 8q.

**Tratamiento:**

---

El manejo óptimo del melanoma de coroides es controvertido, aunque publicaciones recientes procedentes del estudio COMS aporta algunas respuestas.

La enucleación ha sido el tratamiento estándar hasta que un reciente estudio randomizado promovido por el grupo COMS demostró que el tratamiento primario con radioterapia no disminuía la supervivencia.<sup>48</sup>

El tratamiento del melanoma incluye diferentes opciones terapéuticas. El empleo de unas o de otras varía de diversos factores: la localización del tumor, su tamaño, su patrón de crecimiento, estado de actividad y preferencia del paciente.

Las opciones terapéuticas incluyen observación, fotocoagulación, radioterapia externa, braquiterapia, resección local, enucleación y exenteración orbitaria. En los casos de enfermedad diseminada la terapia local es ineficaz y solo se justificaría para tratamiento de un ojo doloroso que no respondiera a tratamiento médico y podría ser útil la terapia sistémica (quimioterapia)

**Observación:**

Está indicada en los casos de tumores pequeños (< 3 mm de grosor y 10 mm de diámetro) y medianos en estado durmiente, melanomas pequeños de crecimiento lento y pacientes con ojo único cuyo tumor sea también de crecimiento lento. En estas situaciones se deben practicar exámenes cada 3 meses que deben incluir, examen de fondo de ojo y ecografía. En caso de no

hallarse cambios en las exploraciones sucesivas los exámenes podrán demorarse cada 6 meses. La principal complicación de esta opción es la activación del tumor y su crecimiento. La supervivencia de los pacientes que tenían tumores pequeños seguidos mediante observación y que después requirieron alguna intervención terapéutica por reactivación del mismo no es peor que la de los pacientes que se trataron desde el inicio. En un estudio retrospectivo de 1.329 melanomas de coroides pequeños Shields y col. encontraron que el crecimiento del melanoma suponía un riesgo relativo de metástasis de 3,2. También encontraron que hasta un 18% de lesiones habían crecido en una mediana de 25 meses, y un 3% habían metastatizado en una mediana de 51 meses. Esto indica que la observación de melanoma de coroides pequeños es arriesgada, dado que el crecimiento puede disminuir la supervivencia. Sin embargo se estima que un melanoma pequeño puede tardar 7 años en convertirse en un melanoma grande y 4 años más en dar metástasis. Shields encontró que un aumento del grosor en más de 1 mm, la proximidad al nervio óptico (melanoma tocando al nervio), síntomas visuales, presencia de pigmento naranja y liquido subretiniano eran factores pronostico de futuro crecimiento. El riesgo era de un 4% si no había ninguno de estos factores y más del 50% si se encontraban más de tres.<sup>49, 50, 51, 52, 53, 54</sup>

### **Fotocoagulación:**

Se utilizó por primera vez en 1952. Se emplea para ello el láser de argón y el de xenón<sup>55, 56</sup>.

Está indicado en los tumores de pequeño tamaño activos, situados a más de 3

mm de la foveola y que no rodeen los márgenes del disco.

Melanomas que afecten a una pequeña zona del margen papilar.

Melanomas de tamaño medio localizados a más de 3mm de la foveola sin afectación papilar, en los tumores residuales a la práctica de otras técnicas y previa a la resección local. Es el tratamiento de elección en las lesiones extrafoveolares que causan desprendimiento seroso macular.

Como tratamiento complementario en recurrencias o residuales en los que se ha realizado resección local o radioterapia<sup>57</sup>.

Actualmente las indicaciones de la fotocoagulación han ido desapareciendo porque esta técnica ha sido superada por la termoterapia transpupilar, que aporta una menor morbilidad<sup>58, 59</sup>.

#### **Resección transeccleral:**

La resección local ha sido ampliamente abandonada en favor de otras alternativas terapéuticas más ventajosas. La resección local de un melanoma uveal posterior ofrecía varias ventajas teóricas sobre la enucleación y la radioterapia. En contraste con la enucleación, estaba diseñada para preservar la visión y mantener un ojo estéticamente normal. En contraste con la radioterapia, tenía menos complicaciones a largo plazo si la cirugía tiene éxito.

En 1986 Foulds y Damato recomendaban resección local para tumores de 10 a 15 mm de diámetro después de encontrar que la mayoría de las recidivas locales de su serie se encontraban en tumores de 15 o más mm. Encontraron que tenía una tasa de desprendimiento de retina del 19% como resultado de la cirugía. Por otro lado el 81,1% de esta serie mostraba invasión escleral con lo

cual era muy probable que existieran células melanóticas viables en el momento de la cirugía con lo cual se proponía braquiterapia adyuvante para irradiar las células restantes.<sup>60</sup>

### **Termoterapia:**

Se han utilizado muchos métodos para intentar aumentar la temperatura tisular con la intención de potenciar el efecto de las radiaciones ionizantes. La adición de calor podría permitir la reducción de la dosis de radiación necesaria un 50% o más, disminuyendo así mismo la incidencia de complicaciones. Para ello se han utilizado diversos métodos. Finger y col. usaron un sistema de microondas en un ensayo clínico con 18 pacientes. También se han utilizado láseres para fotocoagular el tumor a una temperatura superior a 60° C.

La termoterapia transpupilar usa un láser para depositar una radiación a través de la pupila dilatada e inducir la necrosis celular. Las ventajas incluyen necrosis inmediata con regresión clínica evidente, precisión de tratamiento y fácil realización, necesitando sólo anestesia local. Sin embargo deja también un mayor defecto de visión de toda el área tratada, sobre todo si ésta se encuentra próxima al disco óptico. Este tratamiento no se puede realizar si la pupila no puede ser dilatada, si el tumor está muy periférico que impida delimitar los bordes, si hay una opacidad del cristalino que impida ver correctamente la lesión o si hay más de 3 mm de líquido subretiniano.

Los resultados son prometedores. Shields y col encontraron una reducción de un 27% a los 1,7 meses en melanomas pigmentados y de un 15% en melanomas no pigmentados.

Cajigal-Morales y col. en un estudio realizado en 21 pacientes con una mediana de seguimiento de 23.13 meses reportaron que el 50% de los tumores revisados remitían.<sup>61</sup>

Sin embargo esto no concuerda con los resultados a largo plazo donde la tasa de control local y hallazgos visuales son mejores con otros tratamientos conservadores.

De momento la termoterapia transpupilar continúa estando bajo investigación como técnica de tratamiento conservador.<sup>62, 63</sup>

### **Enucleación:**

Ha sido el tratamiento estándar hasta los años 70 y sigue siendo el tratamiento de elección en los melanomas de gran tamaño, en los que se ha descartado un tratamiento conservador, por preferencia del paciente y en aquellos que debutan con complicaciones. Está indicada en melanomas de cuerpo ciliar o coroideo grande que provocan disminución de agudeza visual o glaucoma severo, tumores que producen un desprendimiento de retina severo o total, tumores de cualquier tamaño que en su crecimiento invaden nervio óptico, fracaso de otras alternativas terapéuticas y deseo del paciente previo consentimiento informado. La enucleación se denomina primaria cuando es considerada como la única maniobra local curativa y secundaria cuando se realiza como rescate, bien por recidiva o por complicaciones de otros tratamientos<sup>64, 65, 66</sup>. La serie más reciente la aporta Gambrelle y cols que han publicado un estudio retrospectivo con una serie de 40 pacientes incluidos desde 1991 hasta el 2002 con un seguimiento de 12 años encontrando una

supervivencia del 31.45 % a 5 años. Como factores pronósticos reportados en el análisis multivariante se describen el espesor tumoral mayor de 12 mm ( $p < 0.03$ ), la afectación del iris por el tumor ( $p < 0.018$ ) y la presencia de células epiteloides ( $p < 0.02$ ). Los pobres resultados encontrados se deben a la propia selección de pacientes de peor pronóstico en los que se indica enucleación<sup>67</sup>.

Fotografía 5

**Fotografía 5. Melanoma de coroides avanzado con extensión transescleral**



### **Exenteración:**

Consiste en la exéresis quirúrgica de todo el contenido orbitario, incluido el periostio de las paredes orbitarias. Está indicada en los melanomas extraorbitarios y en las recurrencias de melanomas orbitarios sin evidencia de enfermedad a distancia. La extensión extraescleral se asocia con muy mal pronóstico. Con la mejoría de las técnicas diagnósticas y el diagnóstico precoz del melanoma uveal, es raro que los pacientes tengan inicialmente una afectación extraocular extensa. El paciente afectado suele presentar proptosis de un ojo ciego o desplazamiento anterior progresivo del implante de enucleación meses o años después de la enucleación por un melanoma de

coroides.

Existe una controversia continua en cuanto al valor de la enucleación modificada y la exenteración en el manejo de la extensión extraocular de los melanomas uveales posteriores. Muchos oftalmólogos consideran la exenteración un procedimiento mutilante y se resisten a utilizarla en los casos de grados pequeños de extensión extraescleral.

Algunos estudios han demostrado que normalmente la extensión extraescleral se produce a través de canales emisarios en áreas donde la esclera es de grosor normal sin apreciarse un adelgazamiento de la esclera adyacente. Debido a esto, recientemente existe un interés por otras posibles alternativas en el manejo de pacientes que tienen melanomas uveales con extensión extraocular. Este manejo depende del grado de extensión extraocular y de cuándo y cómo sea detectada la afectación extraescleral. Si se detecta clínicamente una extensión extraocular anterior se recomienda una enucleación modificada con la extirpación simultánea de la conjuntiva y la cápsula de Tenon, localizadas sobre la pigmentación. Sin embargo, si el melanoma intraocular está en el rango de tamaño y localización como para tratarlo con placa radiactiva, Shields y cols, recomiendan la placa a pesar de la presencia de una extensión extraocular. Hoy en día se piensa que puede utilizarse con seguridad una placa radiactiva en casos de extensión extraescleral cuando se trate de un ojo con visión útil y la extensión extraescleral no tenga una altura superior a 2 mm. Esta técnica se está utilizando debido a que se sabe que en estos casos existe una mortalidad alta cuando se manejan mediante enucleación o exenteración.

En resumen, el empleo de la exenteración es controvertido ya que no está demostrado que aumente la expectativa de vida del paciente. Las complicaciones derivadas del tratamiento incluye el sangrado, que puede llegar a requerir transfusión, la fractura del etmoides y la infección<sup>68</sup>.

Existen técnicas con preservación del párpado, con buen resultado estético y con ventajas añadidas respecto a la rapidez de curación de la herida quirúrgica y colocación de prótesis.

### **Radioterapia:**

#### ***Radiobiología.***

El efecto de las radiaciones ionizantes ya sean emisores gamma, beta o partículas pesadas es provocar la ruptura de la cadena de ADN, de manera que se produce una alteración en la lectura del código genético y la producción de proteínas. Este daño puede alterar la función de la célula o bien provocar su muerte. La radiosensibilidad de los distintos tipos celulares va a depender del momento de su ciclo mitótico y de la capacidad de reparación del ADN dañado. Los tejidos de crecimiento rápido como el hematopoyético y el intestinal son los más sensibles a la radiación. Por el contrario, aquellos tejidos con capacidad reproductiva escasa o nula como el tejido nervioso y los fotorreceptores de la retina son muy poco sensibles. A pesar de esto, los tejidos menos sensibles dependen de las células endoteliales para su aporte nutricional y estas son relativamente sensibles a la radiación. Dentro del grupo de tumores poco sensibles a la radiación se encuentra el melanoma de coroides<sup>69, 70</sup>.

La unidad de dosis de radiación absorbida es el Gray (Gy), que equivale a 1 Julio/ kilogramo. En braquiterapia esta dosis es depositada en el tejido de una forma continua y precalculada, sin embargo en el caso de las partículas cargadas esta dosis se administra en varias fracciones. La dosis total administrada se mide en Gy-Cobalto equivalente (CGE), cuya eficacia radiobiológica es aproximadamente de 1.1 en el caso de los protones y de 1.3 para el helio. En braquiterapia la dosis depositada en un punto dado es inversamente proporcional a la profundidad o a la distancia desde la placa radiactiva por lo tanto la esclera y la base tumoral muchas veces reciben la dosis prescrita al ápex del tumor.

La diferencia ápex-base aumenta con la altura del tumor. Por el contrario las partículas cargadas depositan aproximadamente la misma dosis en el ápex que en la base. La dosis mínima al ápex del tumor necesaria para lograr el control tumoral aun no está bien establecida. Hay series que hablan de dosis en torno a los 100 Gy. En el estudio COMS se vio que dosis bajas en el ápex se asociaban a mayor probabilidad de fallo local. Tan importante como la dosis administrada es la tasa de dosis. La hélice de ADN consta de dos cadenas que pueden ser dañadas por las radiaciones ionizantes. Si las dos cadenas son inactivadas por un “disparo” único la molécula queda directamente inactivada. Si solo una de ellas se rompe el daño provocado dependerá de la capacidad de reparación de ese daño subletal, antes de que un segundo disparo la vuelva a dañar. Aquí es donde la frecuencia de los impactos juega un papel importante. La combinación de disparo único y daño subletal al tejido se puede calcular mediante el modelo lineal cuadrático. La tasa de dosis a la cual se puede

observar el efecto tasa de dosis está entre 10-1000 cGy/h. Tasas de dosis mayores no son más eficaces biológicamente y tasas de dosis más bajas hacen que la molécula pueda ser capaz de reparar el daño subletal, debiendo recibir más dosis para conseguir el mismo efecto<sup>71, 72</sup>.

En teoría tratamientos administrados a mayor tasa de dosis deberían ser más efectivos para destruir completamente el tumor y mejorar el control local. Sin embargo los tejidos normales del ojo son sensibles a la tasa de dosis y por lo tanto a la aparición de toxicidad. La tasa de dosis optima en braquiterapia no ha sido todavía bien establecida aunque se recomiendan tasas entre 60 y 105 cGy/h al ápex del tumor. Una tasa de dosis apical de menos de 70 cGy/h se ha asociado a un incremento de hasta 8 veces la probabilidad de recurrencia local<sup>73, 74</sup>.

### ***Braquiterapia:***

La enucleación ha sido el tratamiento estándar hasta los años 80, cuando la radioterapia apareció como alternativa, siendo al menos igualmente efectiva en control local y preservación de la visión. La braquiterapia ha supuesto un gran avance en este campo. La indicación de un tratamiento u otro depende del tamaño tumoral, estando indicado la braquiterapia en aquellos tumores de pequeño o mediano tamaño y que pueden ser susceptibles de conservar el globo ocular. La radioterapia está indicada en tumores pequeños con signos de crecimiento, tumores medianos de cuerpo ciliar y coroides sin afectación de nervio óptico en los que se puede preservar la visión y pacientes con tumor grande y ojo único. Ya en los años 30 se utilizó Radón (Rn222) para el

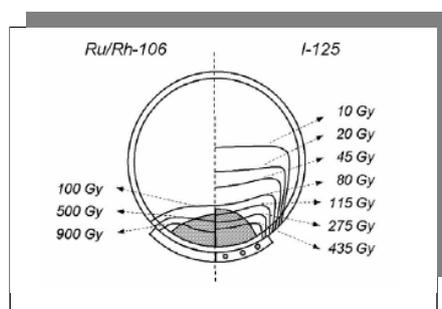
tratamiento de melanomas uveales. En 1929 Moore trató un sarcoma de coroides implantado semillas de radón en el tejido tumoral<sup>75</sup>. En la era de los 60, se popularizó la braquiterapia con placas de cobalto (Co60) con resultados equiparables a los obtenidos mediante enucleación<sup>76, 77</sup>. Con esta técnica se observó un deterioro importante de la visión. Actualmente la braquiterapia se aplica mediante el empleo de placas epiesclerales. Estas se aplican directamente sobre el globo ocular bajo la conjuntiva. Se realiza bajo anestesia retrobulbar. Es de gran importancia el empleo de la ultrasonografía para determinar la localización del tumor, su tamaño y por lo tanto para la realización de una adecuada dosimetría. Actualmente los materiales más empleados son el Yodo (I-125) y el Rutenio (Ru-106). Con estos materiales se obtiene resultados similares a los obtenidos con la enucleación y preserva mejor la agudeza visual que el Cobalto. Este último se reserva para tumores de tamaño grande. Se emplean dosis de 85 Gy en el ápex del tumor<sup>78</sup>. Se considera el I-125 como el isótopo estándar debido a su baja energía media de 0.039 MeV, a su fácil blindaje (0.01 cm de plomo reduce la exposición al 10%) y a la disponibilidad comercial de fuentes bien empaquetadas, calibradas y con control de la calidad. El cobalto-60 cayó en desuso debido a que su alta energía (de 1.77 a 1.33 MeV) hacía imposible blindar los tejidos sanos adyacentes (4.6 cm de plomo reducen la exposición al 10%)<sup>79</sup>. El paladio-103 aporta mayor reducción de dosis, mejorando la radioprotección del personal respecto al I-125<sup>80, 81</sup>. El Ir-192 es un emisor gamma como el I-125, también con buena disponibilidad comercial. La energía media del I-192 de 0.38 MeV es relativamente baja, sin embargo es 10 veces mayor que la del I-125 y requiere

1.2 cm de plomo para reducir la exposición al 10%, lo que impide proteger los tejidos orbitarios (glándula lagrimal) y multiplica la exposición del cirujano<sup>82</sup>. Con el rutenio-106 que, a diferencia de los demás es emisor beta, y cuya energía media es de 3.54 MeV, el espesor de los tumores tratables está limitado a menos de 5 mm, lo que no permite utilizarlo en gran parte de los casos indicados para braquiterapia, sin embargo es fácil de blindar (0.07 cm de plomo reduce la exposición al 10%)<sup>83, 84, 85, 86</sup>. Tabla 5.

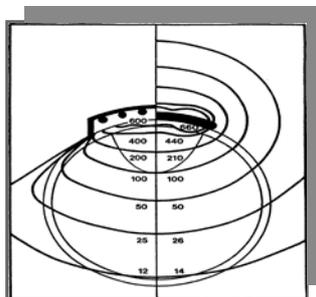
**Tabla 5. Radionúclidos empleados en braquiterapia**

Radionúclido	Símbolo	Tipo	Energía	Vida media	Introducido	Altura máxima
Cobalto	Co-60	Gamma/beta	MeV/320Kev	5.2 años	1948	
Ruthenio	Ru-106	Beta	293 KeV	373 días	1964	5 mm
Yodo	I-125	Gamma	27-35 KeV	60 días	1975	
Estroncio	Sr-90	Beta	546 KeV	29 años	1983	5 mm
Iridio	Ir-192	Gamma/Beta	KeV/370 KeV	74 días	1983	
Paladio	Pd-102	Gamma	21 KeV	17 días	1986	

**Figura 5. Distribución de dosis: Placa de rutenio-106 vs I-125**



**Figura 6. Distribución de dosis: Placa de I-125 vs Co-60**



Para la planificación del tratamiento con braquiterapia con I-125, según las recomendaciones de la ABS (American Brachytherapy Society) es necesario una correcta medida de los diámetros tumorales, así como de su situación y distancia a la fóvea, disco óptico.

**Los criterios de selección son:**

Pacientes con diagnóstico clínico de melanoma de coroides (no es necesario una confirmación histológica). Aquellos melanomas de pequeño tamaño pueden ser candidatos si se constata su crecimiento.

Melanomas de tamaño mediano.

Melanomas de tamaño grande. Pueden ser tratados informando previamente a los pacientes de que el resultado en cuanto a control local y pérdida visual pueden ser peores.

Los melanomas que se encuentran en localización peripapilar también van a tener un resultado funcional peor y un menor control local, por lo que es necesario informar debidamente a los pacientes.

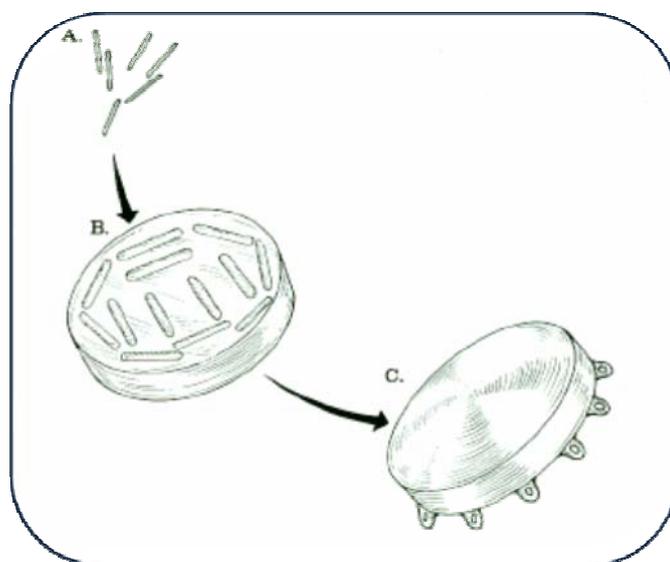
Los pacientes con extensión extraescleral y los que afectan a más de la mitad

del cuerpo ciliar no son candidatos a braquiterapia.

**Construcción de la placa:**

El diseño de la placa oftálmica tipo COMS consta de un aplicador de 5 mm de espesor de aleación de oro (77%), plata (14%), cobre (8%) y paladio (1%) que posee un borde colimador de forma cilíndrica. En el interior cóncavo de la placa se sitúa un contenedor plástico (silastic). Las semillas de I-125 (A) se encuentran incorporadas en la capa interna de plástico, en cuyos pocillos son insertadas (B). Existe 1 mm de plástico entre la superficie de las semillas y la superficie de la esclera. En su parte externa presenta una serie de indentaciones que sirven para poder ser insertada en la esclera (C). Figura 7

**Figura 7. Partes de una placa oftálmica tipo COMS**



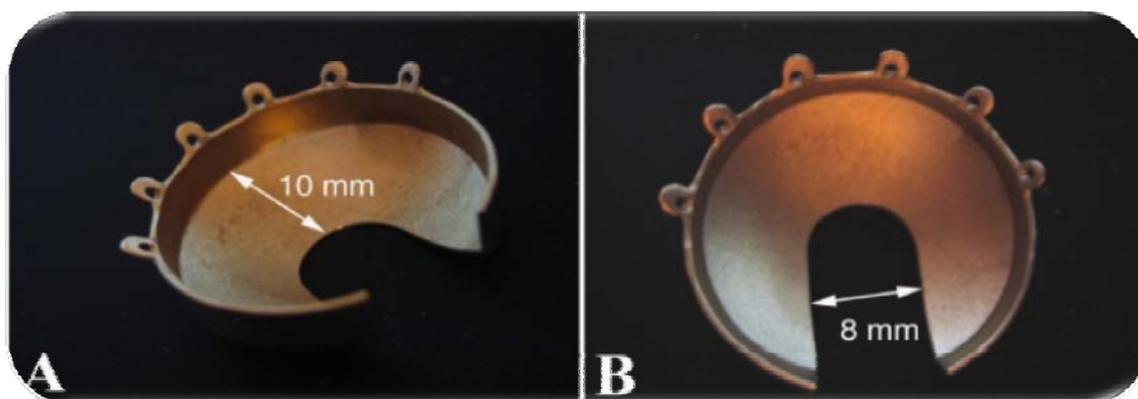
La actividad y el número de semillas se eligen de manera que la dosimetría cumpla una serie de requisitos:

Para tumores con altura en el ápex mayor o igual a 5 mm la dosis prescrita se calcula tomando la altura del ápex tumoral. Para tumores entre 3-5 mm de

altura el punto de prescripción está situado a 5 mm de la superficie de la esclera. La isodosis de los 85 Gy debe pasar por el punto de prescripción y envolver totalmente al tumor. La tasa de dosis óptima debe estar entre 0.60-1.05 Gy/h<sup>87, 88</sup>. Estudios sobre tasa de dosis por debajo de 0.45 Gy/h han demostrado un menor control local<sup>89</sup>.

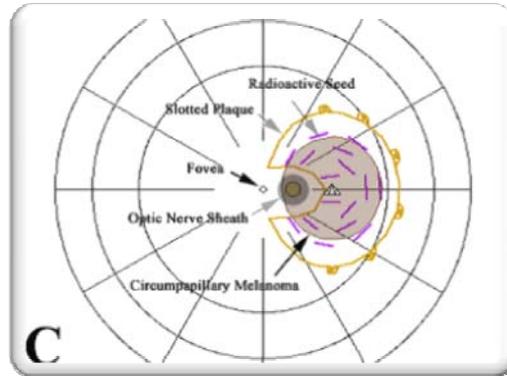
El margen requerido alrededor del tumor es desconocido y depende del tipo de placa. Las placas COMS abarcan el tumor con 2-3 mm de margen en todos los sentidos para asegurar una adecuada cobertura de la enfermedad microscópica y en caso de incertidumbres y desplazamiento de la placa<sup>90, 91</sup>. La excepción ocurre cuando se trata de tumores a menos de 2 mm del nervio óptico. En estos casos se pueden utilizar placas diseñadas de manera que evitan el nervio óptico.

**Figura 8: Placa oftálmica especialmente diseñada para el tratamiento de tumores yuxtapapilares.**



Para calcular la dosis en los órganos sanos es necesario que el oftalmólogo las sitúe en un diagrama con respecto a la posición de la placa.

**Figura 9: Esquema de la colocación de la placa oftálmica adaptada para tumores próximos al nervio óptico y su relación con el resto de estructuras.**



***Los puntos de cálculo de interés son:***

Esclera: La necrosis de la esclera es un factor limitante. Se debe calcular en un punto del eje central de la placa, a 1 mm desde la superficie de la misma. Este punto generalmente coincide con la cara interna de la esclera, cerca del centro del tumor.

Macula y nervio óptico calculado en su punto central. Se cree que la maculopatía por radiación es rara en torno a los 50 Gy pero muy probable en torno a los 100-150 Gy.

Retina: calculada a 22 mm desde la superficie de la esclera, en el lado opuesto al tumor.

Cristalino: calculado en el centro. Es un órgano muy radiosensible. Las cataratas afectan sobre todo a tumores del polo anterior.

**Calculo de dosis:**

La AAPM (American Association of Physicists in Medicine) constituyó un grupo de trabajo, el Task- Group- 43, que revisando las publicaciones de dosimetría intersticial más recientes, elaboró un protocolo de dosimetría. Este protocolo incluye un nuevo formalismo y un conjunto de valores para los parámetros dosimétricos. Estos parámetros han sido calculados por métodos Monte Carlo y verificados mediante TLD (dosímetros de termoluminiscencia). El formalismo supone una fuente de simetría cilíndrica, sobre la que se define un sistema de coordenadas polares con origen en el centro de la fuente y origen de ángulos e el eje longitudinal de ésta. En él se establece que la tasa de dosis absorbida se debe expresar:

$$D(r, \theta) = S_k \Lambda * G(r, \theta) / G(r, \theta_0) * g(r) * F(r, \theta)$$

Donde:

“r” es la distancia radial al eje de la fuente.

“θ” es el ángulo polar.

“S<sub>k</sub>” es la tasa de Kerma en aire “strength”.

“Λ” es la constante de dosis.

G(r,θ) es el factor geométrico que tiene en cuenta la distribución del material radiactivo.

F(r,θ) es la función de anisotropía que tiene en cuenta la dependencia angular de la absorción y dispersión de fotones.

$g(r)$  es la función radial que incluye la dependencia radial de la absorción y dispersión de los fotones.

Posteriormente se produjeron dos cambios en la dosimetría del I-125 que fueron la actualización de los nuevos parámetros dosimétricos del TG-43 y el nuevo patrón de referencia del NIST (National Institute of Standards and Technology). Ambos requirieron cambios en la constante de tasa de dosis que pueden requerir cambios en la prescripción. De no realizarse estos cambios pueden cometerse errores de hasta un 10%.

Al inicio del estudio COMS se desconocía el impacto que factores como la atenuación de la placa de oro y otros tendrían sobre el cálculo de la dosis. Por este motivo y con la intención de homogeneizar la forma de prescribir y reportar la dosis se ignoraron estas variables. La dosis inicial prescrita fue de 100 Gy. En 1996 fue modificada a 85 Gy cuando se aplicaron los procedimientos de la AAPM del TG-43. El seguimiento de los pacientes del estudio COMS evidenció que aunque no había diferencias en cuanto a supervivencia y las diferencias en las estructuras sanas eran mínimas, si había diferencia en relación a la agudeza visual. Este hallazgo motivó que Krintz y cols se plantearan un reanálisis de la dosimetría de los pacientes de brazo de radioterapia del estudio COMS de tumores de tamaño mediano. La dosis inicial al tumor y estructuras críticas en el estudio COMS fue calculada asumiendo la fuente puntual, sin anisotropía ni atenuación debida a la placa de oro o al silastic. Para llevar a cabo el reanálisis se utilizó el sistema de planificación de BEBIG (GmbH, Berlin, Germany). La exactitud de este sistema de planificación fue verificada usando película radiocrómica, diodos y dosímetros de termoluminiscencia. El

sistema de planificación incorporaba la última versión que incluía la aproximación lineal de la fuente, anisotropía, atenuación por el silastic y atenuación por la placa de oro. No se tuvo en cuenta la forma curva del silastic aunque si los desplazamientos rotacionales de la placa para determinar la dosis en las estructuras de interés. Todos estos cálculos fueron realizados dividiendo los pacientes en función del tamaño de placa usado (12, 14, 16, 18, and 20 mm) y posteriormente según el modelo de semilla utilizado (modelo Amersham 6711 vs modelo Amersham 6702). Como puntos de interés se utilizaron la dosis en mácula, disco óptico, cristalino y ápex del tumor. Se vio que la diferencia en la dosimetría debida a la atenuación por el silastic era de un 10% menos y la debida a la rotación de la placa variaba entre un 5-20% dependiendo del tamaño de la placa utilizada. En la mayoría de los casos las dosis recalculadas mostraban ser menores que las que inicialmente se calcularon en el estudio COMS y la magnitud de esa variación aumentaba con la dosis. Estructuras críticas como macula o nervio óptico recibían mayor dosis por encontrarse más cerca del centro de la placa.

Las diferencias eran mayores que para las estructuras más alejadas, probablemente debido a que el efecto de la anisotropía, silastic, atenuación por el oro y la rotación eran mayores en los puntos cercanos al tumor.

Si retomamos el estudio COMS vemos que el cálculo de la dosis se realizó según la siguiente expresión:

$$D(r) = \left[ S_K \cdot \Delta \cdot r_0^2 / r^2 \right] \cdot g(r)$$

Donde:

$S_k$  : Es la tasa de Kerma en aire “*strength*” (tasa de kerma en aire multiplicada por el cuadrado de la distancia de calibración)

$\Lambda$ : es la constante de tasa de dosis en  $\text{cGy h}^{-1} \text{U}^{-1}$  Según la fuente utilizada:

$$\Lambda \text{ (modelo de semillas de I-125 6711)} = 0.88 \text{ cGy h}^{-1} \text{U}^{-1}.$$

$$\Lambda \text{ (modelo de semillas de I-125 6702)} = 0.93 \text{ cGy h}^{-1} \text{U}^{-1}.$$

La constante de tasa de dosis  $\Lambda$  se define para cada fuente en concreto, por tanto, incluye los efectos de geometría, distribución espacial del radionúclido, encapsulado, autoabsorción y efecto del agua que rodea a la fuente.

$g(r)$ : es la función radial de la dosis.

$R_0$ : 1 cm (distancia de referencia).

$R$ : es la distancia desde el centro de la fuente en cm.

Como ya hemos visto el TG-43, ya comentado, que consiguió una dosimetría más compleja y precisa. Actualmente estos datos están disponibles y son ampliamente aceptados, de manera que los planificadores ya contienen estos factores de corrección. Las dosimetrías resultantes de tener en cuenta estos datos han evidenciado importantes cambios. Con respecto a la dosimetría inicialmente aceptada por el grupo COMS se han visto sobreestimaciones de dosis de hasta un 30%, dependiendo del tamaño de la placa usada y la localización de las estructuras críticas con respecto al centro del tumor<sup>92, 93</sup>.

En el 2005 la investigación llevada a cabo por la Universidad de California por M. A. Astrahan<sup>94</sup> permitió el estudio de los datos procedentes del factor de geometría ( $G(r, \theta)$ ) y la función de anisotropía ( $F(r, \theta)$ ). Partiendo del TG-43 resultó la función siguiente:

$$D(r, \theta) = S_k * \Delta * g(r) * [G(r, 0)/G(r_0, 0)] * F(r, 0)$$

Posteriormente se añadió el factor T que tiene en cuenta la dispersión generada por el oro, además de la radiación primaria generada por 1 mm de silastic alrededor de la fuente:

$$D(r, \theta, T) = D(r, \theta)_{TG-43} * T$$

El valor de T=0.9 se halló a partir de las medidas realizadas por Chiu-Tsao y cols que ha reportado aproximadamente un 10% de reducción a 1 cm en el eje central de una placa COMS de 20 mm<sup>95</sup>. Este factor T es específico de las placas COMS, ya que se debe a la suma del efecto producido por el silastic y oro.

Un nuevo factor A (R) propuesto por Zerda fue añadido derivado de tener en cuenta la interfase de aire entre el silastic y el ojo<sup>96</sup>. Este factor que tenía en cuenta la producía una reducción de la dosis de un 10% a 1 cm y de un 15% a 2 cm del eje central de la fuente.

$$A(R) = 0.85 + (0.1 * R)$$

Donde r, es la distancia de la interfase aire-ojo.

La atenuación del silastic en relación con el agua se define mediante la

fórmula:

$$t(d, u) = e^{-\mu \cdot d} / e^{-\mu(\text{agua}) \cdot d}$$

Finalmente la tasa de dosis en un punto “P” es calculada usando el formalismo básico del TG-43 y modificado por los factores  $T(r)$ ,  $t(d, \mu)$  y  $A(r)$ .

$$D(r, \theta, d, \mu) = D(r, \theta) * T(r) * t(d, \mu) * A(R)$$

De la contribución de estos factores se llegó al cálculo de una dosimetría que variaba hasta en un 50%, según el tamaño de la placa y el número de semillas empleadas, con respecto a la calculada en el estudio COMS.

En la figura C se pueden las curvas de isodosis resultantes de una dosimetría realizada según el método del estudio COMS (A), utilizando el planificador de placas oftálmicas incorporando variables  $D(r, \theta, T)$  (B) y mejorando la planificación con las variables  $D(r, \theta, d, \mu)$  (C).

Figura 10. Interacción de la semilla de I-125 con la placa de oro y el contenedor de silastic

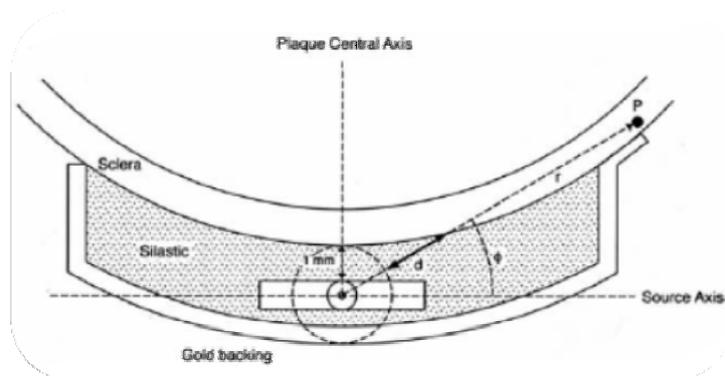
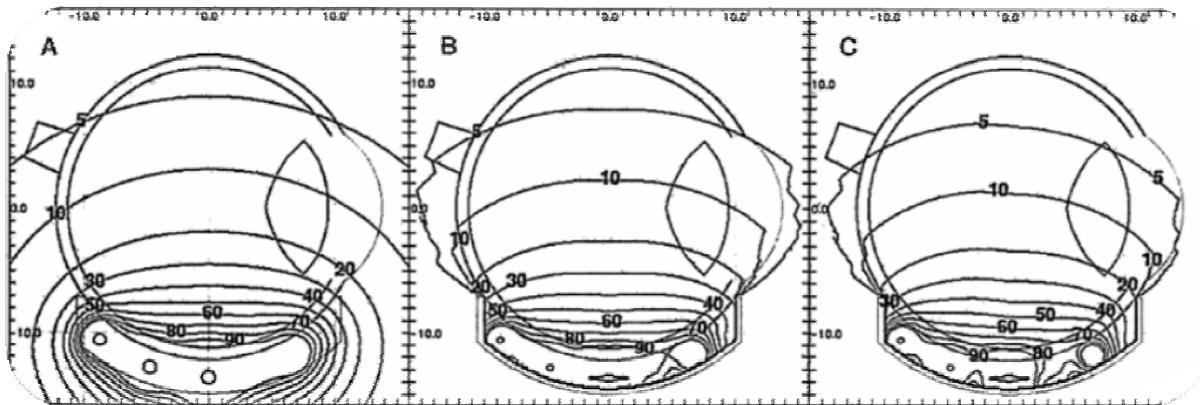
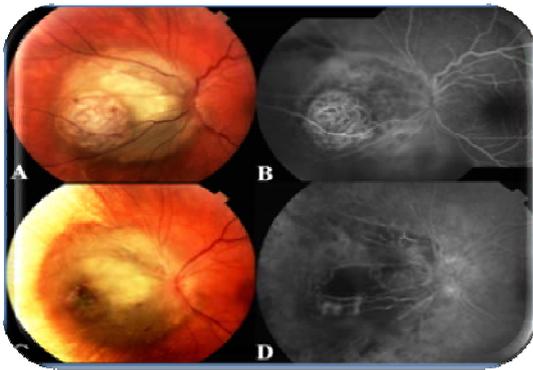
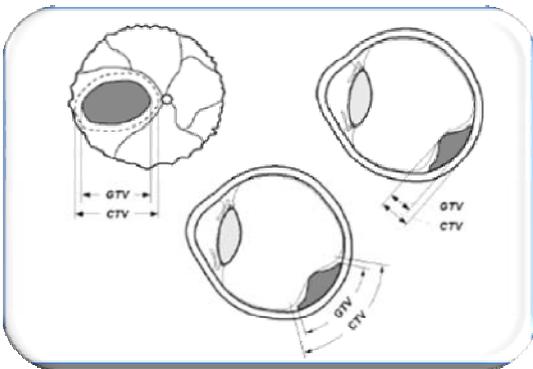


Figura 11. Distintas dosimetrías utilizando el método del estudio COMS, el método de planificación original y el método mejorado del estudio de Astrahan

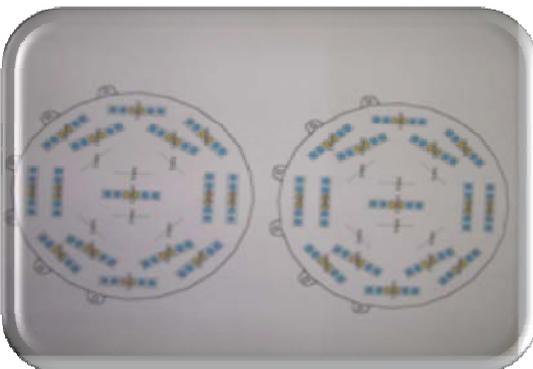




**Fotografía 6:** Imagen de un melanoma de coroides por angiografía fluoresceínica antes del tratamiento (A y B) y después del tratamiento con braquiterapia.



**Figura 12.** Determinación del GTV y del CTV en el tratamiento del melanoma de coroides con placas epiesclerales.



**Figura 13:** Distribución de las semillas en una placa oftálmica.

***Radioterapia estereotáctica:***

Existen diferentes técnicas de radioterapia que se han aplicado con éxito al tratamiento del melanoma de coroides. La radioterapia estereotáctica es una técnica muy precisa de radioterapia externa que permite el tratamiento de tumores que se encuentran muy cercanos a estructuras sensibles, difícilmente evitables con las técnicas convencionales y que, a diferencia de la braquiterapia, no es una técnica invasiva.

K. Emara y col en un estudio retrospectivo publicado en el 2004 reporta sus resultados utilizando radioterapia estereotáctica en una serie de 28 pacientes con melanoma de coroides en situación yuxtapapilar, utilizando campos circulares entre 10-20 mm para prescribir 70 Gy a la curva del 95%, en un tratamiento que consistió en 5 fracciones durante 10 días. Con una mediana de 18.5 meses obtuvo un control local del 96%. Las complicaciones que observó fueron fundamentalmente cataratas en el 29% de los pacientes y retinopatía en el 30%<sup>97</sup>.

K. Muller realizó un estudio prospectivo no randomizado de 38 pacientes tratados con radioterapia fraccionada estereotáctica por melanoma de coroides y cuerpo ciliar con tamaños inferiores a 16 mm de diámetro y 12 mm de grosor. El plan de tratamiento consistía en 50 Gy en 5 días consecutivos, de lunes a viernes. Con una mediana de seguimiento de 2 años encontró un control local del 100% y una supervivencia global del 67%. Los efectos secundarios fueron moderados y la mayoría de ellos reversibles, siendo enucleado solo un ojo por sospecha de crecimiento tumoral, no encontrando células tumorales en el estudio histológico y si una inflamación masiva. Otros efectos secundarios encontrados fueron retinopatía y neuropatía óptica<sup>98</sup>.

***Otras modalidades de tratamiento con radioterapia: Protones:***

El uso de protones para el tratamiento del melanoma de coroides es una alternativa reciente, aunque es una técnica cara, que requiere un proceso laborioso y con posibilidad de efectos secundarios a estructuras extraoculares como el párpado, glándula y conducto lagrimal, usado selectivamente tiene importantes ventajas<sup>99</sup>. Esta técnica permite el tratamiento de tumores de mayor tamaño y en localizaciones que contraindicarían la braquiterapia (tumores yuxtapapilares, de cuerpo ciliar o con extensión extraescleral limitada) y evita la manipulación de material radiactivo por parte del cirujano<sup>100</sup>.

Las partículas cargadas pueden tratar pequeños volúmenes con mínimas dosis a tejidos adyacentes. La adaptación de esta técnica requiere del desarrollo de un sofisticado mapeo del tumor usando la colocación quirúrgica de anillos de tántalo, aparatos de inmovilización que controlen el movimiento de la cabeza, el ángulo y un programa de planificación computerizado. Figura 14 y fotografía 7.

Un sistema parecido utilizan en el “Lawerence Berkeley Laboratory”. La eficacia biológica relativa del helio es ligeramente mayor que la de los protones, por lo que hay que hacer ajustes de dosis. El planificador usado muestra un dibujo del ojo del paciente con las estructuras a riesgo, la localización del tumor y la localización de los anillos de tántalo.

La mayoría de los tumores muestran signos de regresión pasados los primeros 6 meses, al igual que con el tratamiento con placas de I<sup>125</sup>, en pocos tumores se consigue la reducción a una cicatriz plana. Las partículas cargadas, consiguen la

destrucción del tumor por muerte directa de las células tumorales y por alteración de su entramado vascular.

La agudeza visual tras el tratamiento dependerá de la agudeza visual previa, el tamaño del tumor y su localización, aproximadamente un tercio de los pacientes tratados mantienen una visión de 20/40 o mejor a los cinco años de haber recibido el tratamiento<sup>101</sup>. Las complicaciones más frecuentes son: síntomas de ojo seco, catarata, retinopatía y neuropatía por radiación, hemovítreo y glaucoma neovascular.

La supervivencia, a los 5 años del tratamiento, varía entre el 70,3% y el 85% según las distintas publicaciones, y es similar a la observada en pacientes tratados con braquiterapia y mejor que los pacientes tratados con enucleación. Los factores de riesgo principales que determinan una menor supervivencia son el tamaño del tumor, su localización anterior y la edad avanzada del paciente.

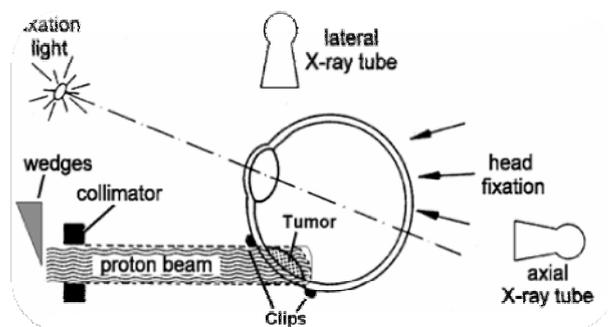
La probabilidad de conservar el ojo a los 5 años de haber recibido tratamiento con partículas cargadas es muy alta, del 76 al 99% en función de las características del tumor tratado (afectación del cuerpo ciliar, altura de más de 8 mm y distancia a la fovea de 2 o menos diámetros papilares, son situaciones que se asocian a una mayor probabilidad de fracaso en el tratamiento). La recurrencia tumoral local aparece en un 2-4% de los tumores tratados con partículas cargadas. El control local del tumor se consigue en un 98% de los casos a los cinco años y buena parte de las recurrencias pueden ser manejadas con tratamientos conservadores

B. Damato y cols reportan los resultados de un estudio prospectivo de 349 pacientes que recibieron una dosis total de 53.1 protón Gy en 4 sesiones diarias administradas de forma consecutiva. Los criterios de inclusión fueron: margen

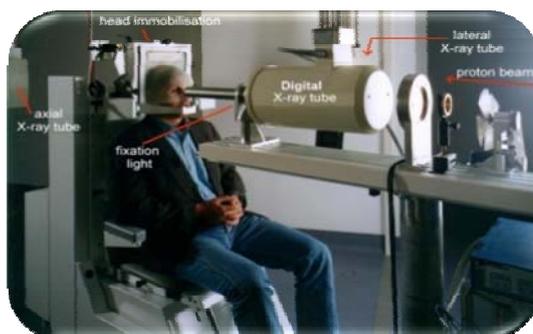
posterior tumoral cercano a disco óptico (lo cual dificulta el tratamiento con placas epiesclerales), tumores cercanos a la fovea, tumores de una altura superior a 5.5 cm. y aquellos tumores en los que se había desestimado cualquier otro tratamiento conservador. Con un seguimiento mediano de 3.1 años el fallo local ocurrió en 9 ojos, con un riesgo acumulado de fallo local a 5 años de 3.5%. La tasa actuarial de enucleación fue del 1.6% a 1 año y de 9.4% a 5 años. Las muertes por enfermedad metastásica solo se analizaron en 285 pacientes (los demás se perdieron en el seguimiento por no vivir en el Reino Unido). En estos pacientes la tasa actuarial de muertes por enfermedad metastásica fue del 2.5% a 2 años y del 10% a 5 años. Este estudio demuestra la eficacia de esta técnica en pacientes que no son candidatos a otros tipos de tratamientos conservadores por localización o tamaño tumoral<sup>102</sup>.

Recientemente R. Dendale y cols. han publicado un estudio retrospectivo basado en la utilización del tratamiento con protones en una serie de 1406 pacientes tratados con una dosis de 60 Gy (CGE) en una fracción diaria durante 4 días. Con un seguimiento mediano de 73 meses la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis a 5 años fueron del 79% y 80.6% respectivamente y el control local del 96%. Este estudio concluye que el tratamiento con protones en el melanoma de coroides aporte una excelente tasa de control local y supervivencia<sup>103</sup>.

Figura 14: Protonterapia



Fotografía 7: Unidad de tratamiento de protonterapia.



### ***Complicaciones oculares de la radioterapia:***

#### ***Cataratas:***

La sensibilidad del cristalino a las radiaciones ionizantes está bien documentada. La intensidad y el grado de la misma dependen de la dosis. La dosis máxima que tolera el cristalino está en torno a los 10-16 Gy. La incidencia de cataratas después de radioterapia por melanoma de coroides depende del tamaño y de la localización del tumor, así como de la fuente utilizada. En el caso de las partículas cargadas su aparición dependerá de la interposición y la extensión de la misma en el haz de

radiación. Los tumores con mayor altura y aquellos que se localizan en el polo anterior del ojo son los que con más frecuencia ocasionan cataratas. Char y col han encontrado una frecuencia de cataratas del 22% y 25% en pacientes con melanomas posteriores de distintos tamaños que realizaron tratamiento con placas de I-125 y protones, respectivamente. Se han encontrado tasas de 48% y 86% en pacientes con tumores muy anteriores y de gran tamaño respectivamente. Afortunadamente la catarata es un efecto secundario fácilmente manejable con cirugía poco invasiva.

*Glaucoma neovascular:*

Provoca una pérdida profunda e irreversible de la visión. Puede producir dolor intratable en el ojo ciego hasta tal punto de ser necesaria la enucleación. El mecanismo de producción no es bien conocido pero existen algunas evidencias de que el desprendimiento de retina crónico, tumores grandes y localizados anteriormente aumentan el riesgo de padecerlo. Puede ser manejado con medicación y se habla de que de forma profiláctica podría emplearse la fotocoagulación de la retina. El glaucoma neovascular constituye la principal causa de enucleación en pacientes que no sufren un fallo local y permanecen controlados tras tratamiento con radiaciones.

*Retinopatía por radiación:*

Se produce por atrofia de la retina cuando esta se encuentra englobada en la isodosis del 100%. Supone una causa potencial de pérdida de la visión. El cuadro clínico incluye edema de macula, anomalías de la microcirculación retiniana, defectos de la perfusión capilar. Existe asociación entre la dosis al polo posterior y la retinopatía. Es menos frecuente en tumores que están cerca del polo anterior y tumores pequeños que son tratados con Ru-106 y localizados a más de 3 mm de

la macula. Los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de padecerla, posiblemente por el compromiso previo de la vascularización retiniana. El tratamiento de esta complicación es con fotocoagulación con laser o instilaciones con triamsinolona.

#### *Neuropatía óptica:*

El riesgo de padecerla se ha asociado con la dosis al nervio óptico. Algunos estudios clínicos apuntan que su nivel de tolerancia está entre los 30-50 Gy. Los tumores que están adyacentes al nervio óptico son aquellos con más probabilidad de producirla. Se han reportado series con un 82% de casos a 10 años en tumores yuxtapapilares. También se han publicado series con el 100% de los casos con neuropatía óptica, en aquellos tumores tratados con partículas pesadas y 70 CGE.

#### *Desprendimiento de retina:*

El 75% de pacientes diagnosticados de melanoma de coroides tienen desprendimiento de retina. El desprendimiento de retina se puede solucionar espontáneamente pasados 6 meses del tratamiento con radiaciones. Los desprendimientos de retina persistentes o recurrentes pueden acabar en enucleación y generalmente se asocian con persistencia o recurrencia tumoral.

#### *Hemorragia vítrea:*

Se detecta en el 3-9% de los pacientes diagnosticados de melanoma de coroides y se asocian a la perforación de la membrana de Bruch que ocurre en algunos melanomas con forma de champiñón. El sangrado del lecho tumoral tras radioterapia puede complicar el seguimiento del tumor y obligar a una enucleación. La incidencia más baja la tiene aquellos tumores que asientan en el cuerpo ciliar.

*Anejos oculares:*

Puede dar lugar a ojo seco, despigmentación de la piel del párpado, pérdida de pestañas. Son muy raras o inexistentes con braquiterapia con placas de I-125, pero muy frecuentes con partículas cargadas. La alteración de la motilidad ocular se ha visto en pacientes tratados con placas oftálmicas debido a la manipulación de los músculos oculomotores. Esto puede dar lugar a la aparición de diplopía.

**Tratamiento de la enfermedad metastásica:**

El melanoma metastático es incurable y su tratamiento es puramente paliativo. Se calcula una supervivencia de nueve meses<sup>104</sup>. El tratamiento debe ser multidisciplinario incluyendo la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia y la resección local de las metástasis solitarias. En quimioterapia los fármacos más empleados son la nitrosurea, vinblastina, tamoxifeno. Se están obteniendo resultados esperanzadores mediante quimioembolización de las metástasis hepáticas con cisplatino y esponjas polivinilo<sup>105</sup>, <sup>106</sup>. En la terapia inmunomoduladora in vivo se emplea BCG, pero experimentalmente interferón alfa y gamma estimulan la respuesta antimelanoma con buenas expectativas<sup>107</sup>.

La resección quirúrgica local está indicada en el caso de metástasis solitarias.

La linfadenectomía cervical estaría indicada en el caso de metástasis ganglionares<sup>108</sup>.

La radioterapia se emplea en las metástasis óseas y en las cerebrales.

Aunque aún hay pocos estudios en este campo, recientemente se ha publicado un ensayo randomizado, fase II que compara el uso de gemcitabina y treosulfan versus treosulfan sólo en pacientes con melanoma uveal metastático, que es el

primero en reportar un beneficio en la terapia combinada en cuanto a tasa de respuesta y estabilización<sup>109</sup>.



## 2º HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

---



## Hipótesis

El melanoma de coroides ha sido tradicionalmente tratado mediante enucleación del ojo afecto. Sin embargo, debido a las consecuencias de extirpar un ojo en el cual podía haber posibilidad de visión se han investigado distintas alternativas de tratamiento conservador.

Tras los resultados de los estudios realizados por el grupo COMS la braquiterapia oftálmica se erigió en una alternativa válida a la enucleación en el tratamiento del melanoma de coroides, teniendo su principal indicación en aquellos melanomas de tamaño mediano. Posteriormente han surgido múltiples centros que han publicado su experiencia en el tratamiento de este tipo de tumores tan poco frecuentes.

Este tipo de centros poseen una infraestructura y una red de recursos técnicos y humanos que hacen posible este tratamiento altamente especializado.

Dado que este procedimiento solo está disponible en determinados centros, nos planteamos como hipótesis que los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia y control local en nuestra institución podrían ser similares a los logrados en otros centros donde se realiza braquiterapia para el melanoma de coroides. Nuestros resultados deberían ser similares también en cuanto al perfil y la frecuencia de efectos secundarios, para poder llegar a la conclusión de que en el Instituto Catalán de Oncología es factible esta técnica y por lo tanto puede ser considerado centro de referencia de esta patología.

## Objetivos

1- Estudiar la amplia serie de pacientes diagnosticados de melanoma de coroides y remitidos desde toda España para ser tratados en el Instituto Catalán de Oncología y Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona con braquiterapia mediante el uso de placas epiesclerales de I-125 desde 1996 hasta el 2004.

2- Describir nuestros resultados en cuanto a supervivencia, control local y toxicidad y compararla con otras series publicadas.

3- Valorar la factibilidad de la técnica en nuestro medio. Dado que es una patología tan poco frecuente se necesita de un centro que reúna la experiencia necesaria, la casuística disponible, el material humano y técnico para llevar a cabo un tratamiento tan específico.

## 3º PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

---



## Pacientes

---

En este estudio retrospectivo se revisaron las historias clínicas 120 pacientes afectos de melanoma maligno de coroides diagnosticados en la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (CSUB) y tratados en la unidad de Braquiterapia del Instituto Catalán de oncología desde septiembre de 1996 hasta diciembre de 2004.

Se consideraron como criterio de inclusión en este estudio, todos aquellos pacientes tratados mediante braquiterapia con Iodo-125 con un seguimiento mínimo 6 meses. Todos los pacientes fueron debidamente informados a cerca de las posibilidades de efectos secundarios y firmaron el consentimiento informado.

El objetivo fue el de evaluar el tratamiento mediante placas epiesclerales de Iodo-125 en el melanoma de úvea. Se valoró el control local, la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis y la frecuencia y perfil de toxicidad.

En todos los pacientes se practicó un estudio oftalmoscópico completo, para determinar las características clínicas tumorales. Mediante ecografía en modo A y B utilizando el ecógrafo Ophthascan S (Alcon Laboratories, FortWorth, TX), se corroboró el diagnóstico clínico previo y se midieron las dimensiones tumorales (altura, diámetro horizontal y diámetro vertical). En todos los pacientes, se realizaron retinografías en la primera visita y en las visitas ulteriores, para controlar la evolución local.

En todos los pacientes se realizó un examen sistémico (analítica general, hemograma y marcadores hepáticos, radiografía simple de tórax y ecografía hepática), y una valoración por un oncólogo radioterapeuta para descartar afectación metastásica.

La Tomografía Computerizada y la Resonancia Magnética oftálmica se utilizaron también como estudio de extensión en algunos pacientes, aunque no de forma sistematizada.

Se consideró indicación para braquiterapia aquellos melanomas que según la clasificación del Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) eran: de tamaño pequeño, con tendencia documentada al crecimiento, o bien que presentaban signos claros de actividad en la primera visita; todos los melanomas de tamaño mediano; y algunos de tamaño grande (en ojos con cierto potencial de conservación visual, dependiendo de la disponibilidad de placas para tratar la tumoración con buenos márgenes de seguridad y siempre que el paciente accediese al tratamiento).

El fallo local se estableció mediante la determinación clínica de la expansión tumoral o extensión extraescleral mayor de 2 mm después de braquiterapia. Aunque se ha visto que incluso hasta seis meses después de la braquiterapia se puede ver disminución de la altura tumoral se siguieron los criterios establecidos por COMS de fallo local que fueron: incremento inicial en la altura de al menos un 15%, medido por ecografía, o una expansión de 250nm de cualquier dimensión tumoral medido por fotografía o examen clínico oftalmoscópico.

## Material y método

---

Para realizar la reconstrucción en tres dimensiones del globo ocular y de la tumoración (altura tumoral, ancho y largo), así como la relación topográfica con los órganos de riesgo se empleó la exploración clínica oftalmológica trasladada a un esquema gráfico predefinido y posteriormente su digitalización en un sistema informático desarrollado por M. Astraham de la Universidad de California (BEBIG. Plaque simulator versión 2.16).

Para cada dosimetría se determinaba previamente:

1. El tamaño de la placa, el número de semillas de Iodo-125, y su distribución para suministrar al volumen blanco la dosis prescrita.
2. Las dosis recibidas por los órganos críticos; esclera, cristalino, nervio óptico y mácula.
3. El tiempo de permanencia de este implante en el paciente para suministrar la dosis prescrita.

### ***Secuencia de implante:***

El procedimiento se lleva a cabo gracias a labor de conjunto de un equipo multidisciplinar formado por oftalmólogos, oncólogos radioterapeutas, anestesistas, físicos, enfermeros, auxiliares y técnicos especialistas en radioterapia de cuyo perfecto engranaje depende la viabilidad de la técnica.

1. Preparación del paciente:

La colocación de la placa radioactiva se ha realizado tanto con anestesia local como general, dependiendo de cada caso, pero utilizando mayoritariamente la anestesia retrobulbar con acinesia.

2. Gestos: En general se ha practicado una peritomía límbica, disecando la cápsula de tenon hasta dejar expuesta la superficie escleral que coincidía con la base tumoral. Si la lesión estaba afectando la zona de inserción de un músculo, se procedió a su desinserción.

### 3. Determinación del CTV:

Se ha utilizado la transiluminación pupilar para la localización y el marcaje de la base del melanoma. Se colocaron varias suturas no absorbibles a nivel escleral, en las posiciones marcadas por un fantoma inactivo, con el fin de comprobar el adecuado tamaño de la placa prevista y posteriormente se posicionó la placa radioactiva definitiva, anudando las suturas. El diámetro del aplicador radioactivo fue de 2 mm superior a la base tumoral, para poder cubrir la enfermedad microscópica como zona de seguridad para la completa irradiación de sus márgenes. No se han tomado márgenes adicionales para cubrir los movimientos oculares.

### 4. Postoperatorio:

Se administraron antiinflamatorios y antibióticos por vía subconjuntival, tópica y sistémica en quirófano. Posteriormente el paciente se trasladó a una habitación blindada.

### 5. Curso del tratamiento:

El tratamiento se realizó de forma programada y todos los pacientes permanecieron ingresados en la Unidad de Braquiterapia. Durante el ingreso se prescribió tratamiento analgésico y antibiótico profiláctico.

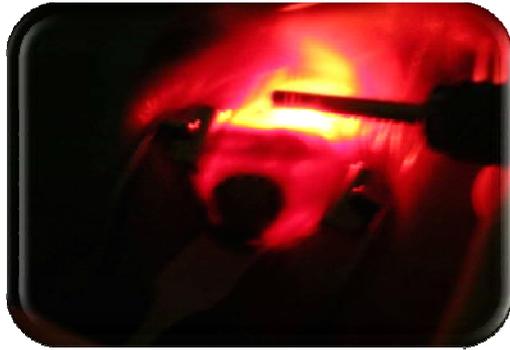
6. Desimplante: En el momento la extracción de la placa oftálmica, el paciente era de nuevo trasladado a la sala de implantes donde se procedía a su desinserción

bajo anestesia y a la comprobación de la total retirada de la carga radiactiva. Una vez extraída la placa el paciente regresaba a su habitación donde permanecía hasta el momento de su recuperación y alta. No tuvimos ningún caso de intolerancia local del implante.

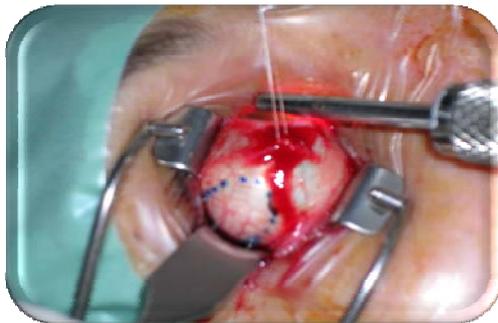
#### 7: Seguimiento:

Posteriormente se procedía al seguimiento del paciente por parte de los servicios de Oncología Radioterápica y Oftalmología. Estos seguimientos tenían lugar cada 3 meses durante el primer año, posteriormente cada 6 meses durante 5 años y finalmente al año si no había evidencia de recidiva. Como estudios complementarios se solicitaron radiografía de tórax, analítica de sangre completa con pruebas de función hepática y ecografía de abdomen, así como exploración física por parte de Oncología Radioterápica.

El servicio de Oftalmología procedía fundamentalmente a la exploración ocular para control de evolución tumoral, detección precoz de recidiva y toxicidad aguda y crónica. Fotografías 8 a la 17.



**Fotografía 8: Transiluminación:** Una vez desinsertados los músculos pertinentes se coloca un separador y se procede a la transiluminación a través de la cornea para localizar el tumor y delimitar su tamaño. Se puede observar la sombra del melanoma a través de la esclera



**Fotografía 9: Delimitación del CTV( clinical target volumen).** Mediante un rotulador estéril se procede al contorneo de la silueta del tumor en la esclera, que deja ver el transiluminador.



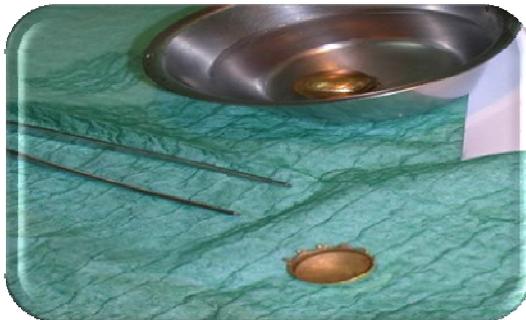
**Fotografía 10: Fantoma.** Sobre el área dibujada se coloca un fantoma para comprobar que la placa prevista antes del implante es la adecuada. Debe abarcar todo el tumor y un margen alrededor de 2 mm que comprende la extensión de la enfermedad microscópica.



**Fotografía 11: Sutura.** Se procede a la colocación de puntos de sutura en el lugar donde irá implantada la placa definitiva. Estos puntos sirven para la fijación de la misma a la esclera y evitar los movimientos.



**Fotografía 12:** Fantomas de distintos tamaños que pueden ser usados en un mismo implante para asegurar una buena cobertura tumoral.



**Fotografía 13:** Placa COMS. Una vez comprobado el tamaño adecuado sobre la mesa estéril se coloca la placa definitiva dentro de un recipiente con suero fisiológico y colocada hacia abajo como medida de radioprotección.



**Fotografía 14:** Partes de la placa. Placa oftálmica tipo COMS de oro. Arriba a la izquierda el soporte plástico en cuyos pocillos van insertadas las semillas según planificación y dosimetría previamente estudiadas.



**Fotografía 15:** Placa cargada. Una vez cargada la placa es necesario comprobar que las semillas que contiene son las mismas y están en la disposición precisa que se ha planificado.



**Fotografía 16:** Colocación de la placa sobre la esclera y reinserción de los músculos.



**Fotografía 17:** Profilaxis. Administración de corticoides y antibióticos vía subconjuntival y extracción del separador.

## Método estadístico

---

Se ha empleado el programa estadístico “R” ( R Development Core Team (2004) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-00-3.)

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo numérico y gráfico de las variables tanto cuantitativas como cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas se ha utilizado la media, mediana, intervalo de confianza del 95% y rango (valor máximo y mínimo). Para las variables cualitativas se ha utilizado la frecuencia de las distintas categorías.

Se ha empleado el método de Kaplan-Meier para la estimación de las funciones de supervivencia global, supervivencia específica por enfermedad, supervivencia libre de enfermedad local, control local, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis y supervivencia libre de enucleación.

Para evaluar las diferencias de las curvas de supervivencias en función del estadio COMS se han realizado tests de Log-Rank. Para evaluar la asociación de los factores pronósticos y para la estimación de riesgos relativos en supervivencia global y en control de la enfermedad, se ha empleado una regresión de Cox, verificando con un test la hipótesis de proporcionalidad de riesgos en cada caso.

Para valorar la toxicidad se ha realizado un análisis descriptivo numérico y gráfico y para valorar la asociación de factores relacionados se ha realizado una regresión logística.



## 4º RESULTADOS

---



## 1º. Descripción general:

Desde septiembre de 1996 hasta diciembre de 2004 se han tratado 120 pacientes de melanoma de coroides con braquiterapia oftálmica con semillas de I-125. Hemos encontrado una edad mediana de 59 años (25-83). El 41.67% (50 pacientes) de ellos han sido hombres y el 58.33% mujeres (70 pacientes). La distribución por localización fue de 61 (50.83%) en el ojo derecho y 59 (49.17%) en el ojo izquierdo. La distribución por estadios fue la siguiente: COMS 1, 5 pacientes (4.17%); COMS 2, 87 pacientes (72.5%); COMS 3, 2 pacientes (20%) y COMS indeterminados (encontrándose en este grupo aquellos pacientes que se trataron tras haber recidivado a otra terapéutica) 4 pacientes (3.33%). Figura 15

La distancia mediana al disco óptico fue de 5.5 mm (0-22 mm); la distancia a la fovea fue de 6 mm (0-42mm), el grosor tumoral fue de 5,95 (5-11mm); el diámetro horizontal de 12.25 (1-20 mm) y el diámetro vertical de 12 (1-22mm). La dosis mediana al ápex fue de 83.06 Gy (63.93-106.60). Tablas 3 y 4. Se emplearon placas COMS de tamaños comprendidos entre los 10 y los 22, siendo las más frecuentes las de COMS 18 y 20. Tablas 6 y 7. **Figura 15. Porcentaje de estadios**

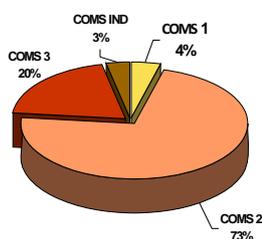


Tabla 6. Descripción tumoral

Variable	Categoría	N	%	n	P valor
COMS	1	5	4,17	120	<0,00
	2	87	72,50		
	3	24	20,00		
	9	4	3,33		
Ojo	Izquierdo	61	50,83	120	0,90
	Derecho	59	49,17		
Afectación del disco	0	114	95	120	<0,00
	2	3	2,5		
	3	1	0,83		
	4	1	0,83		
	6	1	0,83		
Afectación ciliar	0	105	87,5	120	<0,00
	2	6	5		
	3	4	3,33		
	4	4	3,33		
	6	1	0,83		
Afectación del iris	0	114	95	120	<0,00
	1	2	1,67		
	2	3	2,5		
	3	1	0,83		
Afectación del ángulo	0	116	96,67	120	<0,00
	2	3	2,5		
	5	1	0,83		

Tabla 7. Descripción tumoral 2.

Variable	Mediana	Media	Desv standard	n
Distancia al disco	5.5	6.44	5.09	120
Distancia a la fóvea	6	6.97	6.68	120
Grosor tumoral	5.95	5.85	2.40	120
Base tumoral horizontal	12.25	12.66	3,38	120
Base tumoral vertical	12	11.85	3.44	120
Volumen tumoral	407	480.63	356	120

Con respecto a las características dosimétricas encontramos que la actividad media de las semillas fue de 3,56 ci (1.45-5.55), la actividad media de las placas fue de 52.03 ci (12.67-104.7), la tasa de dosis administrada fue de 0.76 Gy/h (0.38-1.33); la dosis mediana al ápex fue de 83.06 Gy (63.93-106.60). la mediana de dosis en esclera fue de 297 Gy (155-692); la dosis mediana en mácula fue de 41.20 Gy (2.67-227.8); la mediana de dosis en el nervio óptico fue de 36.48 Gy (2.72-134); la dosis mediana en la retina opuesta fue de 8.9 Gy (2.41-19.85) y la mediana de dosis en cristalino fue de 23.97 (4.45-104.10). Tabla 8. La placa COMS más utilizada fue la COMS-18, siendo usadas también desde la COMS-10 a la COMS-22. Tabla 9.

Tabla 8. Características dosimétricas

Variable	N	Min	Mediana	Media	Max.	Desv. Std
Actividad media semilla	120	1,45	3.56	3.52	5.55	1.01
Actividad media placa	120	12,67	52.03	56.82	104.70	22.50
Tasa de dosis	120	38,60	76.44	77.40	133.60	21.56
Dosis ápex	120	53,93	83.06	82.91	106.60	7.21
Dosis esclera	120	55,70	297.00	321.59	592.80	116.07
Dosis nervio	120	2,72	36.48	44.79	134.10	28.88
Dosis macula	120	2,67	41.20	53.45	227.80	42.15
Dosis retina opuesta	120	2,41	8.99	9.41	19.85	4.01
Dosis cristalino	120	4,45	23.97	30.21	104.10	20.81

Tabla 9. Características de las placas

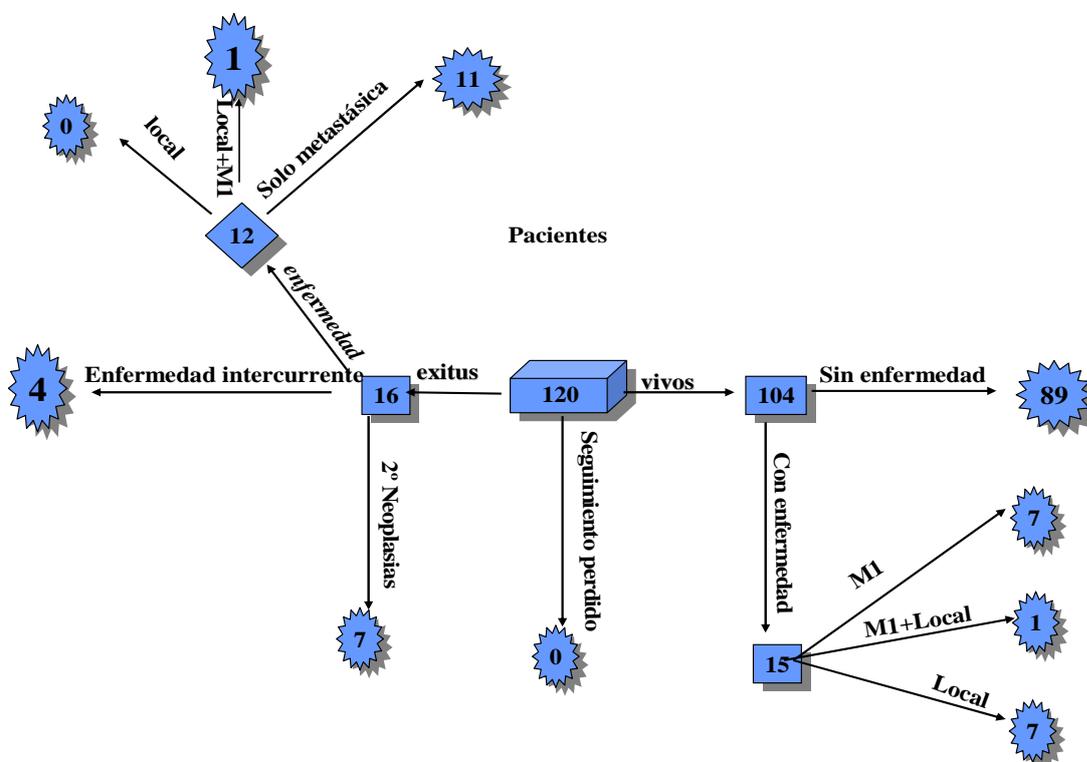
Variable	Categoría	N	%
	10	2	1.67
	12	7	5.83
	14	16	13.33
Diámetro de la placa	16	21	17.5
	16NO	4	3.33
	18	30	25
	20	24	20
	22	16	13.33

## 2º. Estudio de la supervivencia

El seguimiento mediano fue de 50.48 meses (3.25-100.7) , encontrándose vivos 104 pacientes; sin enfermedad a fecha del estudio 89; vivos, aunque con enfermedad solo a nivel local 7 pacientes, a nivel sistémico 7 pacientes y que hubieran recaído tanto a nivel sistémico como local 1 paciente. Tuvimos doce muertes por neoplasia y 4 por patologías no relacionadas con su tumor.

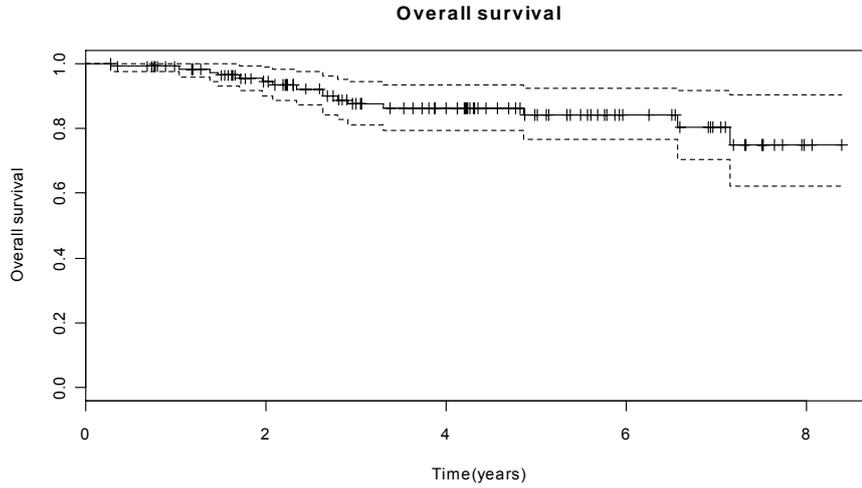
Figura 16. De los 16 pacientes fallecidos 7 sufrieron una segunda neoplasia.

Figura 16: Diagrama de supervivencia



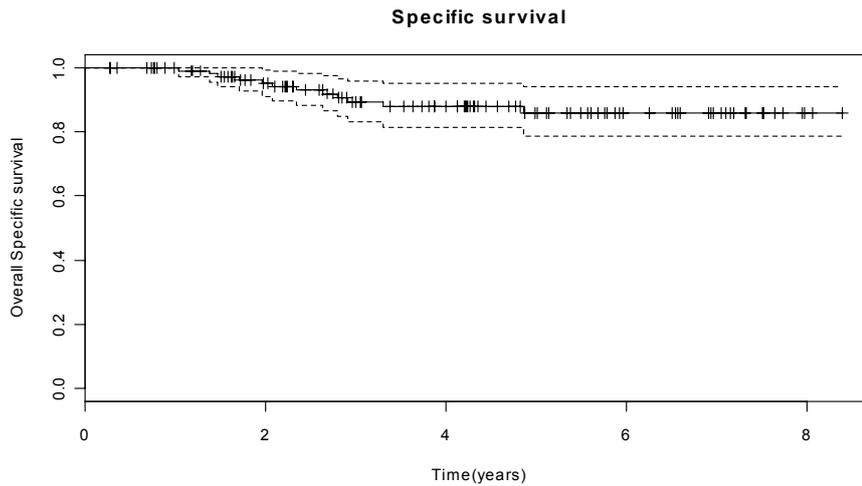
La supervivencia global a 2 y 5 años fue del 94.40% (90.14%-98.87%) y 84.16% (76.57%-92.50%) respectivamente. Grafica 3

**Grafica 3. Supervivencia global.**



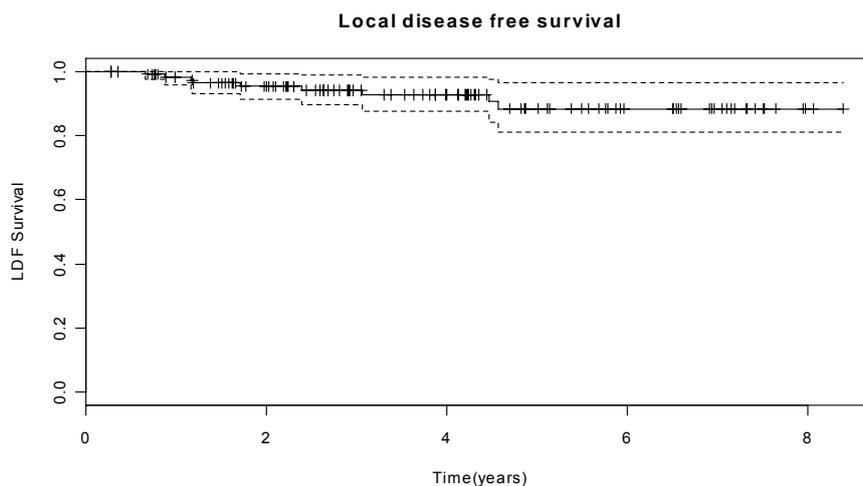
La supervivencia especifica a 2 años y 5 años fue del 95 % (91.19%-99.4%) y de 85.95% (78.57%-94.01%) respectivamente. Grafica 4.

**Grafica 4. Supervivencia especifica por enfermedad**



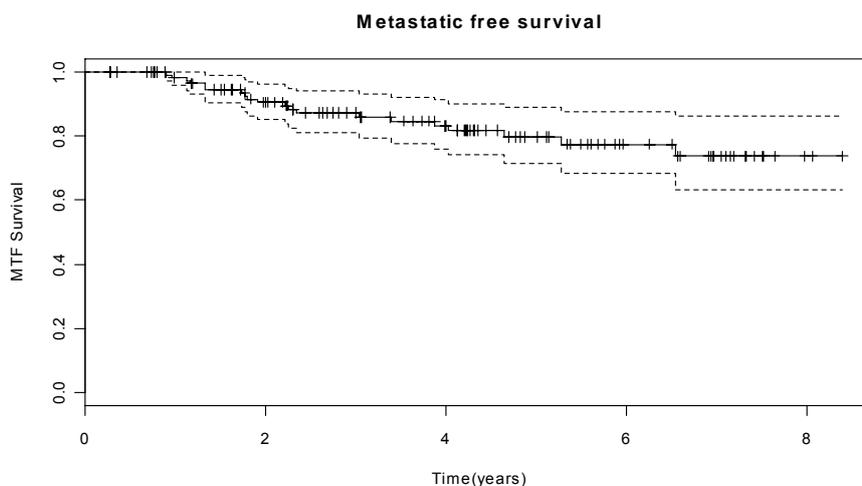
El control local a 2 y 5 años fue del 95.39% (91.51%-99.43%) y 88.45% (81.08%-95.5%) respectivamente. Grafica 5.

**Grafica 5. Control local**



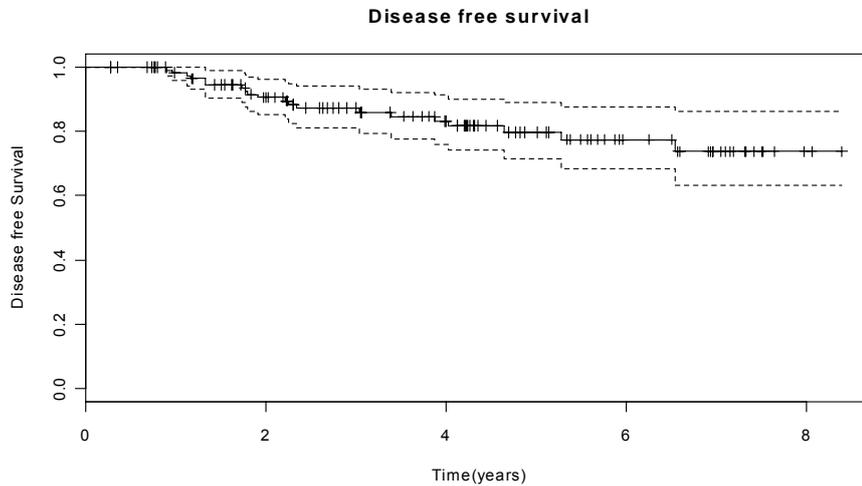
La supervivencia libre de metástasis a 2 y 5 años fue del 90.54% (85.12%-95.30%) y 79.78% (71.53%-88.99%). Grafica 6.

**Grafica 6. Supervivencia libre de metástasis.**



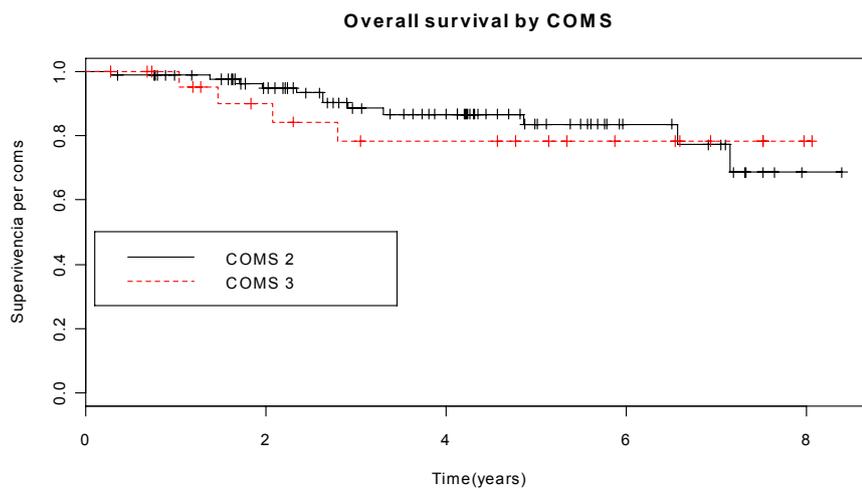
La supervivencia libre de enfermedad 2 y 5 años fue del 87.89% (81.91-94.30%) y 71.25% (61.82%-82.12%). grafica 7

**Grafica 7. Supervivencia libre de enfermedad**



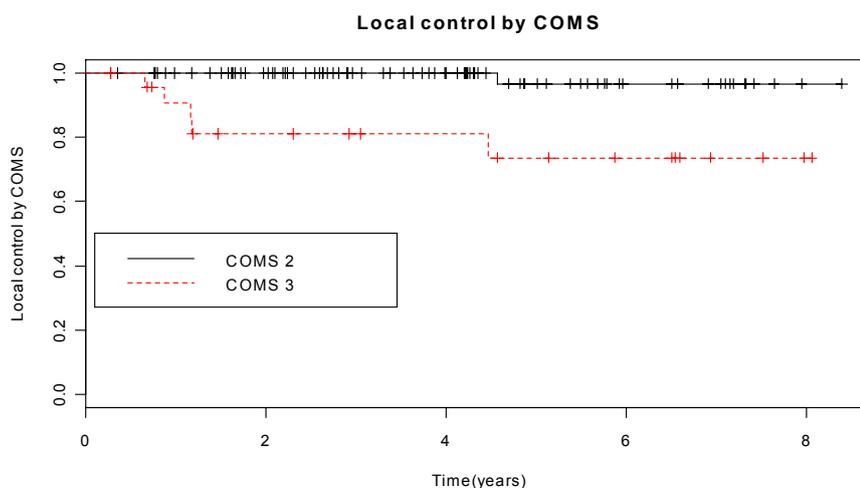
Si analizamos la supervivencia en función del estadio COMS vemos que la supervivencia a 5 años en el estadio COMS I es del 100%, en el estadio COMS II es del 83.6%. La supervivencia a 2 años del estadio COMS III es del 89.9%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p= 0.716$ ). Grafica 8

**Grafica 8. Supervivencia según estadio COMS**



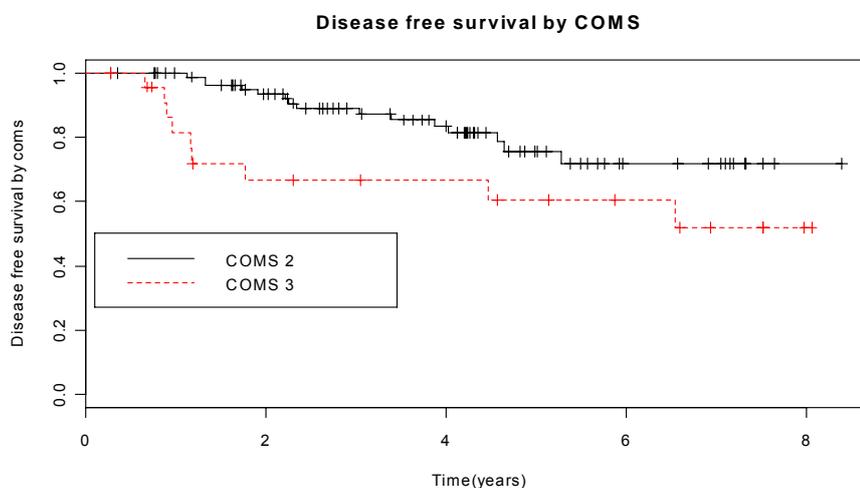
El control local en función del estadio COMS es del 100% y del 96.6% a 2 y 5 años respectivamente para COMS II y del 81.02% y 73.65% a 2 y 5 años respectivamente para COMS III. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p= 0.000228$ ) Grafica 9.

**Grafica 9. Control local según estadio COMS**



La supervivencia libre de enfermedad a 2 y 5 años fue del 93.48 % y 75.68 % respectivamente para COMS II y del 66.61% y 60.55 % respectivamente para COMS III. Grafica 10

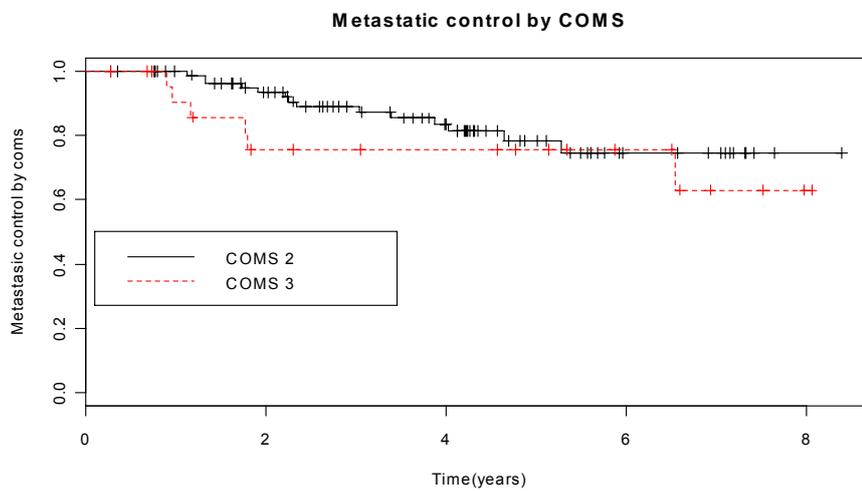
**Grafica 10. Supervivencia libre de enfermedad por estadio COMS**



El control metastático según el estadio fue del 93.48% y 78.33% a 2 y 5 años respectivamente para el estadio COMS II y del 75.63% a 2 y 5 años para el estadio COMS III. La supervivencia global de los pacientes COMS I fue del 100%, no presentando ninguno de ellos recidiva local ni metástasis a distancia. Las diferencias en este caso no fueron estadísticamente significativas ( $p= 0.326$ )

Grafica 11

Grafica 11. Control metastático.



### 3. Estudio de factores independientes

Mediante análisis de Log-likelihood ratio test se realizó un análisis en busca de factores que pudieran influir en la supervivencia tales como sexo, edad, dosis al ápex del tumor, dosis a esclera, volumen tumoral y estadio COMS, no resultando ninguna variable significativa, probablemente debido al tamaño muestral. Tabla 10

**Tabla 10. Factores pronósticos.**

Variable	RR	Inf	Sup	p-valor
Sexo	0.93	0.33	2.59	0.88
Edad	1.03	0.99	1.07	0.17
Dosis en esclera	1.00	1.00	1.01	0.32
Dosis en ápex	0.99	0.99	1.11	0.14
COMS	0.40	0.40	3.85	0.72
Volumen	1.00	1.00	1.00	0.81

Si tenemos en cuenta estas mismas variables para estudiar el control de la enfermedad resulta que a mayor dosis en ápex mejor control local, aunque no es estadísticamente significativo y que a mayor estadio COMS peor control local ( $p=0.0331$ ) con un riesgo relativo de 2.41. Tabla 11

**Tabla 11. Factores pronósticos.**

Variable	RR	Inf	Sup	p-valor
Sexo	1.19	0.53	2.66	0.67
Edad	1.00	0.98	1.03	0.67
Dosis en esclera	1.00	1.00	1.00	0.47
Dosis en ápex	1.05	1.00	1.00	0.07
COMS	2.41	1.05	5.56	0.04
Volumen	1	1.00	1.00	0.64



#### 4º. Estudio de la toxicidad

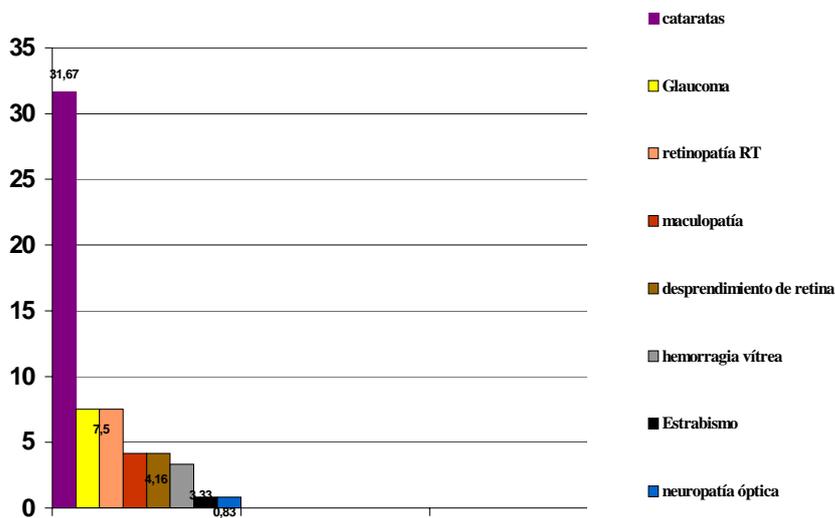
---

El perfil de toxicidad fue generado principalmente por la dosis a las estructuras a riesgo del ojo, no encontrando toxicidad relevante, que requiriera cirugía o ingreso como estrabismo importante, queratopatía, endoftalmitis, uveítis, desprendimiento de retina o neuropatía óptica. La toxicidad más frecuentemente encontrada fue la catarata (31.67%), la retinopatía por radiación (7.5%), el glaucoma (7.5%) y la hemorragia vítrea (3.33%). Tabla 12. Figura 17.

Tabla 12. Perfil de toxicidad

Variable	Categoría	N	%	n	P valor
Estrabismo	Si	1	0.83		
	No	119	99.17	120	<0,01
Catarata	Si	38	31.67		
	No	82	68.33	120	<0,01
Hemorragia vítrea	Si	4	3.33		
	No	116	96.67	120	0,01
Desprendimiento de retina	Si	5	4.17		
	No	103	85.83		
	NA	12	10	108	<0,01
Retinopatía por radiación	Si	9	7.5		
	No	111	92.5	120	<0,01
Maculopatía	Si	5	4.17		
	No	103	85.83		
	NA	12	10	108	<0,01
Neuropatía óptica	Si	1	0.83		
	No	119	99.17	120	<0,01
Glaucoma	Si	9	7.5		
	No	111	92.5	120	<0.01

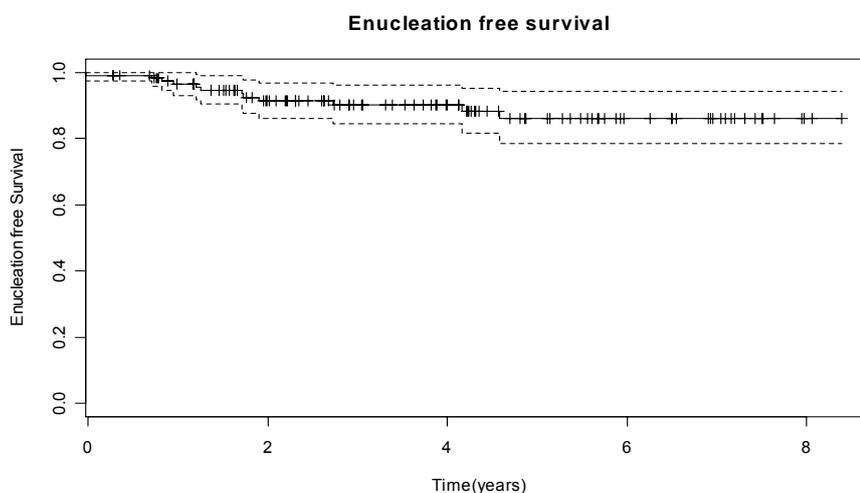
Figura 17. Porcentaje de toxicidades.



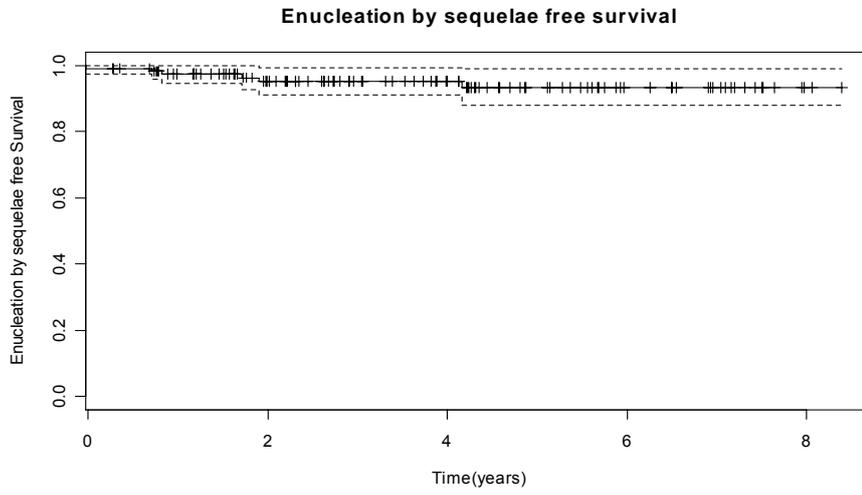
## 5. Enucleación.

También se analizaron todos aquellos pacientes a los que se les tuvo que realizar una enucleación. Ya fuera por toxicidad o por causas tumorales, resultando que el total de pacientes enucleados fue de 12 (13,9%), seis de ellos debido a toxicidad y otros seis por recidiva tumoral. La supervivencia libre de enucleación por cualquier causa a 5 años fue del 86.06 %. Grafica 12. A 5 años el 92.3% de los pacientes estaban libres de enucleación por secuelas Grafica 13 y el 92.2 % estaba libre de enucleación por recidiva. Grafica 14

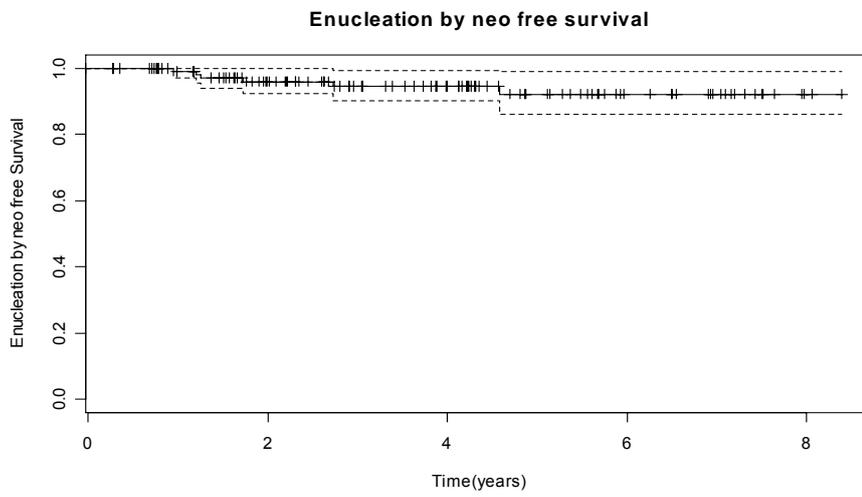
**Grafica 12. Supervivencia libre de enucleación.**



Grafica 13. Supervivencia libre de enucleación por secuelas.



Grafica 14. Supervivencia libre de enucleación por recidiva.



## 5. DISCUSION

---



## Control local y supervivencia

---

Aunque somos conscientes de las limitaciones que un estudio retrospectivo tiene hemos querido describir, analizar y comparar esta serie. Se trata de un grupo muy homogéneo de pacientes afectos de una neoplasia poco común y que, por lo tanto para ser tratada con éxito se necesita de un personal altamente entrenado en esta patología. El ICO viene siendo desde hace muchos años lugar de referencia donde personas afectas de melanoma de coroides son remitidos para tratamiento. La amplia serie de pacientes reclutados tras unos rigurosos criterios de inclusión y su exhaustivo seguimiento por parte de los servicios de Oftalmología y Oncología Radioterapica para determinar su supervivencia y perfil de toxicidad hace que creamos que merezca la pena, a pesar de sus limitaciones, el ser analizada y presentada en forma de tesis ahora y posteriormente utilizar este material como base para nuevos estudios sobre esta patología.

El primer punto de interés de nuestro estudio fue el control tumoral y la supervivencia global. Las curvas de Kaplan-Meier muestran un control local a 5 años del 88.45% (81.08%-96.50%) y una supervivencia a 5 años del 84.16 % (76.57 %-92.50%). A. Jensen y col. ha publicado recientemente la serie de la Clínica Mayo con 156 pacientes con melanoma de coroides tratados con I-125 donde reporta un control local del 92% y una supervivencia a 5 años del 91 % y del 79% a 10 años<sup>110</sup>. Estas diferencias en cuanto a resultado puede ser explicada por el por porcentaje de pacientes tratados en distintos estadios. Mientras que en el estudio de Jansen había un 19 % de pacientes COMS 1, 79% COMS 2 y 2% COMS 3 en nuestro estudio hay un 4,17% COMS 1, 72.5% COMS 2, 20% COMS 3

y un 3,33% de pacientes que fueron tratados como rescate tras resección, lo cual explicaría los peores resultados de nuestra serie.

Desglosando por estadios vemos que el control local para estadio COMS II fue del 91.1% en la serie de Jansen y del 96.66% en nuestra serie. Este autor no reporta ningún dato en cuanto a COMS III siendo el control local de nuestra serie en este caso del 73.65%.

Respecto a la supervivencia libre de metástasis Jensen reporta una tasa del 87.2% y nuestra serie aporta un porcentaje del 74.6% para estadios COMS II.

Respecto a la supervivencia específica por enfermedad Jensen et al encuentran una tasa del 89.7% y nuestra serie aporta unos datos del 91.63%.

Respecto a la supervivencia global Jensen reporta un 80.0% y nosotros un 83.6% para el estadio COMS II.

Al igual que en nuestra muestra la supervivencia disminuyó y aumentó la tasa de metástasis a distancia a medida que aumentaba el tamaño tumoral y disminuía la dosis al ápex.

En conclusión, dada la diferente proporción de pacientes en distintos estadios, sólo son comparables aquellos que son COMS II, para los cuales ambas series aportan resultados parecidos.

De Potter y col en un estudio retrospectivo de 93 pacientes con melanomas de coroides yuxtapapilares tratados con braquiterapia y un seguimiento mediano de 78 meses encontró una tasa de recaída local del 15% con una mediana de 41 meses<sup>111</sup>.

Por otra parte, Gunduz y col. en su serie de 630 pacientes reporta una tasa de control local a 5 años del 91%. El riesgo de metástasis fue del 12% y del 22% a 5 y

10 años respectivamente.<sup>112</sup>

Estas dos últimas series están realizadas en un grupo de pacientes tratados con braquiterapia usando un isótopo distinto del I-125.

Shields y col. en un estudio realizado sobre 354 pacientes con melanoma de tamaño grande (más de 8 mm de espesor) tratados con I-125 y con Ru-106 encontraron una recurrencia local del 9% a 5 años y de 13% a 10 años. Los factores de riesgo de recidiva que encontraron fueron el haber utilizado la placa de Ruthenio y aquellos tumores que afectaban al cuerpo ciliar. La supervivencia libre de metástasis fue de 60% y 45% a 5 y 10 años respectivamente<sup>113</sup>.

Heindl LM y col. recientemente han publicado su experiencia a 5 años con placas de ruthenio-106. Han tratado 100 pacientes con melanoma de coroides y de cuerpo ciliar. La tasa de control local y la supervivencia a 5 años fue de 93% y 91% respectivamente. Encontraron un 13% de retinopatía, 5% de neuropatía óptica y 3% de glaucoma. Tuvieron que ser enucleados un 12% de los pacientes y el 10% desarrollaron metástasis. Los autores concluyen que para pacientes con melanomas de tamaño menor a 5 mm el tratamiento con placas de ruthenio-106 aporta buenos resultados, ya que debido a las características dosimétricas de este isótopo sería un tratamiento insuficiente para melanomas de mayor tamaño<sup>114</sup>.

Damato y col. también han analizado su serie de pacientes tratados con ruthenio-106. Trataron 458 pacientes con tumores de altura menor o igual a 5.4 mm y diámetro menor o igual a 16 mm desde enero de 1993 hasta diciembre de 2001, administrando una dosis mediana de 115 Gy al tumor, sin margen de seguridad. Con una mediana de seguimiento de 3,9 años encontraron una recurrencia actuarial a 2, 5 y 7 años de 1%, 2% y 3% respectivamente. Encontraron que el

único factor pronóstico que afectaba al fallo local era el diámetro tumoral. No reportan datos de supervivencia<sup>115</sup>.

Aun no hay ninguna publicación en la que se reporten supervivencias distintas en función del isótopo usado, aunque si hay una publicación de una serie retrospectiva de 597 pacientes en la que se compara el tratamiento con placas de rutenio y protonterapia o placas de I-125 en la cual se pone de manifiesto un mayor riesgo de recurrencia local en los pacientes tratados con rutenio<sup>116</sup>.

Valverde y col., del Hospital universitario Puerta de Hierro, han analizado una serie de 241 pacientes tratados con hilos de iridio-192 desde enero de 1983 hasta junio de 2005. Con un seguimiento de 5,4 años encontraron una supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años del 77% y del 64% respectivamente. Una supervivencia causa-específica a 5 y 10 años del 92% y 86% respectivamente. Una recaída local a 5 y 10 años del 16% y 25% respectivamente. En esta serie se incluían pacientes con afectación del cuerpo ciliar y la mayoría eran de tamaño mediano. La probabilidad a 5 años de enucleación por complicaciones fue del 11% en melanomas de coroides y del 58% en melanomas de cuerpo ciliar ( $p < 0.001$ )<sup>117</sup>.

Petrovich y col. en una serie de 85 pacientes con melanomas de coroides COMS 2 encontraron una supervivencia actuarial a 5 y 8 años del 88% y 84% respectivamente. Como en otras series, también encontraron una disminución en la supervivencia y un mayor riesgo de enfermedad metastásica relacionada con el tamaño tumoral<sup>118</sup>

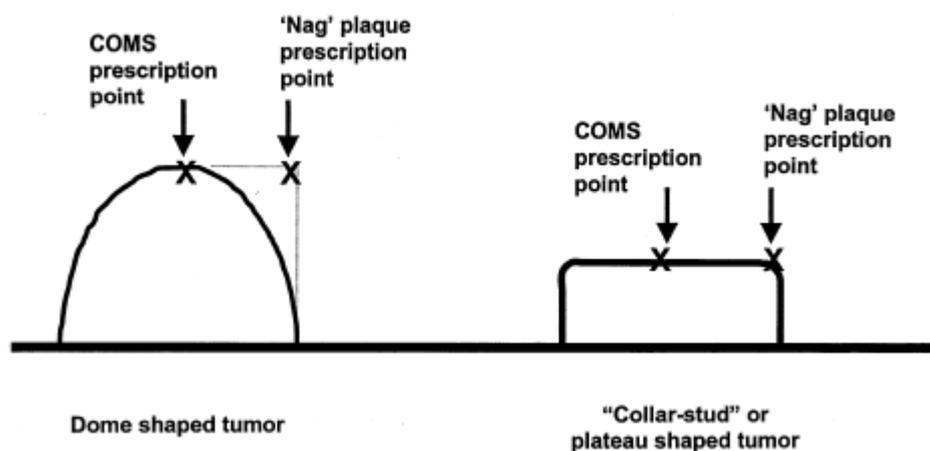
El estudio prospectivo randomizado más importante es el llevado a cabo por el grupo COMS, ya comentado anteriormente. En el report nº 19 se analizan los resultados de control local y enucleación a 5 años. Este grupo encontró que el fallo

local se produjo en el 10.3% (I.C 95%, 8%-13.2%). Los factores predictores de recidiva local en el análisis univariante fueron la altura apical y el diámetro del tumor, el desprendimiento de retina sobre el tumor y bajas dosis al ápex, mientras que en el análisis multivariante fueron la edad, la altura apical, la dosis al ápex y la proximidad a la zona avascular de la fovea. La proporción de pacientes que tuvieron que ser enucleados a 5 años fue del 12.5% (I.C 95%, 10-15.6%). La principal causa de enucleación en los tres primeros años fue la recidiva local, una vez pasado ese periodo fueron las complicaciones, sobre todo el dolor la causa de la enucleación. En el report nº 18 y posteriormente en su report nº 28 se analizan los resultados de 1317 pacientes con un seguimiento de 12 años que fueron asignados a realizar braquiterapia con I-125 vs enucleación, todos ellos con unos estrictos criterios de inclusión, estando solo permitido tratar pacientes en estadio II. Un total de 252 pacientes murieron, 127 (19%) de los 660 del brazo de enucleación y 125 (19%) de los incluidos en el brazo de braquiterapia. El riesgo relativo fue de 1.00 a 5 años. Del grupo total de pacientes que fallecieron en ambos grupos el 10% lo hicieron con enfermedad metastásica comprobada histológicamente. La tasa acumulada de pacientes muertos con enfermedad metastásica no varió en ambos grupos, siendo del 10% a 5 años, y del 17% a 10 años. Si se combinan las muertes por melanoma confirmada histológicamente con aquellas en la que solo se sospechó la tasa de mortalidad acumulada a 5 años fue del 13% tanto en el brazo de enucleación como en el de braquiterapia y a 10 años fue del 21% para el brazo de enucleación y del 22% para el brazo de braquiterapia. Los predictores de tiempo hasta la muerte entre aquellos que se analizaron, incluyendo brazo de tratamiento realizado fueron edad ( $\leq 60$  años vs  $> 60$  años) y el diámetro basal medio ( $\leq 11$  mm

vs > 11 mm). Tener mayor edad confería mayor riesgo de muerte de cualquier causa para tumores grandes y pequeños. Los pacientes con diámetros basales no mayores de 11 mm, independientemente de la edad eran los que mejor supervivencia tenían. Este estudio confirma la ausencia de diferencia entre ambos tratamientos en cuanto a tasa de mortalidad se refiere, aunque no aconseja la extrapolación de los datos a otras series, ya que los criterios de inclusión del estudio COMS, solo admitían un selecto grupo de pacientes estadio II.

Por otra parte, Nag y col. también han publicado una serie de 78 pacientes con melanoma de coroides COMS II tratados con I-125 con un seguimiento mediano de 49 meses. La supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la supervivencia específica por enfermedad a 5 años fueron de 93%, 86% y 97% respectivamente. La diferencia con respecto al resto de las series se encuentra en el tipo de placa utilizada (placas personalizadas, de 6 mm de espesor y fabricadas en oro de 18 K) y en el punto de prescripción de la dosis. Aunque en el protocolo del estudio COMS se prescribe en el ápex del tumor Nag sitúa este punto en la periferia del tumor a la misma altura del ápex, previniendo así infradosificaciones en la periferia del tumor. Además encuentran que un margen de 1 mm (y no de 2 mm como recomendaba la ABS) puede ser suficiente<sup>119</sup>. Figura18.

Figura 18. Punto de prescripción propuesto por Nag.



Moataz y col., ha publicado en Octubre de 2006 la serie de la universidad de Ohio, incluyendo melanomas de pequeño y mediano tamaño tratados entre noviembre de 1989 y enero de 2004. El seguimiento mediano fue de 64 meses. La dosis mediana fue de 85.52 Gy a 5 mm de altura y de 85Gy en el punto "Nag" y 113 en el ápex del tumor. El control local a 5 años fue del 97.5 %. La tasa de preservación de visión útil fue del 70%. la supervivencia libre de progresión fue del 90% y la supervivencia global del 75%. Este autor encontró que aquellos pacientes con tumores mayores de 9 mm tenían peor supervivencia que aquellos con tumores más pequeños (91% vs 64%), hallazgo corroborado en nuestra serie. También relacionó el volumen tumoral con la supervivencia encontrando diferencias para pacientes que tenían tumores mayores de 200 cc. (85% vs 76%)<sup>120</sup>. Tabla 13.

**Tabla 13. Series de braquiterapia oftálmica.**

Series	Isótopo	C.L	Enucleación	N	Seguimiento
COMS	I-125	89.7%	12%	657	12 años
Jansen	I-125	92%		156	6.2 años
De Potter	Ru-106	85%		93	6.5 años
Gunduz	Ru-106	91%	11%	630	5.2 años
Heindl	Ru-106	93%	12%	100	
Damato	Ru-106	97.9%	1.7%	458	3.9 años
Valverde	Hilos de I-192	89%	11%	241	5.4 años
Petrovich	I-125		15%	85	37 m
Nag	I-125			78	4.1 años
Moataz	I-125	97.5%		119	5.7 años
ICO	I-125	88.45%	14%	120	4.2 años

**Tabla 14. Series de braquiterapia oftálmica.**

Series	Isótopo	Seguimiento	S.G	SLM	SLE	N
Jansen	I-125	6.2	80%	87.2%	91%	156
De Potter	Ru-106	6.5	N/A	N/A	N/A	93
Gunduz	Ru-106	5.2	N/A	N/A	88%	630
Heindl	Ru-106	N/A	N/A	N/A	91%	100
Damato	Ru-106	3.9	N/A	N/A	N/A	458
Valverde	Hilos de I-192	5.4	N/A	N/A	77%	241
Petrovich	I-125	37 m	88%	89%	N/A	85
Nag	I-125	4.1	N/A	N/A	86%	78
Moataz	I-125	5.7	75%	N/A	90%	119

Tabla 15. Series de braquiterapia oftálmica.

Series	Seguimiento	SG	SLM	SLE	C.L	N
COMS I-125	12	81%	90%	82%	96.6%*	657
ICO I-125	4.2	83.6%	74.6%	91.63%	89.7%	120

## Toxicidad

---

Con respecto al perfil de toxicidad hay que decir que los eventos estudiados fueron fundamentalmente cataratas, retinopatía por radiación, desprendimiento de retina, maculopatía y hemorragia vítrea. La agudeza visual y la calidad de la visión restante es objeto de otro estudio.

En estos casos tampoco encontramos diferencia con respecto a las publicadas en las series anteriores.

Jensen y col. encontró una relación entre la producción de retinopatía y la edad. También halló relación entre dolor-disconfort con la dosis recibida en el ápex tumoral. Se tuvieron que enuclear por toxicidad un 3% de los pacientes. Sufrieron neuropatía óptica el 11%. La producción de neuropatía óptica también fue más frecuente entre aquellos tumores próximos al nervio óptico que no resultó en nuestra serie<sup>34</sup>. La presencia de retinopatía por radiación en nuestra población fue del 7.5%. Jensen también encontró cataratas en el 19%, maculopatía en el 13% y hemorragia vítrea en el 15%. Fontanesi<sup>121</sup> observó esta retinopatía en el 21,5%, y Packer<sup>122</sup> en el 23,4%. Hay que señalar que hemos incluido en el grupo de la retinopatía por radiación desde la exudación peritumoral hasta la retinopatía más extensa.

Potter y col. encontraron una tasa de retinopatía del 87%, encontrando la diabetes y la edad como factores predictores de esta toxicidad. En nuestro caso la toxicidad más frecuente fue la catarata, con un 31,67%, encontrando la retinopatía en un 7.5%. No hallamos ninguna causa que explicara estas diferencias<sup>35</sup>.

Gunduz y col. reportan una tasa de maculopatía del 40% a 5 años, siendo en

nuestro caso de 4.16%, un porcentaje de cataratas muy similar al nuestro, en torno al 35%, neuropatía óptica del 13%, siendo en nuestro caso del 0.83%. El porcentaje de pacientes enucleados, ya fuera por recurrencia o por toxicidad fue del 11% a 5 años, siendo en nuestro caso de 13.94% (12 pacientes, 6 de los cuales fue por toxicidad y 6 por recurrencia)<sup>36</sup>.

Shields, en cuya serie vimos que había pacientes tratados con I-125 y con Ru-106 encontró una tasa de retinopatía proliferativa del 25%; maculopatía en el 24%, cataratas en el 66%, glaucoma neovascular en el 21%, hemorragia vítrea en el 23% y enucleaciones en el 24%. Así mismo se encontró una disminución de la agudeza visual que se relacionó con la proximidad al nervio óptico (<2 mm), con el I-125 y con la edad (más complicaciones a mayor edad).

Heindl LM y col. usando rutenio-106 han encontrado una baja tasa de toxicidad con buen control local, siempre y cuando se haga una estricta selección de pacientes, incluyendo solo aquellos cuya altura tumoral no exceda los 5,4 mm. La tasa de retinopatía encontrada en este caso fue del 13%, de neuropatía óptica del 5% y de glaucoma del 3%<sup>44</sup>.

Damato apenas experimenta toxicidad ocular, aunque eso puede ser debido al uso de termoterapia transpupilar que fue administrada para prevenir el crecimiento tumoral en 41 pacientes y para tratar la exudación en 19 pacientes<sup>45</sup>.

Valverde en la serie de pacientes tratados con hilos de iridio-192 ha encontrado tasas de complicaciones a 5 años superiores a las descritas con placas oftálmicas, sobre todo conjuntivitis seca (37%), dermatopatía parpebral (54%) y necrosis escleral (64%)<sup>47</sup>.

Petrovich y col. encontraron que la tasa de complicaciones era mayor para los tumores más grandes y sobre todo en aquellos que habían sido tratados antes del año 1988 (67 vs 35%,  $p = 0.010$ ). La tasa de enucleaciones debida a complicaciones fue del 15%, probablemente debido a la alta dosis prescrita (102, 6 Gy al ápex del tumor). Esta serie no reporta datos de retinopatía, cataratas ni agudeza visual<sup>48</sup>.

El estudio COMS, en el report 18 encuentra que la complicación más frecuente es perdida de la agudeza visual, no reportada por nosotros y un 19% de cataratas. La tasa de enucleaciones fue del 12%<sup>10</sup>.

Nag en su serie de 78 pacientes describe un 40% de pacientes que sufren retinopatía o papilopatía, encontrando que la neuropatía óptica era mas frecuente en aquellos pacientes cuyos tumores se encontraban próximos al disco óptico. Así mismo encontró que aquellos que se encontraban próximos al nervio óptico y de la macula también tenían peor visión que los que se encontraban mas distanciados.<sup>39</sup>.

Moataz y col., encontraron una tasa de retinopatía del 27%, de cataratas del 31%, similar a nuestra serie, de papilopatía de 8,4% y de hemorragia vítrea del 3%. En general, son resultados muy parecidos en todas las series en cuanto a toxicidad.

Con la intención de explorar nuevas formas de tratamiento que mejoraran el perfil de toxicidad de la braquiterapia con semillas de I-125 se realizó un estudio prospectivo randomizado de 35 pacientes tratados con braquiterapia administrada a distintas dosis combinada con hipertermia. La justificación de este estudio se encuentra en el sinergismo que provoca la hipertermia con la braquiterapia, de manera que si se utilizaran dosis menores probablemente disminuiría la aparición de toxicidad. En un brazo se empleaban dosis de 80 Gy al ápex, mientras que en el

otro se administraba una dosis al ápex de 60.8 Gy. Ambos brazos estaban precedidos 45 minutos antes de hipertermia a 43.5 ° C. Debido al pequeño tamaño muestral no encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia en ambos brazos aunque si hallaron una menor frecuencia de efectos secundarios en el brazo que administraba una dosis menor de radioterapia (31% vs 26%). Como crítica cabe señalar que las dosis prescritas y el cálculo de la misma se realizaron sin tener en cuenta las recomendaciones de la ABS, puesto que aun no habían sido publicadas<sup>123</sup>.

Caminal y col. en el 2001 analizó esta misma serie, realizándose en aquel momento un estudio retrospectivo que incluía la agudeza visual. Con seguimiento mediano de 2.4 años observó una disminución en el tamaño tumoral del 53.84% en altura y una reducción en volumen de un 75.88%, el 32.7% conservaba una visión de 0.1 o mejor. Con respecto a la toxicidad encontrada fue de diplopia en el 8.6%, cataratas en el 3.4%, hemorragia vítrea en el 3.3%, glaucoma neovascular en el 6.8% y retinopatía en el 6.8%<sup>124, 125</sup>.

El fallo en el tratamiento conservador del ojo da lugar a la consideración de la enucleación ya sea como tratamiento de rescate o como tratamiento de las secuelas no susceptibles de otra alternativa (dolor/discomfort/ceguera). En nuestro caso la realización de enucleación por secuelas fue del 5%. Datos similares han presentado autores como Jensen (3%). En otros casos ha sido imposible precisar las causas de la enucleación por hallarse englobadas en un mismo apartado.

Dado que la supervivencia del melanoma de coroides es similar para aquellos pacientes enucleados y los que han sido tratados con braquiterapia el grupo COMS elaboró un estudio sobre calidad de vida y calidad de visión con la intención de

estudiar qué tratamiento aportaba menores secuelas. Entre marzo de 1995 y julio de 1998, 209 pacientes con melanoma de tamaño medio fueron analizados de forma prospectiva y recogidos todos los datos sobre capacidad para conducir, visión cercana, actividades que requirieran una visión binocular, ansiedad y depresión. El estudio se realizó mediante entrevista telefónica antes de la randomización, 6 meses después del tratamiento y al año. Con respecto a la función visual, capacidad para conducir y visión periférica se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre el tratamiento con braquiterapia y enucleación, a favor del tratamiento conservador. Sin embargo, habían más pacientes que padecían ansiedad en el grupo de braquiterapia y en el global de pacientes de ambos brazos que presentaban este síntoma, se resolvía más rápidamente en los pacientes que habían sido tratados con enucleación. Aplicado a la práctica clínica, dado que no hay diferencias en cuanto a supervivencia en un tratamiento u otro, este estudio concluye que se debería informar al paciente de las opciones terapéuticas de manera que puedan optar por aquella que más se ajuste a sus preferencias<sup>126</sup>.Tabla 16.

Tabla 16. Toxicidad de las distintas series.

Series	retinopatía	neuropatía	glaucoma	Hem. vítrea	catarata	maculopatía
COMS					19%	
Jansen	7.5%	11%	N/A	15%	19%	13%
De Potter	87%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gunduz	N/A	13%	N/A	N/A	35%	40%
Heindl	13%	5%	3%	N/A	N/A	N/A
Fontanesi	21.5%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Shields	25%	22%	21%	23%	66%	24%
Packer	23.4%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nag	40%					
Moataz	27%	8.4%	N/A	N/A	31%	N/A
ICO	7.5%	0.83%	7.5%	3%	31.67%	4.7%



## 6º CONCLUSION

---



La braquiterapia oftálmica con placas de I-125 representa un tratamiento efectivo para los pacientes afectados de melanoma de coroides, suponiendo una alternativa a la enucleación y una oportunidad de mantener el órgano y la función con un perfil de toxicidad relativamente bien tolerado.

Aunque el melanoma de coroides es un tumor poco frecuente el contexto de instituciones como el Instituto Catalán de Oncología y el hospital de Bellvitge, su infraestructura, la proximidad física, la disposición de medios técnicos y personales hace posible que sean un centro de referencia de esta patología. La afluencia importante de pacientes procedentes de diferentes lugares de origen conlleva a una acumulación de experiencia y de mejoría en la técnica que hacen que la braquiterapia oftálmica con semillas de I-125 sea un procedimiento terapéutico factible.

Los resultados obtenidos en cuanto a la supervivencia y el control local de la enfermedad han sido las esperadas para cada estadio tumoral y similares a las reportadas en otros centros que han utilizado I-125, demostrando ser una variable significativa en el control local el estadio COMS. La toxicidad experimentada en nuestro centro ha sido moderada, fácilmente manejable, que no ha requerido ingreso ni terapia invasivas en la mayor parte de los casos; con un perfil y una frecuencia similar a la descrita por otras series.

Por lo tanto, en el Instituto Catalán de Oncología- Hospital de Bellvitge, el tratamiento del melanoma de coroides con braquiterapia episcleral utilizando semillas de I-125 dada la respuesta de control de la enfermedad y la toxicidad encontrada es un procedimiento seguro, con buenos resultados y una alternativa viable sólida al tratamiento quirúrgico no conservador.



## 7º BIBLIOGRAFIA

---



- <sup>1</sup> Zimmerman LE, McLean IW: Changing concept concerning the malignancy of ocular tumors. *Arch Ophthalmol* 78:487,1975.
- <sup>2</sup> Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? *Br J Ophthalmol*. 1978;62: 420- 425.
- <sup>3</sup> Federman JL, Lewis MG; Clark WH, et al. Tumor associated antibodies in the serum of ocular melanoma patients. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaringol* 78:784,1974.
- <sup>4</sup> Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz J.A et al. A review of mortality from choroidal melanoma.II. A meta-analysis of 5-years mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*.1992;110:245-250.
- <sup>5</sup> Kujala E., Makitie T, Kivela T. Very long term prognostic of patient with malignant uveal melanoma. *Inves Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44.4651-4659.
- <sup>6</sup> Gass JD. Comparison of prognosis after enucleation vs cobalt 60 irradiation of melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:916-923.
- <sup>7</sup> Cruess AF,Augsburger JJ, Shields JA, et al. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology*. 1984;91:1716-1719.
- <sup>8</sup> Servodidio C, Abramson D. The Collaborative Ocular Melanoma Study. In: Kertes PJ, Conway MD, eds. *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide*. Baltimore,Md: Williams & Wilkins; 1998.
- <sup>9</sup> The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of preenucleation radiation of large choroidal melanoma, II: Initial mortality

findings. COMS report nº 10. *Am J ophthalmol*.1998; 125:779-796.

<sup>10</sup> Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Comparison of clinical, echographic, and histopathological measurements from eyes with mediumsized choroidal melanoma in the collaborative ocular melanoma study: COMS report no. 21. *Arch Ophthalmol* 2003;121:116371.

<sup>11</sup> Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report nº4. The Collaborative Ocular Melanoma Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:886-893.

<sup>12</sup> 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*. 2006 Dec;124(12):1684-93.

<sup>13</sup> Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988;32:23951.

<sup>14</sup> Vidal JL, Bacin F, Albuissou E, Rozan R, Desjardins L, D'Hermies F, Grange JD, Chauvel P, Caujolle JP, Sahel J, Diallo-Rosier L. Melanome 1992. Etude epidemiologique des melanomes uveaux en France. *J Fr. Ophtalmol* 1995; 18:520.

<sup>15</sup> Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198203.

<sup>16</sup> Neugut AI, Kizelnik-Freilich S, Ackerman C. Black-white differences in risk for cutaneous, ocular, and visceral melanomas. *Am J Public Health* 1994;84:1828.

<sup>17</sup> Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. Sunlight exposure as a risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985;313:789-92.

<sup>18</sup> Miller B, Abraham C, Cole GC, et al. Ocular malignant melanoma in South

---

African Blacks. *Br J Ophthalmol* 1981;65:720-2.

<sup>19</sup> Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977;95:63-9.

<sup>20</sup> Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res* 1991;51:13702.

<sup>21</sup> Holly EA, Aston DA, Char DH, Kristiansen JJ, Ahn DK. Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res* 1990;50:57737.

<sup>22</sup> Shields JA, Shields C. *Intraocular Tumors. A Text and Atlas.* Saunders, Philadelphia, 1992.

<sup>23</sup> Char DH. *Clin Ocul Oncol* 1989 Churchill Livingstone, 2nd edition, New York.

<sup>24</sup> Histopathologic characteristics of uveal melanoma in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no.6. *Am J Ophthalmol* 1998;125 (6): 745-66.

<sup>25</sup> Char DH, Miller T, Crawford JB. Analysis of melanoma cell type in uveal melanoma following treatment failure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:5436.

<sup>26</sup> The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of preenucleation of large melanoma II: Initial mortality findings. COMS report No 10. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:779-796.

<sup>27</sup> Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameter in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol.* 1996;41:161-195.

<sup>28</sup> Houlston RS, Damato BE. Genetic predisposition to ocular melanoma. [Review] [58 refs]. *Eye* 1999.

- <sup>29</sup> Desjardins L, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Lerouic L. Prognostic factors for malignant uveal melanoma. Retrospective study on 2,241 patients and recent contribution of monosomy-3 research. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Sep;29(7):741-9.
- <sup>30</sup> Scholes AG, Damato BE, Nunn J, Hiscott P, Grierson I, Field JK. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:100811.
- <sup>31</sup> Horsman DE, Sroka H, Rootman J, White VA. Monosomy 3 and isochromosome 8q in a uveal melanoma. *Cancer genetics & Cytogenetics* 1990;45:24953.
- <sup>32</sup> Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347:12225.
- <sup>33</sup> Robert. B. Avery. Intraocular melanomas. In: Vincent de Vita. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 7th edition. Section 3. 1809.
- <sup>34</sup> Leslie R. Holmes. Ojos, órbita y anejos en Oncología Clínica. Vol-II. 3ª Edición. 2005. 1433-1442.
- <sup>35</sup> Kanski, JJ. Tumores de úvea y retina. *Oftalmología clínica*. Ed Doyma, 2ª Ed. Págs 312-318.
- <sup>36</sup> Shields JA, Shields CL. Posterior uveal melanoma: Clinical and pathologic features, in *Intraocular Tumors. A text and atlas*. Philadelphia, PA, Saunders, 1992; 117-136.
- <sup>37</sup> Shields CL, Shields JA, De Potter P, Cater J, Tardio D, Barrett J. Diffuse choroidal melanoma. Clinical features predictive of metastasis. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 956-63.

- 
- <sup>38</sup> The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119:6706.
- <sup>39</sup> Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:46519.
- <sup>40</sup> Einhorn LH, Burgess MA, Gottlieb JA. Metastatic patterns of choroidal melanoma. *Cancer* 1974;34:10014.
- <sup>41</sup> Wagoner MD, Albert DM. The incidence of metastases from untreated ciliary body and choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1982;100:93940.
- <sup>42</sup> Shields JA, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino VJ, Portenar M. Hepatic metastasis and orbital recurrence of uveal melanoma after 42 years. *Am J Ophthalmol* 1985;100:6668.
- <sup>43</sup> Coupland SE, Sidiki S, Clark BJ, McClaren K, Kyle P, Lee WR. Metastatic choroidal melanoma to the contralateral orbit 40 years after enucleation. *Arch Ophthalmol* 1996;114:7516.
- <sup>44</sup> Char, DH; Miller, T. Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. *Br J Ophthalmol* 1995 Jul; 79(7): 692-6.
- <sup>45</sup> Wycliffe ND, Mafee MF. Magnetic resonance imaging in ocular pathology. *Top Magn Reson Imaging* 1999;10:384400.
- <sup>46</sup> Ferris, JD; Blomm, PA; Goddard, PR; Collins, C. Quantification of melanin and iron content in uveal malignant melanomas and correlation with magnetic resonance image. *Br J Ophthalmol* 1993 May; 77(5): 297-301

- <sup>47</sup> Char DH, Stone RD, Irvine AR, Crawford JB, Hilton GF, Lonn LI, Schwartz A. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1980 Feb; 89 (2): 223-230.
- <sup>48</sup> Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. 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.
- <sup>49</sup> Shields CL, Shields JA, Kiratli H et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*.1995; 102:1351-1361.
- <sup>50</sup> Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MCM, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118:3604.
- <sup>51</sup> Gass JD. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* 1980;87:5238.
- <sup>52</sup> The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1537-44.
- <sup>53</sup> Robertson DM. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:16170.
- <sup>54</sup> Augsburger JJ. Is observation really appropriate for small choroidal melanomas. [Review] [69 refs]. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:147-68.
- <sup>55</sup> Shields JA, Glazer LC, Mieler WF, Shields CL, Gottlieb MS. Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal

---

melanomas. *Am J Ophthalmol* 1990;109:64755.

<sup>56</sup> Meyer Schwickerath , Vogel MH. Malignant melanoma of the choroid treated with photocoagulation. A 10year ollowup. *odern Problems in Ophthalmology* 1974;12:5449.

<sup>57</sup> Apple DJ, Goldberg MF, Wyhinny G, Levi S. Argon laser photocoagulation of choroidal malignant melanoma. Tissue ffects after a single treatment. *Arch Ophthalmol* 1973;90:97101.

<sup>58</sup> Vogel MH. Treatment of malignant choroidal melanomas with photocoagulation. Evaluation of 10year ollowup data. *Am J Ophthalmol* 1972;74:111.

<sup>59</sup> Eide N. Primary laser photocoagulation of "small" choroidal melanomas. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:3514.

<sup>60</sup> Damato B, Leucona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit. Of 1632 patients. *Ophthalmology*.2004;111:977-983.

<sup>61</sup> Cajigal-Morales C, Valverde Almohalla S. Transpupillary thermotherapy in the primary management of choroidal melanoma. *Arco Soc Esp Oftalmol*.2005; 80:171-178.

<sup>62</sup> Bell DJ, Wilson MW. Choroisdal melanoma: Natural history and management options. *Cancer control*.2004;11:296-303.

<sup>63</sup> Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, Gordon ME. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2003;110:220714.

- <sup>64</sup> Zimmerman LE. Malignant melanoma. In: Spencer WH. *Ophthalmic Pathology*, 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986:2072139.
- <sup>65</sup> Augsburger JJ, Correa ZM, Freire J, Brady LW. Longterm survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology* 1998;105:16708.
- <sup>66</sup> Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, Brady LW. Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:55867.
- <sup>67</sup> Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov 22.
- <sup>68</sup> Shields, JA, Shields, CL. Management of posterior uveal melanoma. *Intraocular tumors. A text and atlas*. WB Saunders Co. 171-205.
- <sup>69</sup> Van den Aardweg GJ, Naus NC, Verhoeven AC, de Klein A, Luyten GP. Cellular radiosensitivity of primary and metastatic human uveal melanoma cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:25615.
- <sup>70</sup> Soulieres D, Rousseau A, Tardif M, Larochelle M, Tremblay M, Vaillancourt L et al. The radiosensitivity of uveal melanoma cells and the cell survival curve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:859.
- <sup>71</sup> Yang CM, Olsen KR, Schwade JG, Houdek PV, Markoe AM, Pisciotta V et al. Dose rate effect of 125I irradiation on normal rabbit eyes and experimental choroidal melanoma. *Experimental Eye Research* 1993;57:57785.

- <sup>72</sup> Dale RG. The application of the linearquadratic doseeffect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58:51528.
- <sup>73</sup> 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;77:235662.
- <sup>74</sup> Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M, Albano K et al. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:98995.
- <sup>75</sup> Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1930;14:1456.
- <sup>76</sup> Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 1966;50:147-55.
- <sup>77</sup> JM. Caminal, LI. Arias, M. Rubio Caso,O. Pujol, G. Roca, J. Pera, J. Arruga. Tratamientos conservadores en el melanoma de úvea: indicaciones y resultados de la radioterapia con placas de yodo 125. *Annals d'Oftalmologia* 2006;14(3):138-151
- <sup>78</sup> Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen K, Kivelä T: Iodine Brachytherapy as an Alternative to Enucleation for Large Uveal Melanomas. *Ophthalmology* 2003;110:2223-2234.
- <sup>79</sup> Jefferies P, Clemett RS, Turner JR. Radiation hazards during cobalt 60 plaque therapy for choroidal melanoma. *Aust Z J Ophthalmol* 1993;21:3741.
- <sup>80</sup> Finger P.T, Berson. A, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for

choroidal melanoma. Results of a 7-year study. *Ophthalmology*, 1999; 106:606-613.

<sup>81</sup> Finger PT, Moshfeghi DM, Ho TK. Palladium 103 ophthalmic plaque radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:16103.

<sup>82</sup> Valcarcel F, Valverde S, Cardenes H, Cajigal C, De la Torre A, Magallon R et al. Episcleral iridium-192 therapy for choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:109-17.

<sup>83</sup> Laube T, Fluhs D, Kessler C, Bornfeld N. determination of surgeon absorbed dose of iodine-125 and ruthenium-106 ophthalmic plaque surgery . *ophthalmology* 2000; 107: 366-369.

<sup>84</sup> S. Valverde Almohalla. Tratamiento conservador de los melanomas uveales posteriores con braquiterapia . *Oncología*. IV Curso Interdisciplinario de oncología: Melanoma. Vol 29, supl 1 , (108-112). 2006.

<sup>85</sup> Potter R, Janssen K, Prott FJ, Widder J, Haverkamp U, Busse H et al. Ruthenium-106 eye plaque brachytherapy in the conservative treatment of uveal melanoma: evaluation of 175 patients treated with 150 Gy from 1981-1989. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;30:1439.

<sup>86</sup> Lommatzsch PK. beta-irradiation of choroidal melanoma with 106Ru/106Rh applicators. 16 Years' experience. *Arch ophthalmol* 1983;101:7137.

<sup>87</sup> Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:544 –555.

<sup>88</sup> Nath R, Anderson LL, Luxton G, et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Committee Task Group No.

---

43. *Med Phys* 1995;22:209-234.

<sup>89</sup> Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, *et al.* 125- I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer* 1996;77:2356–2362.

<sup>90</sup> Earle JD, Kline RW, Robertson DM. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol* 1987;100:763–764.

<sup>91</sup> Richard Pötter, Erik Van Limbergen. Uveal Melanoma. The GEC-ESTRO hand book of brachytherapy. 2002.591-610.

<sup>92</sup> 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. *Med Phys* 1995;24:209 –234.

<sup>93</sup> Amanda L. Krintz, M.S., William F. Hanson, PH.D., Geoffrey S. Ibbott, PH.D., and David S. Followill, PH.D. A reanalysis of the collaborative ocular melanoma study medium tumor trial eye plaque dosimetry. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, No. 3, pp. 889–898, 2003

<sup>94</sup> Amanda L. Krintz, M.S., William F. Hanson, PH.D., Geoffrey S. Ibbott, PH.D., and David S. Followill, PH.D. A reanalysis of the collaborative ocular melanoma study medium tumor trial eye plaque dosimetry. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, No. 3, pp. 889–898, 2003

<sup>95</sup> Chiu-Tsao S-T, Anderson LL, O'Brien K, Stabile L, Liu JC. Dosimetry for 125I seed (model 6711) in eye plaques. *Med Phys* 1993;20:383–389.

<sup>96</sup> Zerda A, Chiu-Tsao S-T, Lin J, *et al.* 125I seed eye plaque dose distribution including penumbra characteristics. *Med Phys* 1996;23:407– 418.

- <sup>97</sup> Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, McGowan H, Jaywant S, Michaels H, Payne D, Pintilie M, Laperriere NJ, Simpson ER. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 May 1;59(1):94-100.
- <sup>25</sup> Muller K, Nowak PJ, de Pan C, Marijnissen JP, Paridaens DA, Levendag P, Luyten GP. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):116-22.
- <sup>99</sup> Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993;100:154754.
- <sup>100</sup> Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980;87:57181.
- <sup>101</sup> Gragoudas ES, Seddon JM, Egan et al. Long term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987; 94: 349-353.
- <sup>102</sup> 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.
- <sup>103</sup> Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, Meyer A, Nauraye C, Mazal A, Mammar H, Garcia P, D'Hermies F, Frau E, Plancher C, Asselain B, Schlienger P, Mazon JJ, Desjardins L. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):780-7.
- <sup>104</sup> Kath, R; Hayungs, J; Bornfeld, N; Sauerwin, W; Hoffken, K; Seeber, S.

---

Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer* 1993 Oct 1; 72(7): 2219-23.

<sup>105</sup> MacNeil, S; Wagner, M; Rennie, IG. Tamoxifen inhibition of ocular melanoma cell attachment to matrix proteins. *Pigment Cell Res* 1994 aug; 7(4): 222-6.

<sup>106</sup> Bedikian, AY; Legha, SS; Mavligit, G; Carrasco, CH; Khorana, S; Plager, C; Papadopoulos, N; Benjamin, RS. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver; a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*.1995 No 1; 76(9): 1665-70.

<sup>107</sup> de Waard-Siebinga, I; Creyghton, WM; Kool, J; Jager, MJ. Effects of interferon alfa and gamma on human uveal melanoma cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 1995 sep; 79(9):847-55.

<sup>108</sup> Tojo, D; Wenig, BL; Resnick, KI. Incidence of cervical metastasis from uveal melanoma: implications for treatment. *Head Neck* 1995 Mar-Apr; 17(2): 137-9.

<sup>109</sup> Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, Bechrakis N, Schuster R, Siehl J, Foerster M, Thiel E, Keilholz U. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2006 Dec;17 (12):1826-9.

<sup>110</sup> Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after <sup>125</sup>I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):101-8

<sup>111</sup> De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater JR, Brady LW. Plaque

radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity and survival outcome. Arch Ophthalmol. 1996 Nov;114(11):1357-65.

<sup>112</sup> Gunduz 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.

<sup>113</sup> Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas ( $\geq 8$ mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002;109:1838-49.

<sup>114</sup> Heindl LM, Lotter M, Strnad V, Sauer R, Naumann GO, Knorr HL High-dose ( $^{106}$ Ru) Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma : A clinico-pathologic study. Ophthalmologe. 2006 Nov 23.

<sup>115</sup> Bertil Damato, f.r.c.Ophth., Imran Patel, m.sc., Ian r. Campbell, b.sc. Local tumor control after  $^{106}$ Ru brachytherapy of choroidal melanoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 2, pp. 385–391, 2005

<sup>116</sup> Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. Ophthalmology. 1999 Aug;106(8):1579-87.

<sup>117</sup> S. Valverde Almohalla, B. Díaz Vega, J. M. Tomás San Pedro, J. L. Encinas Martín. Braquiterapia con hilos extraesclerales de iridio-192 en melanomas uveales posteriores. Resultados a largo plazo. Oncología, 2005; 28 (9):415-425

<sup>118</sup> Petrovich Z, Luxton G, Langholz B, Astrahan MA, Liggett PE. Episcleral plaque radiotherapy in the treatment of uveal melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24(2):247-51.

- <sup>119</sup> 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.
- <sup>120</sup> Moataz N El-Ghamry, M.D., Subir Nag, M.D., Aral Sezginis, Robert. Results of primary treatment of small or medium sized uveal melanoma with custom-made Nag Iodine-125 eye plaque: The Ohio State University experience with 119 patients. *Brachytherapy* 5 (2006) 78–117
- <sup>121</sup> Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai DL. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 619-623.
- <sup>122</sup> Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 767-774.
- <sup>123</sup> Michael R. Girvigian, Melvin A. Astrahan, Jennifer I. Lim, Alan L. Murphree, Denice Tsao-Wei, Zbigniew Petrovich.. Episcleral plaque 125I radiotherapy with episcleral LCF hyperthermia: A prospective randomized trial. *Brachytherapy* 2 (2003).
- <sup>124</sup> J. Pera, J. Caminal, C. Cinos, C. Gutierrez, L. Petriz, M. Quintana and F. Guedea. 49 Iodine-125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 60, Supplement1,2001.
- <sup>125</sup> Caminal Mitjana JM, Quintana Casany M, Pera Fabregas J, Cinos Cope C, Guedea F. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002 Jan;77(1):29-38.
- <sup>126</sup> Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA. Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life after iodine 125

brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No.3. Arch Ophthalmol. 2006 Feb;124(2):226-38.



## Agradecimientos

Dr. Pera y Dr. Polo. Por permitirme aprender de su experiencia profesional, de la visión global y a largo plazo de las cosas.

Dr. F. Guedea. Por darme la oportunidad de trabajar en su Servicio y por confiar en mí, a pesar de de ser en aquel momento una desconocida.

Dr. Caminal. Tanto por su profesionalidad como por su trato amable hacia los demás compañeros y los pacientes. Todo un maestro que hace parecer fácil lo difícil.

Ignasi Modolell. Por sus horas dedicadas a la braquiterapia y a mí, con toda la paciencia del mundo. Por ser compañero, amigo y saber encontrar siempre la frase adecuada.

Valentí Navarro. Por llevar la carga de todos los trabajos que ven la luz en el ICO y que llevan su sello anónimo. Dispuesto siempre a mejorar.

ICO. Por haber sido mi segunda escuela en esto de la Radioterapia. A todos los compañeros que, queriendo y sin querer me han enseñado cual es el verdadero orden de importancia de las cosas.

Unidad de Braquiterapia. Por su acogida desde el principio, por trabajar infatigablemente sin perder la sonrisa. Por esas mañanas de verde contrarreloj entre agujas y tubos, por esas tardes de sesiones interminables para que todo encajara a la perfección.

Mis padres y hermanos. Porque ellos son la causa de que yo esté aquí. A veces me habéis ayudado más al no darme un consejo, al haceros a un lado y dejarme cometer mis propios errores y no decir nunca: “Ya te lo había dicho”. Gracias por vuestro cariño.

Joaquín. Gracias por todas las ocasiones en las que creí que no te necesitaba, pero tú estabas ahí de todas formas para echarme una mano cuando las cosas se ponían muy feas. Gracias por tener capacidad de introducirte en el alma y ser capaz de ser crítico y amable a la vez. Gracias por tenerme en ese rinconcito.

De mil modos distintos han transformado mis limitaciones en hermosos privilegios y han hecho posible que caminara serena y feliz a la sombra de mis carencias.

