



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Programa de Doctorado:

Investigación en Ciencias de la Salud

La dosis radiobiológica en el tratamiento del melanoma de úvea posterior con braquiterapia epiescleral

Trabajo de investigación que presenta
D. David Miguel Pérez
para optar al grado de
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Dr. D. Francisco López-Lara Martín
Dr. D. Jesús María de Frutos Baraja

Septiembre de 2018



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

D. Francisco López-Lara Martín

Doctor en Medicina y Profesor Titular de Radiología de la Universidad de Valladolid

y

D. Jesús María de Frutos Baraja

Doctor por la Universidad de Valladolid y Colaborador Honorífico en la misma.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: **“La dosis radiobiológica en el tratamiento del melanoma de úvea posterior con braquiterapia epiescleral”**, ha sido realizado por D. David Miguel Pérez bajo nuestra dirección y cuenta con la aprobación para su presentación como Tesis Doctoral.

Valladolid, 25 de septiembre de 2018

Fdo.: Dr. D Francisco López-Lara Martín

Fdo.: Dr. D. Jesús M.^a de Frutos Baraja

A mi mujer Carolina

A mis hijos Paula y Mateo

A mis padres Milagros y Germán

Es difícil relatar y resumir lo que ha significado el proceso de elaboración y escritura de esta tesis doctoral: sus considerables y numerosas desazones, los madrugones, el continuo estudio y la siempre constante actualización de contenidos. Tratar de compaginar el ritmo del hospital, que requiere de una dedicación y de un aprendizaje constante, con la vida en casa, con dos pequeños a los que hay que prestar atención, no ha sido fácil. Por resumir y para que lo entienda el lector, a uno sólo le queda como último recurso arañar horas al descanso y sus seres queridos para ser capaz de culminar tan importante empresa.

Pero el camino, aunque ha sido largo, también ha sido fructífero y con absoluta seguridad podré mirar hacia atrás y sentirme satisfecho por el trabajo realizado.

Durante estos años son muchas las personas que han participado directa o indirectamente en la elaboración de este trabajo. A todos ellos quiero mostrar su desinteresado apoyo y toda la confianza depositada.

Agradezco:

A mis directores de tesis el Prof. Dr. D. Francisco López-Lara Martín y al Dr. D. Jesús María de Frutos Baraja por la proposición del tema y por sus enseñanzas, apoyo y motivación para la culminación de estos estudios. Su acogimiento y trato ha ido mucho más allá de lo profesional.

A los componentes de la Unidad de Tumores Intraoculares, especialmente a la Dra. Dña. María Antonia Saornil y al Dr. D. Ciro García Álvarez, por la revisión de este trabajo, por la creación de la base de datos de la que se ha nutrido este estudio y por su constante actualización mediante el seguimiento de los pacientes. Esto ha hecho posible durante más de 20 años seguir aprendiendo, mejorar los tratamientos y ser una fuente de publicaciones de referencia, en España y fuera de ella, para los tumores intraoculares. A las Dras. Dña. Pilar Alonso y Dña. Patricia Diezhandino, por sus consejos, sus aportaciones y sus ánimos durante este y otros muchos proyectos que seguro emprenderemos juntos.

A toda la Unidad de Radiofísica del Hospital Clínico por haberme enseñado esta maravillosa profesión, por su paciencia conmigo durante mis años de residencia, por sus ejemplos, su dedicación, su amistad y por permitirme ser uno más en la plantilla. Gracias de corazón a Ángel del Castillo, Ricardo Torres, María Ruíz, Delfín Alonso, Manuel Agulla, Carlos Andrés, Raquel Barquero, Ana Vilorio, Aurelio Bravo, María Ángeles Marcos, Ana Cid, Daniel Martínez y Víctor de la Llana.

Al servicio de radioterapia en toda su extensión especialmente a los doctores: María Sánchez-Belda, María Luisa del Valle, Daniel Rodríguez, Ascensión de la Torre, María José Borau, María Herrera y María Iglesias por su cariño y sus aportaciones tanto en lo profesional como en lo personal.

A todos mis compañeros de trabajo que no he nombrado expresamente y que forman parte de mi vida profesional y personal en igual medida: residentes, técnicos, enfermeros, licenciados especialistas, administrativos, auxiliares, celadores. Gracias de nuevo.

Al Prof. Dr. D. Manuel Pérez Martínez por la lectura de este trabajo y sus valiosas contribuciones.

En el apartado personal, no por ello menos importante, agradezco:

A mi mujer Carolina, por su apoyo y ánimo cada día, por ser la mejor compañera que uno puede desear, por compartir buenos y malos momentos y por ser la excelente madre que es para nuestros dos hijos, Paula y Mateo Miguel Valentín.

A mi madre Milagros, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por haber trabajado tan duro para sacarnos adelante a mí y a mis hermanos, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Germán†, por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizaron y que siempre me infundió, por sus consejos, por permitirme hacer y estudiar lo que me gustaba y por el valor mostrado para sacar adelante a cuatro hijos. Siempre estarás en mis pensamientos.

A mis hermanos Julio Cesar, Begoña Beatriz y Álvaro, por estar conmigo, por apoyarme, por compartir tertulias, miedos e inquietudes y sobre todo por acompañarme en la vida y darme sustento, los quiero mucho.

A mis suegros Sofía y Jesús, por su ayuda y acogimiento durante todos estos años y por haberme tratado como a un hijo desde el primer momento. Gracias de corazón.

A mis amigos y familiares: Iván, Mario, Juan José, Carlos, Beatriz, Vanesa, Aneta, Jaime, Rafael, Fran, Loli, Susana, Alberto, Eva, José, Jimena, Ariadna y Rubén. Gracias.

The Most Exciting Phrase in Science Is Not 'Eureka!' But 'That's funny ...'

Isaac Assimov

It is not the mountain we conquer but ourselves

Edmund Hillary

*You can know the name of a bird in all the languages of the world,
but when you're finished, you'll know absolutely nothing whatever about the bird...*

So let's look at the bird and see what it's doing -- that's what counts

Richard Feynman

只有那些知道如何对一切感到满意的人才会感到高兴

孔子

*People are persuaded to spend money we don't have,
on things we don't need, to create impressions that won't last,
on people we don't care about*

Emile H. Gauvreay

I have not failed. I've just found 10,000 ways that won't work

Thomas Edison.

Publicaciones

Publicaciones relacionadas con la tesis doctoral

David Miguel, Jesús María de Frutos-Baraja, Francisco López-Lara, María Antonia Saornil, Ciro García-Álvarez, Pilar Alonso, Patricia Diezhandino. *Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses*. J Contemp Brachytherapy, 2018; 10, 2: 123–131.

David Miguel, Jesús María de Frutos-Baraja, Francisco López-Lara, María Antonia Saornil, Ciro García-Álvarez, Pilar Alonso, Patricia Diezhandino. *Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I*. J Contemp Brachytherapy, 2018; 10, 4: 337-346.

David Miguel, Jesús María de Frutos-Baraja, Francisco López-Lara, María Antonia Saornil, Ciro García-Álvarez, Pilar Alonso, Patricia Diezhandino. *Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II*. J Contemp Brachytherapy, 2018; 10, 4: 347–359.

Sesiones clínicas y formación vinculadas a la tesis doctoral

Radiobiology in ocular Brachytherapy. UTI training in ocular brachytherapy for Singaporean Specialists. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. 6 de junio de 2018.

Agudeza Visual y Radiobiología en el melanoma de Úvea posterior. Sesión clínica en el Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 19 de mayo de 2018.

Agudeza Visual y Radiobiología en el melanoma de Úvea posterior. Sesión clínica en el Sección de Radiofísica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 26 de mayo de 2018.

Comunicaciones y posters relacionados con la tesis doctoral

Radiobiology in ocular Brachytherapy. UTI training in ocular braquitherapy for Singaporean Specialists. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. 6 de junio de 2018.

Agudeza Visual y Radiobiología en el melanoma de Úvea posterior. Sesión clínica en el Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario. 19 de mayo de 2018.

Estudio de la influencia de la dosis radiobiológica en el tratamiento de melanoma úvea posterior mediante braquiterapia episcleral. D. Miguel. I Jornada de Investigación en Bioingeniería y Medicina. 22 de marzo, Valladolid, 2018.

Variación de la dosis radiobiológica con el tiempo de aplicación en tratamientos de braquiterapia episcleral. David Miguel Pérez, Jesús María de Frutos Baraja, Ángel del Castillo Belmonte, Carlos Andrés Rodríguez, Delfín Alonso Hernández, Manuel Agulla Otero, María Antonia Saornil, Patricia Diezhandino, Mónica Gómez Incio, Francisco López-Lara. 5 congreso conjunto 21 SEF/16 SEPR. 13-16 junio Girona,2017. Publicado en Acta 5 congreso conjunto 21 SEF/16 SEPR. 13-16 junio Girona,2017. La radiación progreso y salud, 2017, 991 (Abstract).

Variación del tiempo de tratamiento en braquiterapia episcleral obtenido mediante corrección de heterogeneidades. David Miguel Pérez, Ángel del Castillo Belmonte, Jesús María de Frutos Baraja, Manuel Agulla, Carlos Andrés Rodríguez, Ricardo Torres Cabrera, Ciro García Álvarez, Delfín Alonso Hernández, Daniel Martínez Rodríguez, Francisco López-Lara. 5 congreso conjunto 21 SEF/16 SEPR. 13-16 junio Girona,2017. Publicado en Acta 5 congreso conjunto 21 SEF/16 SEPR. 13-16 junio Girona,2017. La radiación progreso y salud, 2017, 1186 (Abstract).

Physical and radiobiological dose in tumor and surrounding ocular structures. David Miguel Pérez; Jesús de Frutos Baraja; Manuel Agulla Otero; Delfín Alonso Hernández; Daniel Rodríguez Domínguez; Ciro García Álvarez; Patricia Diezhandino García; Pilar Alonso Martínez; Mónica Gómez Incio; María Ruiz Aznar. XIX Congreso SEOR y I Congreso SEOC. 6-10 junio Santander,2017. Publicado en Clinical & Translational Oncology. 2017; 19,1; 97-98 (Abstract).

Radiobiological dose in episcleral brachytherapy. David Miguel Pérez; Jesús de Frutos Baraja; Carlos Andrés Rodríguez; Francisco López-Lara Martín; María Antonia Saornil Álvarez; Pilar Alonso Martínez; Patricia Diezhandino García; Daniel Martínez Rodríguez; Ricardo Torres Cabrera; María Ruiz Aznar. XIX Congreso SEOR y I Congreso SEOC. 6-10 junio Santander,2017. Clinical & Translational Oncology. 2017; 19,1; 99 (Abstract).

Episcleral brachytherapy for uveal melanoma: analysis of 311 cases. Pilar Alonso Martínez; Patricia Diezhandino García; María Antonia Saornil Álvarez; Ciro García Álvarez; Jesús María de Frutos Baraja; David Miguel Pérez; María Fe Muñoz Moreno; María Herrera Román; María Iglesias Fernández, Francisco López-Lara Martín. XIX Congreso SEOR y I Congreso SEOC. 6-10 junio Santander,2017. Clinical & Translational Oncology. 2017; 19,1; 25 (Abstract).

Índice

Índice

Justificación.....	1
Introducción.....	9
1. Anatomía y fisionomía del ojo humano.....	11
1.1. El globo ocular.....	11
1.1.1. La esclera.....	11
1.1.2. La úvea.....	12
1.1.3. La retina.....	13
1.1.4. Las cámaras del ojo.....	14
1.2. El aparato protector del globo ocular.....	14
1.2.1. La cavidad ósea.....	14
1.2.2. La conjuntiva.....	15
1.2.3. Los párpados.....	15
1.2.4. Las glándulas lacrimales.....	15
1.3. El sistema oculomotor.....	15
1.4. El diagrama retinal.....	16
1.5. Los melanocitos.....	17
2. El melanoma de úvea posterior.....	19
2.1. Epidemiología.....	19
2.1.1. Factores de riesgo.....	20
2.1.2. Lesiones predisponentes y patologías asociadas concurrentes.....	21
2.2. Clasificación.....	22
2.2.1. Clasificación TNM.....	23
2.2.2. Clasificación COMS.....	24
2.3. Clasificación histopatológica y tipos celulares.....	25
2.4. Sintomatología clínica.....	25
2.5. Diagnóstico.....	26
2.6. Diagnóstico diferencial.....	27
2.7. Evolución y diseminación metastásica.....	27
2.8. Factores pronósticos.....	28
2.8.1. Factores pronósticos clínicos.....	29
2.8.2. Factores pronósticos histológicos.....	30
2.8.3. Factores citogenéticos.....	31
2.8.4. Factores moleculares y transcryptómicos.....	32
2.8.5. Independencia de los factores pronósticos y estudios combinados.....	32

2.9.	Tratamiento del melanoma de úvea posterior.....	32
3.	La braquiterapia epiescleral.....	35
3.1.	La radioterapia en la medicina.....	35
3.2.	La radioterapia externa.....	35
3.3.	La braquiterapia.....	35
3.3.1.	Tipos de braquiterapia.....	36
3.4.	Justificación de la braquiterapia epiescleral.....	36
3.5.	Los isótopos de tratamiento.....	38
3.5.1.	El isótopo de ¹²⁵ I.....	39
3.5.2.	El isótopo de ¹⁰⁶ Ru.....	39
3.6.	Prescripción de la dosis, tasa y definición de los márgenes.....	39
3.7.	Formalismo para el cálculo de dosis.....	40
3.8.	Modificación de la dosis de referencia según el nuevo formalismo.....	42
3.9.	Protección radiológica en braquiterapia oftálmica.....	43
3.10.	Toxicidad en tejido sano.....	44
3.11.	Otras patologías tratadas mediante braquiterapia epiescleral.....	46
4.	Radiobiología.....	47
4.1.	El efecto de la interacción radiación-materia.....	47
4.2.	El ciclo celular.....	49
4.3.	Curva de supervivencia celular.....	50
4.4.	Las 5 Rs de la radiobiología.....	51
4.5.	Los modelos de supervivencia celular.....	52
4.6.	La dosis biológica efectiva para braquiterapia de baja tasa.....	53
4.7.	Parámetros radiobiológicos para el melanoma de úvea posterior.....	54
4.8.	La importancia de la radiobiología en el desarrollo de la radioterapia.....	54
	Hipótesis.....	57
	Objetivos.....	61
1.	Objetivo principal.....	63
2.	Objetivos secundarios.....	63
	Metodología.....	65
1.	Diseño del estudio.....	67
2.	Pacientes.....	67
3.	Indicación de tratamiento.....	67
4.	Criterios de inclusión.....	68
5.	Criterios de exclusión.....	68

6.	Seguimiento del paciente	68
7.	Metodología de recogida de datos.....	69
7.1.	Consideraciones legales.....	69
7.2.	Depuración y corrección de datos	70
7.3.	Aspectos éticos.....	70
7.4.	Pérdida de seguimiento	70
8.	Evaluación de la dosis.....	70
8.1.	Adquisición de datos.....	70
8.2.	Dosimetría clínica	71
8.3.	Definición de los puntos de cálculo de interés	71
8.4.	Optimización de la dosimetría	73
9.	Los aplicadores epiesclerales.....	74
9.1.	Los aplicadores ROPES.....	74
9.2.	Los aplicadores COMS	74
9.3.	Los aplicadores de BEBIG de ¹⁰⁶ Ru.....	74
9.4.	Otros aplicadores epiesclerales	75
10.	Las fuentes de braquiterapia de baja tasa	75
10.1.	El modelo de semilla 6711 de ¹²⁵ I.....	75
10.2.	El modelo de I25.S16 por Bebig de ¹²⁵ I	75
10.3.	El isótopo de ¹⁰⁶ Ru	76
10.4.	Verificación de las fuentes	76
11.	Inserción y desinserción del aplicador.....	76
12.	Montaje, transporte y desmontaje del aplicador	77
13.	Aseguramiento de la calidad del procedimiento	79
13.1.	Diagrama de flujo del proceso de la braquiterapia epiescleral.....	79
13.2.	Vía clínica.....	80
14.	Tratamiento de los datos y análisis estadístico	81
14.1.	Variables.....	81
14.1.1.	Variables principales.	81
14.1.2.	Variables secundarias.	81
14.2.	Análisis descriptivo de la muestra.....	82
14.3.	Conversión de los datos de agudeza visual.....	83
14.4.	Descripción de los observables a estudiar en el análisis estadístico	83
14.5.	El método de Kaplan-Meier y los modelos de riesgos proporcionales.....	85
14.6.	Estudio estadístico general y presentación de resultados	86

14.7.	Aplicaciones para el estudio estadístico	88
	Resultados.....	89
1.	Descripción estadística de la cohorte de pacientes	91
1.1.	Características generales de la muestra.....	91
1.1.1.	Pacientes.....	91
1.1.2.	Pacientes excluidos	91
1.1.3.	Seguimiento.....	92
1.2.	Características demográficas de la muestra	92
1.3.	Características clínicas de la base de pacientes.....	92
1.3.1.	Análisis de las variables cuantitativas	92
1.3.2.	Análisis de las variables cuantitativas	99
2.	Influencia de la dosis radiobiológica en el control local de la enfermedad	102
3.	Influencia de la dosis radiobiológica en la conservación del globo ocular	105
4.	Influencia de la dosis radiobiológica en la preservación de la función visual	109
4.1.	Consideraciones iniciales.....	109
4.2.	Ajuste.....	109
4.3.	Estudio de la preservación de la agudeza visual.....	111
5.	Influencia de la dosis radiobiológica en el control sistémico/supervivencia	115
5.1.	Metástasis	115
5.2.	Supervivencia global.....	117
5.3.	Supervivencia específica	117
6.	Influencia de la dosis radiobiológica en los efectos secundarios muy frecuentes	120
6.1.	Estudio de los efectos secundarios.	120
6.2.	Retinopatía por radiación	120
6.3.	Cataratas radioinducidas.....	123
6.4.	Desprendimiento de retina.....	127
6.5.	Neuropatía óptica	129
6.6.	Hemorragia vítrea.....	131
6.7.	Glaucoma neovascular	135
7.	Influencia de la dosis radiobiológica en los efectos secundarios frecuentes.	138
7.1.	Dolor	138
7.2.	Diplopia.....	139
7.3.	Ptosis palpebral	141
7.4.	Necrosis escleral	142
8.	Resumen general de los resultados.....	145

8.1. Resumen del método de Kaplan-Meier	145
8.2. Resumen del análisis de riesgos proporcionales	146
Discusión.....	149
1. Introducción.....	151
2. Limitaciones del estudio	153
3. Fortalezas del estudio.....	155
4. Método estadístico.....	156
5. Criterios de exclusión.....	158
6. Estudio de la cohorte de pacientes	159
6.1. Características demográficas	159
6.2. Presentación del tumor	159
6.3. Tratamiento.....	160
7. Control local de la enfermedad.....	162
8. Conservación del ojo.....	166
9. Regresión de la agudeza visual.....	169
10. Control sistémico/supervivencia	175
10.1. Metástasis	175
10.2. Supervivencia	177
11. Efectos secundarios muy frecuentes	180
11.1. Retinopatía	180
11.2. Cataratas.....	183
11.3. Desprendimiento de retina	185
11.4. Neuropatía óptica	188
11.5. Hemorragia vítrea	190
11.6. Glaucoma neovascular.....	191
12. Efectos secundarios frecuentes	194
12.1. Dolor.....	194
12.2. Diplopia	195
12.3. Ptosis palpebral.....	196
12.4. Necrosis escleral	196
13. Trabajo futuro.....	199
14. Aplicación traslacional del trabajo	200
Conclusiones.....	205
Bibliografía.....	209
Anexos.....	234

I. Recogida de datos	236
II. Seguimiento del paciente	242
III. Consentimiento informado	244
IV. Resumen de los datos del paciente.....	246
V. Informe dosimétrico.....	247
VI. Monitoreo de la radiación y protección radiológica	249
Anexo Publicaciones.....	251

Abreviaturas y unidades

AKS	<i>Air kerma strength</i> : intensidad de kerma en aire
ALARA	<i>As low as reasonably achievable</i> : tan bajo como sea razonablemente posible
ABS	<i>American Brachytherapy Society</i> : Sociedad Americana de Braquiterapia
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
AV	Agudeza visual
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> : Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer
BED	<i>Biological effective dose</i> : dosis efectiva biológica
BOCYL	Boletín Oficial de Castilla y León
B.O.E.	Boletín Oficial del Estado
BT	Braquiterapia
CA	Cámara anterior
CC	Cuerpo ciliar
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> : Comité de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas
Champi.	Forma de champiñón
Coef	Coefficientes de los ajustes
CNEA	Comisión Nacional de Energía Atómica
CTV	<i>Clinical tumor volumen</i> : volumen clínico del tumor

COMS	<i>Collaborative Ocular Melanoma Study</i> : Estudio Colaborativo para el Melanoma Ocular
DHL	Deshidrogenasa láctica
DS	Desviación típica
DR	Desprendimiento de retina
ecuad-ora	Entre ecuador y ora serrata
Err	Error típico de la estimación
FSA	Función de supervivencia acumulada
FAZ	<i>Foveal avascular zone</i> : zona avascular de la fovea
GOT	Glutámico oxalacético transaminasa
GPT	Glutámico pirúvico transaminasa
G1	Primera fase del ciclo celular
G2	Tercera fase del ciclo celular
Gy	Gray: unidad de medida de radiación absorbida $1\text{Gy}=1\text{J}/\text{Kg}$
GEP	<i>Gen expresión profile</i> : perfil de expresión genética
GNV	Glaucoma neovascular
GTV	<i>Gross tumor volumen</i> : volumen tumoral macroscópico
Gy/h	Unidad de tasa de dosis absorbida
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
HDR	<i>High dose rate</i> : alta tasa de dosis
HR	<i>Hazard ratio</i> : tasa instantánea de riesgo
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> : antígeno leucocitario humano

HVL (mm Pb)	<i>Half value layer</i> : capa hemireductora en mm de plomo
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i> : Agencia Internacional de Energía Atómica
IC	Intervalo de confianza
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i> : Comisión Internacional de Protección Radiológica
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i> : Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas
Isot.	Isótopo
Ki-67:	Marcador inmunohistoquímico de proliferación celular
LDR	<i>Low dose rate</i> : baja tasa de dosis
LET	<i>Linear energy transfer</i> : energía cedida por unidad de longitud
LI	Valor inferior al intervalo de confianza del 95 %
LS	Valor superior al intervalo de confianza del 95 %
MeV	Megaelectrón-voltio, unidad de energía
Max	Máximo
Min	Mínimo
mm	Milímetros
mRNA	ARN mensajero
N	Número
NA	No aplicable
NOR	Neuropatía óptica por radiación

p-NORM	Estadístico asociado a la prueba de Kolmogorov-Smirnov de normalidad
NIST	<i>National Institute of Standards Technology</i> : Instituto Nacional de Estándares en Tecnología
Pos-ecua	Posterior al ecuador
Post	Borde con localización posterior
NO	Nervio óptico
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> : tomografía por coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
P	Valor en % que sobrevive al observable al final del intervalo
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PIO	Presión intraocular
PTV	<i>Planning target volume</i> : volumen blanco de tratamiento
post	Borde posterior
PS	Probabilidad de sobrevivir
R	Coefficiente de correlación
Ref	Unidad de referencia de la variable
RM	Resonancia magnética
ROR	Retinopatía óptica por radiación
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre específica

Sig	Significación estadística de la prueba
T	Tiempo
TAC	Tomografía axial computarizada
TERT	Técnico especialista en radioterapia.
TLD	<i>Thermoluminescence detectors</i> : detectores termoluminiscentes
TG	<i>Task group</i> : grupo de trabajo
TKRA	Tasa de kerma de referencia en aire
TTT	Termoterapia transpupilar
SG	Supervivencia global
SLM	Supervivencia libre media
SLE	Supervivencia libre específica
QA	<i>Quality assurance</i> : aseguramiento de la calidad
UTI	Unidad de Tumores Intraoculares
V	Agudeza visual en la escala de Snellen
Verd-avell	Verde-avellana
VAS	<i>Visual aquity scale</i> : escala de agudeza visual
Δ(%)	Diferencia de agudeza visual en tanto por ciento
VAS_{ini}	Agudeza visual en escala lineal inicial
VAS_{rev}	Agudeza visual en escala lineal evaluada en una revisión
$\mu\text{Gym}^2/\text{h}$	Unidad de TKRA
cGy/h	Dosis absorbida por unida de tiempo

Justificación

El melanoma es un cáncer de estirpe melanocítica con características agresivas y, a menudo, fatal para el paciente que lo padece. En concreto, el melanoma ocular, es el tipo más frecuente de melanomas después del cutáneo acumulando el 5% de los casos y representa aproximadamente el 85% de todos los tumores intraoculares presentes en adultos [1]. En el caso concreto del melanoma uveal, puede localizarse en todo el tracto uveal (el iris, el cuerpo ciliar y la coroides), su incidencia es de 6 a 7 casos por millón de habitantes al año y la edad media de aparición es de 60 años [2,3].

Por su incidencia, en España, los melanomas de úvea están catalogados dentro del sistema de enfermedades raras con la referencia ORPHA39044. El diagnóstico, tratamiento e investigación se realiza en centros especializados y referenciales con unidades de oncología ocular capaces de ofrecer tratamientos multidisciplinares y multiprofesionales. El Hospital Clínico Universitario de Valladolid por medio de su Unidad de Tumores Intraoculares (UTI) del Adulto es uno de los cuatro centros especializados de referencia que existen en España y, desde hace años, desarrolla una línea de investigación en colaboración con institutos universitarios tanto nacionales como internacionales. Este grupo de trabajo, al que pertenece el autor del presente manuscrito, engloba los servicios de Oncología Radioterápica y Oftalmología del Hospital Clínico Universitario (SACYL Salud pública Castilla y León) los cuales han desarrollado una unidad de Oncología Ocular durante los últimos 24 años que presenta la siguiente trayectoria:

Se han diagnosticado y tratado más de 1500 pacientes nuevos de los cuales más de 650 son pacientes con melanoma de úvea.

Se han desarrollado terapias de tratamiento multidisciplinar como la braquiterapia episcleral. En este sentido, hasta el momento, 320 pacientes han sido tratados mediante esta modalidad.

Se han puesto en marcha protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para todos estos pacientes.

Se ha convertido en una Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud reconocida por el Ministerio de Sanidad, por resolución de diciembre de 2008, para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Los pacientes son referidos desde diferentes CCAA de acuerdo a los estándares señalados por recomendaciones del Ministerio de Sanidad.

Una vez diagnosticado el tumor primario se deben realizar exámenes complementarios para descartar la extensión a distancia de la enfermedad fundamentalmente mediante análisis

sanguíneos de las enzimas hepáticas y pruebas radiológicas como la ecografía abdominal o una tomografía computarizada (TC) de tórax. En ese momento, menos de un 2% de los pacientes presenta metástasis detectables [4]. Sin embargo, la mortalidad a 5 años para tumores menores de 10 mm de diámetro en su base es aproximadamente del 15% mientras que para los mayores de 15 mm se incrementa hasta el 53% [3,5]. Una vez diagnosticada la enfermedad metastásica aproximadamente el 80% de los pacientes fallece al cabo de 1 año y el 92% a los 2 años. Se han documentado metástasis 40 años posteriores al primer diagnóstico y tratamiento del tumor primario, aun existiendo un buen control local. Esto es debido a la capacidad que tiene la enfermedad de producir metástasis subclínicas que permanecen quiescentes [6,7].

Al igual que en otros tipos de cáncer, los melanomas se desarrollan como consecuencia de una acumulación de anomalías genéticas localizadas en el ADN de las células precursoras. Dichas anomalías promueven la proliferación celular y previenen la vía normal de la apoptosis celular como respuesta al daño repetido de las secuencias de nucleótidos. Más aún, los melanocitos alterados, que resultan de la selección de genes mutados, permiten el crecimiento tumoral, la vascularización, la evasión de la respuesta inmune, la invasión tumoral y finalmente la diseminación a distancia en forma de metástasis [8].

La capacidad de malignidad de los melanomas oculares depende de diversos factores como son: el tamaño en el momento del diagnóstico, la extensión extraescleral, el crecimiento rápido, la invasión del cuerpo ciliar, la infiltración linfocitaria, la morfología, el tipo celular, las anomalías cromosómicas y el perfil genético, entre otros [9].

El diagnóstico del melanoma de úvea se realiza con oftalmoscopia y ecografía alcanzando una precisión superior al 99,5% en manos de profesionales suficientemente entrenados [10]. La tomografía de coherencia óptica (OCT), la angiografía con fluoresceína, la tomografía computarizada (TC) y finalmente la resonancia magnética (RM) son técnicas de utilidad para valorar el tamaño tumoral, la patología asociada y la extensión extraocular [4].

Existen diferentes opciones en el tratamiento que se pueden concentrar en tres ramas principales [11]:

La radioterapia llevada a cabo en tres modalidades, a saber: la braquiterapia episcleral con aplicadores temporales, la terapia con protones y la radioterapia estereotáxica [11].

Las terapias basadas en luz láser fundamentalmente la termoterapia transpupilar y la terapia fotodinámica [11].

La cirugía en cualquiera de sus modalidades y combinada o no con braquiterapia episcleral. Estas técnicas son la exorresección, la endorresección, la enucleación y finalmente la exenteración [11].

Ninguna de las modalidades anteriores ha logrado demostrar una mejora en la supervivencia de los pacientes, considerándose, por tanto, que la evolución de la enfermedad sistémica es independiente de la forma de tratamiento del tumor primario [12].

Las preferencias en el tratamiento han ido cambiando en las últimas décadas. La enucleación ha sido el procedimiento estándar hasta la década de los 80 cuando la radioterapia fue establecida como una alternativa terapéutica válida siendo, como mínimo, igual de efectiva en controlar el crecimiento tumoral con el beneficio añadido de proteger la función visual [2]. La braquiterapia episcleral y el tratamiento con protones han jugado un importante papel en este sentido.

Los objetivos generales del tratamiento conservador son la destrucción del tumor local intentando conseguir un menor número de efectos secundarios, es decir, preservar, dentro de lo posible, la función visual sin empeorar la supervivencia de los pacientes.

La braquiterapia está indicada sobre todo en tumores pequeños activos, medianos y algunos grandes por lo que se constituye como el tratamiento más empleado [10]. La forma de administración consiste en suturar un aplicador con una cantidad conocida de radionucleido sobre la esclera inmediatamente subyacente al tumor y mantenerlo el tiempo suficiente hasta alcanzar la dosis terapéutica. La dosis de prescripción recomendada por la Asociación Americana de Braquiterapia (ABS), que se han convertido en un estándar actualmente, es 85 Gy al ápex del tumor teniendo en cuenta que dicha dosis debe de contener la base del tumor completamente. La tasa de dosis debe de estar comprendida entre 1,05 a 0,60 Gy/h, lo que corresponde a un implante temporal de entre 3 y 10 días de duración, respectivamente [13]. El tiempo de aplicación dependerá fundamentalmente del tamaño del tumor y del radionucleido empleado. No obstante, aunque en todos los tratamientos la tasa de dosis se mantiene entre los rangos recomendados, los efectos de la misma parecen más claros para los órganos de reacción tardía que para el control tumoral. Aumentando la tasa de dosis y por tanto disminuyendo la duración del implante aumentaría, al menos de manera teórica, el rendimiento terapéutico ya que reducimos la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios posteriores al tratamiento [14,15].

Los efectos de las interacciones de las radiaciones ionizantes en el campo de la medicina son estudiados por diferentes profesionales como los físicos médicos o los oncólogos

radioterápicos, entre otros. Dicha interacción consiste básicamente en la transferencia de energía de una fuente radiactiva a un medio y sus efectos están englobados dentro del área denominada como radiobiología. Las consecuencias de la radiación en los organismos vivos son un tema de gran interés científico en la actualidad [16].

En este sentido, durante el tratamiento temporal de braquiterapia epiescleral, en todo tejido del globo ocular se deposita una dosis física que a su vez tiene asociada una dosis biológica efectiva (BED). Esta dosis dependerá de distintos parámetros como son la vida media del radioisótopo de tratamiento, el tiempo de aplicación del inserto, la constante de reparación de las células que reciben la radiación y el cociente radiobiológico que nos da muestra de la sensibilidad del tumor y el tejido sano a la radiación [17]. De esta manera, para el ápex del tumor, aunque la dosis física de prescripción sea la misma en todos los casos, la dosis radiobiológica no lo será y su estudio puede estar relacionado con la respuesta al tratamiento. De la misma manera, la interpretación radiobiológica podría ser capaz de predecir posibles complicaciones oculares que se producen habitualmente después de un tratamiento con braquiterapia epiescleral y cuya casuística no está clara ya que frente a la misma dosis física unos pacientes las desarrollan y otros no.

Por todo lo anterior, parece fundamental proporcionar información del equivalente de dosis radiobiológica en función de patrones reconocibles tanto en el tumor, como en los órganos de riesgo, dentro del globo ocular de forma que podamos cuantificar el efecto de la radiación depositada por el implante temporal de braquiterapia epiescleral.

Existe una clara escasez de resultados publicados donde se establezcan análisis entre la dosis física y sus implicaciones en el control local, la conservación del globo, la preservación de la agudeza visual, el control sistémico y la aparición de efectos secundarios. En el caso de la dosis radiobiológica dicha escasez se torna en ausencia casi absoluta, apenas un par de trabajos arrojan luz en este sentido y sólo de manera teórica, ya que sus análisis no se aplican a series clínicas de pacientes.

El propósito de este estudio es emplear las dosis radiobiológicas y físicas como un grupo de variables con posible valor pronóstico en el tratamiento mediante braquiterapia epiescleral para pacientes diagnosticados de melanoma de úvea posterior.

Como parte de la optimización de los tratamientos administrados, el autor de este trabajo y por ende la Unidad Clínica que da soporte a esta investigación tiene un segundo propósito: la aplicación traslacional. Para ello, en función de los resultados obtenidos intentaremos adecuar no sólo las dosis físicas, que ya se realiza, sino también las dosis radiobiológicas. De este modo

se podrá proporcionar tratamientos más efectivos desde el punto de vista clínico, con menores efectos adversos, siempre dentro de la medida de lo posible. Así mismo, y como fruto de estos estudios, podremos adelantarnos a los posibles efectos secundarios posteriores al tratamiento para poder actuar de una manera más eficiente frente a ellos.

Introducción

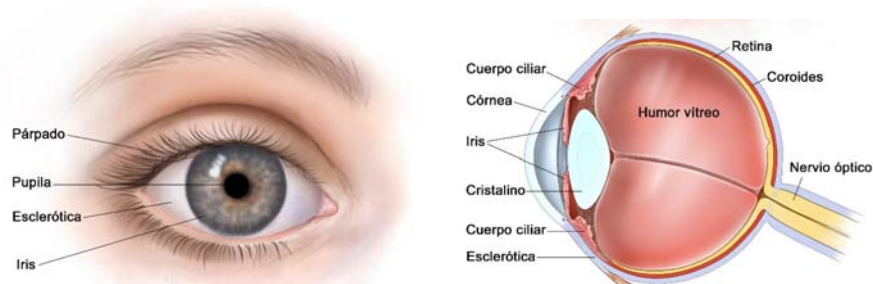
1. Anatomía y fisionomía del ojo humano

El aparato visual humano se compone esencialmente del globo ocular y la región orbitaria que alberga, además del citado órgano, las estructuras de sostén, la musculatura extrínseca, los párpados y el aparato lacrimal [8].

1.1. El globo ocular

El globo ocular es el órgano sensitivo que nos facilita la visión. Descansa sobre la hamaca fascial en la mitad anterior de las cavidades de las órbitas, tiene una forma similar a una esfera ligeramente aplanada horizontalmente, un diámetro aproximado de 25 mm y está conectado con el encéfalo a través del nervio óptico. Se encuentra rodeado de grasa, músculos extraoculares y tejido conectivo [8]. En cuanto a su funcionamiento, tiene diversas estructuras que se encargan de la nutrición, percepción, protección y acomodamiento de la visión (figura 1). Los globos oculares están constituidos por tres capas que de fuera a dentro son: la esclera, la úvea y la retina y que pasaremos a describir.

Figura 1: Representación del globo ocular y sus estructuras. Imagen libre, adaptada de <https://www.teresewinslow.com/>



1.1.1. La esclera

La esclera es la parte blanca del ojo que le da forma y lo protege. Está cubierta por una capa de tejido conjuntivo de naturaleza densa denominada cápsula de Tenon con fibras ricas en elastina. No obstante, la esclera es casi inextensible, de naturaleza fibrosa y está compuesta principalmente por colágeno lo que le proporciona una extraordinaria resistencia. Está modificada anatómicamente en su parte anterior para formar la córnea, espacio por donde penetran los rayos luminosos en el globo ocular y cuya curvatura y estructura histológica le otorgan un gran poder refractivo [8]. La córnea se compone de varias capas que, de más profunda a más externa son: el endotelio, la membrana de Descemet, el estroma, la membrana de Bowman y epitelio corneal [8].

Entre la esclera y la córnea existe una unión muy estrecha denominada limbo esclerocorneal, que contiene el ángulo de la cámara anterior y es por donde drena el humor acuoso, del que hablaremos posteriormente. Dicha unión se encuentra profusamente vascularizada y sus capilares se encargan de nutrir a la córnea. La parte posterior de la esclera sufre alteraciones de continuidad formándose una zona porosa denominada lámina cribosa. Esta área corresponde a una fenestración por la cual se permiten las salidas de las fibras nerviosas que conforman el nervio óptico. En la esclera, además, se produce la inserción de los músculos motores del ojo [8].

1.1.2. La úvea

La úvea es la capa intermedia del globo ocular. Se trata de una túnica muscular pigmentada, muy vascularizada, poco elástica y muy frágil. En ella se encuentra un número variable de melanocitos, así como tejido conectivo, de soporte y nervioso. Comprende tres partes bien diferenciadas: el iris, el cuerpo ciliar y la coroides [8].

El iris está en la porción anterior de la úvea y es la parte intensamente coloreada del ojo que apreciamos desde el exterior. Su función es la de controlar la cantidad de luz que entra en la retina a través de un orificio circular centrado en la misma denominado pupila. Este orificio puede variar de tamaño gracias a la acción de dos músculos: el esfínter pupilar y el músculo pupilar. El iris divide el polo anterior del globo ocular en dos cámaras, la anterior y la posterior, que comunican entre sí a través de la pupila. La parte posterior del iris se encuentra revestida por el epitelio pigmentario que impide la entrada de la luz con excepción del área pupilar [8].

El cuerpo ciliar es la capa posterior al iris y se encuentra intensamente vascularizado. Sobre su superficie interna, denominada pars plicata, presenta numerosos pliegues llamados procesos ciliares que, posteriormente, se funden en un área denominada pars plana y esta, a su vez, se fusiona con la retina. En los procesos ciliares de la pars plicata, ubicados en el tercio anterior del cuerpo ciliar, se produce el humor acuoso. En cambio, los mucopolisacáridos del humor vítreo se producen en la pars plana. El cuerpo ciliar tiene otra función principal: controlar la forma del cristalino a través del músculo ciliar que contrae o relaja la cápsula del cristalino -el cristalinoide- para producir la acomodación de la visión. El cristalino es una lente biconvexa que enfoca por refracción actuando en la acomodación como una lente de potencia variable [8].

El último de los tramos del tracto uveal es la coroides. Está formada por tejido conectivo vascular que contiene melanocitos, tapiza internamente la esclera y es la capa más vascularizada. Su pigmentación es amarronada con una tonalidad oscura por la presencia de melanina. Esta

sustancia contribuye activamente en el proceso de visión pues absorbe intensamente la luz de manera que impide que ésta se refleje y dé lugar a imágenes distorsionadas o confusas [8]. Por su cara interna, la coroides se adhiere al epitelio pigmentario retiniano a través de la membrana de Bruch. En las capas externas los vasos son más gruesos, tornándose más capilares en las capas internas hasta finalizar en un sólo estrato, la capa coriocapilar, que nutre externamente a la retina. La unión entre el cuerpo ciliar y la coroides es una línea festoneada denominada ora serrata [8]. El cuerpo ciliar y la coroides conforman lo que denominamos úvea posterior.

1.1.3. La retina

La retina reviste las 2/3 partes posteriores del ojo. Es un tejido de naturaleza nerviosa que se extiende desde el nervio óptico, tapiza internamente la cara profunda de la coroides sin adherirse a ella y finaliza en la ora serrata. Comprende 10 capas de células desde la periferia hasta el centro y es en la segunda de ellas donde se sitúan las células visuales receptoras. Dentro de las mismas se encuentran los fotorreceptores, alojados tanto en los conos como bastones, que producen energía química ante la exposición de la luz. Dicha energía, se convierte en energía eléctrica y es transmitida hasta la corteza visual donde se procesa e interpreta la información. El pigmento fotosensible en los bastones se denomina rodopsina y los de los conos cyanolabe, clorolabe y erytrolabe, sensibles al azul, verde y rojo respectivamente. Anatómicamente, los bastones se encuentran colocados en la periferia de la retina mientras que los conos se distribuyen en la parte central [8].

De forma macroscópica podemos apreciar las siguientes estructuras dentro de la retina:

La mácula: se sitúa en el polo posterior del globo. Es la zona de la retina encargada de la visión central y, por tanto, de la visión más fina ya que en esta zona es donde se concentra el mayor número de conos. En su centro tiene una pequeña depresión denominada fovea que representa el lugar donde se enfocan los rayos de luz que llegan a la retina. Su diámetro aproximado es de 1,5 mm y se sitúa a unos 2,5 mm del borde temporal del nervio óptico. Se encuentra rodeada superior e inferiormente por vasos sanguíneos. En su interior sólo es posible encontrar capilares con excepción de su parte central [8].

La papila óptica: es la cabeza del nervio óptico, donde se agrupan todas las prolongaciones de las neuronas que llevarán el impulso nervioso al cerebro. Este disco, de aspecto rosado está localizado a unos 3 mm medialmente al polo posterior del ojo [8].

La retina periférica: es la que nos permite la visión periférica y en ella los bastones fotorreceptores predominantes son bastones [8].

La arteria y vena de la retina: son las encargadas de nutrir las capas más internas de la retina [8].

1.1.4. Las cámaras del ojo

Una vista transversal del globo ocular nos permitirá distinguir tres cámaras repletas de soluciones líquidas llamadas humores:

La cámara anterior: está comprendida entre la córnea y la cara anterior del iris. Se encuentra rellena de humor acuoso que es un líquido rico en sustancias nutrientes y cuya finalidad es la de sustentar las estructuras del globo ocular sin vascularización como la córnea y el cristalino. El humor acuoso está en continua renovación y se produce en los procesos ciliares, circula a través de la pupila y evacúa a través de las estructuras del ángulo de la cámara anterior. Del equilibrio entre la producción y el drenaje depende la presión intraocular [8].

La cámara posterior: esta cámara, rellena también de humor acuoso, se encuentra situada entre la cara posterior del iris y el cristalino, al que alberga, y periféricamente está limitada por el cuerpo ciliar. Comunica, como ya hemos dicho, con la cámara anterior a través de la pupila [8].

La cámara vítrea: esta cámara va desde el cristalino hasta la retina. Se encuentra rellena de humor vítreo, un gel transparente y avascular. Es un fluido más denso que el humor acuoso y su composición principal es el agua en un 99%. El restante 1% lo forman sustancias como el cloro, el sodio, la glucosa, el potasio, el colágeno, el ácido hialurónico y otras proteínas. Su función es la de mantener la forma del globo ocular y conseguir una superficie retinal homogénea para una nítida recepción de las imágenes. A diferencia del humor acuoso este líquido no se renueva [8].

1.2. El aparato protector del globo ocular

1.2.1. La cavidad ósea

La cavidad ósea que alberga al globo ocular se denomina órbita. Está situada en la zona de unión entre el macizo facial y el cráneo y se encuentra revestida de una membrana perióstica [8].

1.2.2. La conjuntiva

Rodeando el globo ocular existe una membrana mucosa delgada, transparente y muy vascularizada denominada conjuntiva. La conjuntiva es suficientemente deformable como para permitir que el ojo se mueva libremente. Las funciones principales de esta membrana son las de protección y mantenimiento de la superficie ocular. Se distinguen dos tipos de conjuntiva: la palpebral que reviste la cara interna de los párpados y la bulbar que es el tejido transparente que reviste la superficie del globo ocular hasta el limbo esclero-corneal [8].

1.2.3. Los párpados

Los párpados son estructuras móviles cubiertas de piel en el exterior y conjuntiva palpebral en el interior. De nuevo, su función principal es la protección del globo ocular y el mantenimiento de la superficie, distribuyendo la lágrima con el parpadeo. Su consistencia se la da el tarso, estructura conectiva que contiene glándulas sebáceas que producen el componente lipídico del film lacrimal. Por delante y unidos al tarso se localizan los músculos que permiten la apertura y cierre del mismo [8].

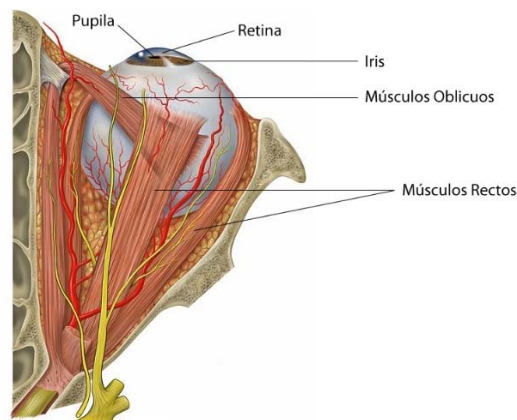
1.2.4. Las glándulas lacrimales

Las glándulas lacrimales están situadas en el ángulo superoexterno de la órbita. Son glándulas serosas que segregan lágrimas que se distribuyen por el ojo ayudadas por el movimiento palpebral. De esta forma el ojo se mantiene hidratado hecho fundamental en la córnea para mantener su transparencia. La evacuación de las mismas se produce a través de los canaliculos lacrimales que drenan en el lacrimal, posteriormente va a dar al saco lacrimal y finalmente al conducto lacrimonasal [8].

1.3. El sistema oculomotor

El globo ocular puede dirigirse hacia distintos puntos del espacio mediante la acción de 6 músculos que controlan su movimiento y lo hacen girar en el interior de la cápsula de Tenon (figura 2). Estos músculos son 4 rectos (superior, inferior, medio y lateral) y 2 oblicuos (superior e inferior). Los rectos se insertan en la esclera a entre 5 y 7 mm del limbo y tienen su origen en el vértice de la órbita. El oblicuo superior se inserta en la parte superior del ojo por detrás del ecuador y nace en el vértice de la órbita. El oblicuo inferior tiene origen en el ángulo inferior e interno de la órbita y se inserta en el ojo por detrás del ecuador. La inervación de los músculos se hace a través de tres pares craneales (III, IV y VI) y su vascularización proviene de la arteria oftálmica [8].

Figura 2 Musculatura del globo ocular. Imagen libre tomada de <http://newsmasters.info/anatom%EDA-del-ojo>



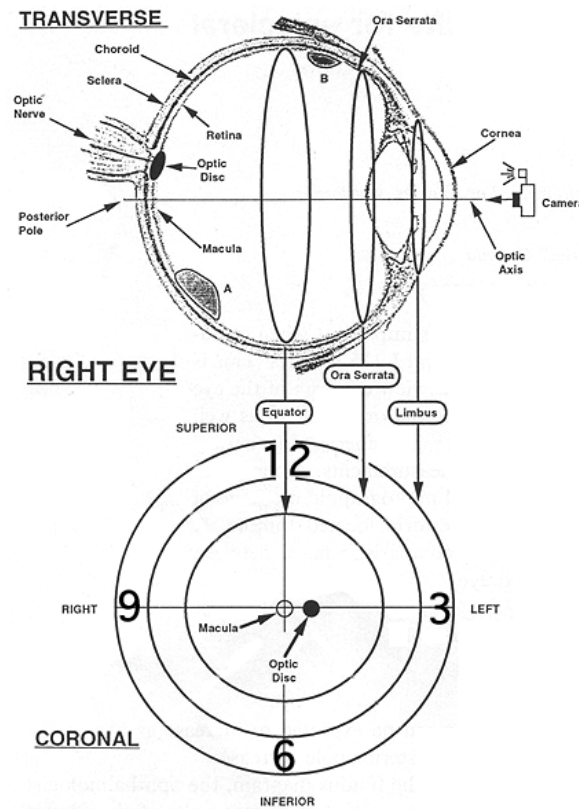
1.4. El diagrama retinal

Cuando tenemos que localizar cualquier lesión, estructura o en nuestro caso tumor, alojado en el interior del globo ocular resulta de utilidad el empleo del diagrama retinal o diagrama de fondo de ojo. Este diagrama consiste en una proyección de la superficie esférica interna del ojo extendido desde el polo posterior (situado en el centro) al limbo (parte externa del diagrama) [18].

Cuando se realiza esta proyección transformamos una topología inicialmente esférica en una plana de forma que las longitudes quedarán inexorablemente alteradas. De este modo, la distancia radial será proporcional a la longitud de arco a lo largo del meridiano retinal. De manera similar, la distancia circunferencial también será proporcional a la longitud de arco pero el factor de escala consistirá en una función de la distancia radial que, a todos los efectos, puede considerarse constante [18].

La representación esquemática del diagrama es una serie de tres círculos concéntricos a los que les corresponden unas regiones anatómicas bien definidas en el plano coronal. El primer círculo concéntrico es el ecuador del ojo, el segundo representa la ora serrata y finalmente el tercero y más alejado de todos ellos es el limbo esclerocorneal. Para situarnos anatómicamente tomemos como ejemplo un ojo derecho. La posición, dada según la hora del reloj, es una serie de líneas de origen radial denominadas meridianos y nos aporta información geográfica respecto al plano coronal del paciente. Así las 12 h corresponden al plano superior, las 6 h al inferior, las 3 h hacen referencia al lado izquierdo y las 9 h al derecho. El nervio óptico, al estar en el mismo plano medial que la mácula, cae en un punto que sigue el meridiano que une las 3h y las 9h [18] (figura 3).

Figura 3: Diagrama retinal de fondo de ojo [18]



1.5. Los melanocitos

El melanocito es una célula dendrítica fácilmente identificable por su morfología estrellada, madura y con un característico núcleo ovoidal rodeado de un citoplasma claro (figura 4). Se clasifican de acuerdo a su disposición anatómica por lo que pueden ser epidérmicos, meníngeos y uveales [8].

Estas células provienen embriológicamente del neuroectodermo y derivan de los melanoblastos cuya función principal es la síntesis de la melanina [19]. Alrededor de cada melanocito se agrupan, en promedio, 36 queratinocitos constituyendo una agrupación que recibe el nombre de unidad melanocitaria. Los gránulos de melanina se transfieren mediante procesos dendríticos a los queratinocitos adyacentes donde posteriormente son fagocitados [19].

La melanina es un biopolímero muy complejo, derivado de la tirosina y que abarca una gran gama de colores. La función principal de la melanina es la de proporcionar a las capas subyacentes protección frente a los efectos dañinos de la radiación solar, concretamente la ultravioleta. Este biopolímero absorbe dicha radiación mediante un proceso químico denominado *conversión interna ultrarrápida* y la transforma en calor [8]. Además, en el caso de la úvea posterior, su función es la de absorber la luz previniendo así su reflexión y por tanto la

formación de imágenes borrosas. Por otro lado, también se considera que las estructuras fibrilares citoplasmáticas de los melanocitos juegan un rol importante en el mantenimiento del tono capilar [19].

Figura 4: Imagen de un melanocito idealizada. Imagen libre tomada de <http://www.emobiola.com/>



En el caso concreto del globo ocular existen tres grupos de células pigmentadas: las células del epitelio pigmentario de la retina que, en muy pocas ocasiones, dan lugar a neoplasias; los melanocitos conjuntivales y finalmente los melanocitos uveales. Estos últimos se localizan en el iris, el cuerpo ciliar y el estroma y representan aproximadamente el 80% de todo el tejido uveal [19].

Son precisamente estas células las que se consideran originarias del melanoma del que hablaremos profusamente a lo largo de este trabajo.

2. El melanoma de úvea posterior

2.1. Epidemiología

El melanoma ocular es el tipo más frecuente de melanoma después del cutáneo y el tumor intraocular primario más común en los adultos [1,20]. En el caso concreto del melanoma uveal, puede localizarse en todo el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) y representa aproximadamente el 3-4% de todos los melanomas registrados [2,21].

Los melanomas uveales, a su vez, se dividen en dos categorías: los de úvea anterior donde el tumor está localizado en el iris y los de úvea posterior cuando el tumor se encuentra en la coroides o en el cuerpo ciliar. Puesto que el pronóstico es distinto en función de su situación, en la literatura especializada se realiza expresamente esta distinción [22].

La localización en el iris es la menos frecuente y la de mejor pronóstico. Habitualmente su tamaño es pequeño y su crecimiento lento. El paciente que lo padece no suele metastatizar y se suele diagnosticar prematuramente ya que produce alteraciones morfológicas visibles externamente. La tasa de supervivencia a los cinco años es superior al 95 % [23].

Los tumores localizados en la úvea posterior acumulan un mayor número de casos, representando entre el 85% y el 90% de todos los melanomas uveales [24]. Su pronóstico es variable en función de la localización y el grado de progresión. Los estudios de supervivencia más extensos se basan en los trabajos publicados por Raivio donde la supervivencia específica después de 15 años se sitúa en un 53% [5,25].

En el Sistema Nacional de Salud Español el melanoma de úvea posterior se encuentra catalogado dentro del Sistema de Enfermedades Raras (SIERE) sin datos epidemiológicos en comunidades autónomas ni tampoco en la extensión del territorio nacional. No obstante, existen datos epidemiológicos en población americana y del norte de Europa [24,26]. La incidencia registrada es de 4,3 a 10,9 casos por millón de habitantes y año (en función de las poblaciones) y la edad media de aparición es de 60 años [26]. Estos datos han permanecido estables a lo largo del tiempo, a diferencia del incremento demostrado con el melanoma cutáneo [27] y el de conjuntiva [28]. Además, la localización bilateral es absolutamente excepcional [29], sin embargo, el número de pacientes es mayor de lo esperado sólo por azar, lo que implica una posible predisposición genética [30].

2.1.1. Factores de riesgo

Los factores de riesgo son cualquier rasgo, característica, enfermedad o exposición de un individuo que hace que aumente la probabilidad de sufrir una patología que, en este caso, es el melanoma de úvea posterior [31].

Factores de riesgo propios del enfermo

Estos factores no pueden ser modificados y son propios del individuo en el momento del diagnóstico [31]. Entre los más importantes se encuentran:

Sexo. El sexo masculino presenta una incidencia ligeramente mayor. Se estima en 4,9 casos por millón de habitantes para los hombres y de 3,7 en el caso de las mujeres en una población estudiada de Estados Unidos [32]. Otros autores y estudios a nivel europeo cifran de forma similar la incidencia en sus respectivos países [26,33].

Edad. Continuando con la separación por sexos el pico máximo de incidencia se sitúa en la séptima década de vida en los hombres y en la sexta en las mujeres [2,26]. La aparición en niños y adolescentes es rara [34,35] y la forma congénita resulta excepcional [34].

Raza. La incidencia en el caso de personas de raza negra es mucho menor y se encuentra en una proporción de 1:8 [1]. Existen otros estudios donde se afirma que esta predominancia es aún mayor y la raza negra presenta una incidencia de 1:150 en proporción a la raza caucásica [33]. También se ha descrito una menor prevalencia entre los hispanos [36] y entre las personas de raza asiática [37].

Pigmentación. Las personas con los iris claros presentan una mayor predisposición a desarrollar melanoma de úvea, preferentemente aquellos cuyos iris son de color gris-azulado [38]. Resulta destacable señalar en este punto que la población española presenta una distribución en el color de su iris que difiere sensiblemente de las poblaciones estudiadas habitualmente referidas a países escandinavos o de América del Norte [39].

Genética. Mientras que en los melanomas cutáneos la enfermedad tiene un componente genético en el 10% de los casos [40] sólo se han encontrado alrededor de 13 clústeres familiares en algunos casos incluyendo más de 2 generaciones [1]. De esta forma es de suponer que una familia muy aislada de casos presenta un factor genético [41]. También se ha comunicado la pérdida de alelos del cromosoma 2 en pacientes afectados lo que

induce a pensar que alelos mutantes, con pérdida del alelo homólogo, podrían causar algunos de los melanomas uveales [42].

Factores de riesgo ambientales

Son aquellos factores de riesgo como consecuencia de la exposición al entorno dónde se encuentre el individuo [31]. Los principales factores ambientales son:

Geográficos. El riesgo de desarrollar melanoma se incrementa en las latitudes situadas más al Norte y desciende en los países del sur de Europa [39,43].

Exposición a luz ultravioleta. En contra de lo que cabría esperar, la exposición a la luz ultravioleta no resulta relevante y su relación no está clara en el desarrollo del melanoma de úvea posterior [43,44], relación que si aparece en el caso del desarrollo de otros melanomas como son los cutáneos, los de iris y los de conjuntiva [43].

Exposición a luz solar. Se ha observado una correlación positiva entre la exposición solar y el melanoma uveal pero sin un nivel de significación estadística destacable [38].

Profesión. No se encontrado una significación estadística remarcable entre la profesión desarrollada y la mayor incidencia del melanoma de úvea posterior [38].

Telefonía móvil. Respetando la restricción del tiempo de latencia, no se ha demostrado ninguna relación significativa entre el uso de teléfonos móviles y la incidencia de melanoma de úvea [45].

La dieta, el tabaquismo y el alcohol. Hasta la fecha no hay estudios que demuestren que ninguno de estos factores tienen un efecto sobre la incidencia del melanoma uveal [21].

2.1.2. Lesiones predisponentes y patologías asociadas concurrentes

A continuación enumeramos una serie de enfermedades, patologías o alteraciones que pueden cursar al mismo tiempo que el melanoma y, en algunos casos, predisponer para el desarrollo del mismo [31]:

Melanocitosis. Se conoce que existe un incremento del riesgo de desarrollar melanoma en áreas de alta pigmentación. Por lo tanto, los pacientes con esta afectación presentan una tendencia natural a desarrollar melanomas uveales. Se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 400 [46] por lo que esta condición es posiblemente el

factor predisponente más significativo del melanoma uveal [47]. Relacionado con la melanocitosis, estos mismos estudios sugieren que la melanosis oculi y el nevus de Ota actúan como factores predispositivos para desarrollar un melanoma uveal [46,47].

Nevus de coroides preexistente. Existe una evidencia documentada de que un número significativo de melanomas cutáneos crece sobre un nevus previo [48]. Se estima que la tasa anual de transformación de un nevus de coroides a un melanoma maligno es de 1 en 8845 [49].

Síndrome de Li-Fraumeni. Se trata de una predisposición hereditaria de contraer cánceres múltiples. Su causa es una alteración del gen p53 que se encarga de la supresión tumoral. Se ha encontrado un incremento de la incidencia de melanoma de úvea (y cáncer de mama), aun cuando su predisposición no se encuentra totalmente establecida [50–52].

Neurofibromatosis tipo 1. Estos pacientes presentan una elevada incidencia de aparición de nevus coroides. Como se ha descrito anteriormente, este hecho está asociado a un mayor riesgo en la aparición de melanomas [53,54]. Sin embargo, aunque existe una correlación positiva, la asociación presentada entre el melanoma uveal y la neurofibromatosis no se puede considerar un factor de riesgo estadísticamente significativo [55].

Xeroderma pigmentoso. Los pacientes con esta patología presentan mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias inducidas por el Sol, habitualmente melanomas cutáneos. Sin embargo, los únicos casos de melanomas oculares registrados en pacientes con este trastorno han sido un melanoma de conjuntiva [1] y un caso registrado de melanoma de iris [56].

Melanoma cutáneo. Sólo en escenarios muy excepcionales un melanoma uveal resulta ser secundario debido a diseminación a distancia de un melanoma de origen cutáneo primario. Únicamente se ha documentado un caso con localización en el iris [57].

2.2. Clasificación

Actualmente existen dos sistemas de clasificación del melanoma de úvea posterior que a continuación pasamos a describir.

2.2.1. Clasificación TNM

El sistema de gradación histopatológica introducida por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) nos muestra la clasificación TNM (*Tumor-Nódulo o gánlglio-Metástasis*) basada en la afectación anatómica de cada uno de estos parámetros (tablas 1 y 2). Su utilización actual es limitada por la complejidad en la clasificación, pero ha demostrado tener una gran especificidad en el pronóstico. [58–60].

Tabla 1: Categoría del tumor en función de sus medidas

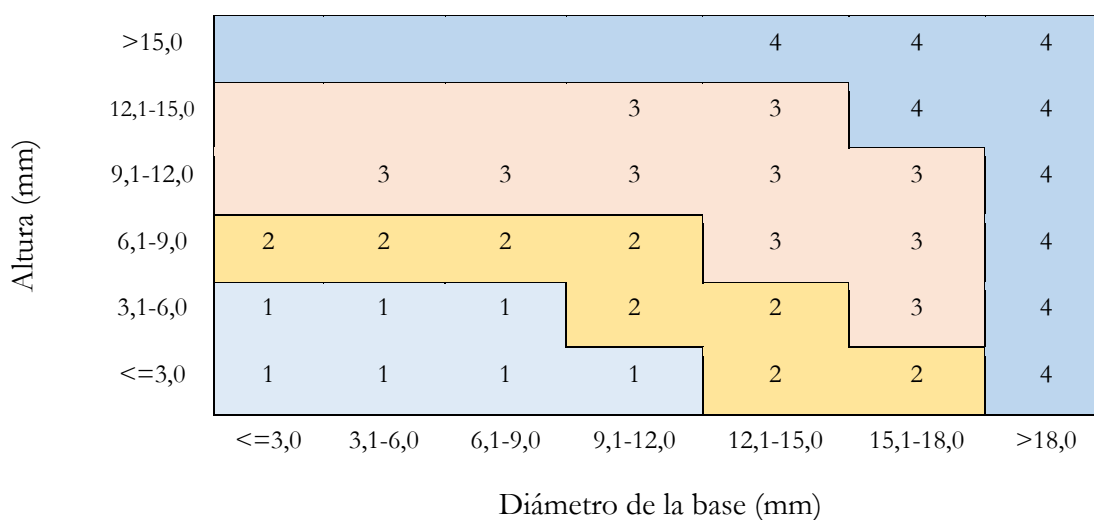


Tabla 2: Clasificación TNM para el melanoma de úvea posterior. Tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 8ª Edición. Ed. Springer. Nueva York

T1	Tumor con tamaño categoría 1
T1a	Tumor con tamaño categoría 1 sin invasión del CC ni extensión extraocular
T1b	Tumor con tamaño categoría 1 con invasión del CC
T1c	Tumor con tamaño categoría 1 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm
T1d	Tumor con tamaño categoría 1 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm

T2	Tumor con tamaño categoría 2
T2a	Tumor con tamaño categoría 2 sin invasión del CC ni extensión extraocular
T2b	Tumor con tamaño categoría 2 con invasión del CC
T2c	Tumor con tamaño categoría 2 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm
T2d	Tumor con tamaño categoría 2 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm

T3	Tumor con tamaño categoría 3
T3a	Tumor con tamaño categoría 3 sin invasión del CC ni extensión extraocular
T3b	Tumor con tamaño categoría 3 con invasión del CC
T3c	Tumor con tamaño categoría 3 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm
T3d	Tumor con tamaño categoría 3 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm

T4	Tumor con tamaño categoría 4
T4a	Tumor con tamaño categoría 4 sin invasión del CC ni extensión extraocular
T4b	Tumor con tamaño categoría 4 con invasión del CC
T4c	Tumor con tamaño categoría 4 sin invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm
T4d	Tumor con tamaño categoría 4 con invasión del CC y con extensión extraocular ≤ 5 mm
T4e	Cualquier tamaño con extensión extraocular ≥ 5 mm

Nódulos linfáticos regionales (N)

NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	N0 Sin metástasis a los nódulos linfáticos regionales
N1	Metástasis en los nódulos linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Diámetro mayor de la mayor de las metástasis ≤ 3 cm
M1b	Diámetro mayor de la mayor de las metástasis entre 3,1-8,0 cm
M1c	Diámetro mayor de la mayor de las metástasis de 8,0 cm o superior

2.2.2. Clasificación COMS

En el año 1986 se creó el *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) [61]. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico y prospectivo del que hablaremos en detalle en el siguiente capítulo de este trabajo. El propósito del estudio es evaluar las intervenciones empleadas para tratar pacientes con melanoma ocular y las alternativas de tratamiento. Diversos estudios llevados a cabo por este grupo proporcionan factores pronósticos adecuados, así como elecciones terapéuticas basándose exclusivamente en las medidas ecográficas del tumor. Esta clasificación se refleja en la tabla 3.

Tabla 3: Clasificación COMS del melanoma de úvea posterior [61].

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

2.3. Clasificación histopatológica y tipos celulares

La primera clasificación histopatológica del melanoma uveal fue la realizada por Callender y comprendía 6 grupos bien diferenciados: fusiforme A, fusiforme B, fascicular, epitelioide, mixto y necrótico [62].

En la revisión de McLean la conclusión más importante fue que los melanomas con células fusiforme A de la clasificación de Callender original representaban a un espectro tanto de tumores malignos como benignos. Además, el pronóstico de aquellos tumores con células de tipo fusiforme B es similar a los de A por lo que se recomendó que estos dos tipos pasaran a llamarse simplemente fusiformes sin hacer ningún tipo de distinción [63,64]. Por todo esto se propuso la clasificación de Callender modificada donde pasan a 4 los grupos celulares: epitelioide, fusiforme, mixto y necrótico. Sin embargo, la clasificación de tipo epitelioide no parecía oportuna pues desde el punto de vista pronóstico no representaba un grupo puro. Además, los tumores de tipo necrótico resultaban así clasificados cuando el tumor era tan extenso o tan avanzado que impedía determinar el tipo celular, de forma que no podía ser incluido en ninguno de los grupos anteriores, lo que daba a lugar a ambigüedad [65].

En vista de todo lo anterior, en la década de los 80 se llega a la resolución de que los tumores melanocíticos de úvea se deben clasificar en tres grupos: nevus de células fusiformes, melanomas de células fusiformes y melanomas de células mixtas [23]. Sólo estos dos últimos son reconocidos propiamente como melanomas al ser los únicos de naturaleza maligna [61].

Es importante dar a conocer la casuística de cada uno de los tipos celulares involucrados en la clasificación anterior. Así, en un trabajo donde se estudiaron las biopsias de 1527 enucleaciones debidas a melanomas de úvea los datos fueron que el 86 % eran mixtos, el 8% fusiformes y el 5% epitelioides [66].

2.4. Sintomatología clínica

Como norma general los síntomas clínicos son de aparición tardía y tanto más cuanto más periférico sea el tumor [67]. Entre 10 y 30% de los pacientes son diagnosticados durante una exploración oftalmoscópica rutinaria o posteriormente a una intervención de cataratas completamente libre de síntomas [68]. Un porcentaje variable, entre un 55 y un 85% de los pacientes, sí presentan síntomas en el momento del diagnóstico [68,69].

Las evidencias clínicas más habituales (10-30% de los casos) son miodesopsias, pérdidas de la agudeza visual por crecimiento del tumor hacia nervio óptico y/o mácula, pérdidas totales o

parciales de los campos visuales por desprendimientos de la retina, así como fotopsias y fosfenos. Pocos pacientes (1-9%) presentan dolor, inflamación ocular, lagrimeo y pérdida de la visión estereoscópica. Sólo unos pocos casos (<1%) presentan diplopia monocular, fatiga visual, sensibilidad a la luz, pérdida o alteración de la visión de colores, fotofobia, hipermetropización o hemeralopía [67,68]. Para tumores muy avanzados la clínica puede manifestarse en forma de endoftalmitis, glaucoma, hemovítreo y panuveítis conocido como síndrome de enmascaramiento [8].

2.5. Diagnóstico

Una vez se tiene evidencia de la existencia de un posible tumor en la úvea posterior se realizan las pruebas oportunas para el diagnóstico y verificación de las características clínicas más relevantes del mismo. En los tumores de tamaño mediano y grande el diagnóstico se basa en la exploración oftalmoscópica directa. En los tumores pequeños (menos de 3 mm de altura y 6 mm de diámetro mayor de la base) la diferenciación entre lesiones de características benignas o malignas resulta complicada [70]. Una vez se ha podido diagnosticar como melanoma se estima que la tendencia que tienen a crecer en los próximos 5 años es variable según diferentes trabajos oscilando entre un 6% [71] y un 39 % [72].

Las herramientas principales para el diagnóstico son la exploración del fondo de ojo y la ecografía ocular. La precisión del mismo es mayor al 99,5% si se realiza por profesionales suficientemente cualificados [10]. Este hecho es reconocido por la *American Brachytherapy Society*, (ABS), permitiendo los tratamientos conservadores sin necesidad de realizar una biopsia transocular de aguja fina (PAAF) diagnóstica previa, técnica que resultaba altamente invasiva y que actualmente sólo está justificada en situaciones especiales donde el melanoma presente dudosa identificación [13,73].

El examen de fondo de ojo muestra una masa habitualmente pigmentada de morfología nodular o en champiñón. Raramente se encuentra en forma difusa y su pigmentación puede ser variable llegando a ser en algunos casos amelanótico [74].

Los hallazgos ecográficos característicos se realizan en dos de los modos de los que dispone el instrumento: en el modo A, obtenido al emitir un haz de ultrasonido lineal, se puede comprobar que el tumor presenta un pico en la superficie anterior que decrece gradualmente hasta la esclera formando un ángulo denominado “ángulo kappa”. En el modo B, obtenido al emitir un haz que se distribuye en un plano en forma de abanico, se observará una imagen bidimensional con regiones de densidad variable permitiendo la evaluación de detalles anatómicos, así como el

diagnóstico en pacientes con medios refractivos opacos o en el caso de desprendimiento de retina. Resulta útil para determinar las medidas basales y apicales del tumor [10].

Suplementariamente, a lo largo del tiempo, también se han venido realizando otras pruebas para comprobar las características del tumor como son la tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear, la angiografía de fluoresceína, la angiografía con verde de indocianina, la transluminación, la tomografía de coherencia óptica y la autofluorescencia útiles para la valoración de patologías asociadas (fluido subretiniano y/o pigmento naranja) y extensión extraocular [73].

2.6. Diagnóstico diferencial

Este término define otros posibles diagnósticos compatibles con la clínica de la enfermedad y que mediante sucesivas pruebas deben descartarse. Combina los conocimientos teóricos, prácticos, los síntomas del paciente y los exámenes complementarios necesarios para la identificación [31].

Las posibles patologías que se deben de tener en cuenta son: nevus coroideo, hemangioma coroideo circunscrito, melanocitoma, lesión disciforme, osteoma coroideo, hipertrofia del epitelio pigmentario congénito, hematoma subretiniano, hematoma supracoroideo circunscrito, escleritis nodular, hiperplasia reactiva del epitelio pigmentario de la retina, síndrome de proliferación melanocítica uveal bilateral difusa asociada a carcinoma sistémico, gliosis masiva de la retina [75].

2.7. Evolución y diseminación metastásica

Contrariamente a otras lesiones melanocíticas, el melanoma uveal puede crecer en volumen y modificar acentuadamente las estructuras oculares. Descriptivamente se trata de una lesión extendida a una región del espacio que ocupa la arquitectura uveal y se suele presentar como una masa pigmentada compacta que prolifera y se expande hacia la cavidad vítrea [1].

Cuando el melanoma de úvea posterior aumenta de tamaño puede invadir o no algunas de las capas internas del globo ocular. Si su crecimiento no es excesivo puede sobrepasar la membrana de Bruch sin romper la esclera. En este caso su forma es variable pues puede adquirir presencia nodular o de masa multilobular. Si continúa su progreso la masa tumoral accederá al espacio subretinal y adquirirá la forma típica de un “champiñón” [1]. Dependiendo de su crecimiento y evolución el tumor puede invadir la capa superior de la retina y extenderse a la cavidad del vítreo. Generalmente la esclera puede resistir esta invasión excepto cuando se produce en las

proximidades del nervio óptico o cuando crece a través de canales emisarios en dirección a la superficie extraescleral y orbitaria produciendo proptosis [76]. Los tumores originados en el cuerpo ciliar suelen ser mayores, pues muestran menos sintomatología, lo que hace que sea más probable que estén asociados a una extensión extraocular. Habitualmente, estos melanomas acostumbran a presentarse con forma de semi cúpula aunque también se han descrito casos en los que se han presentado con forma anular y nodular [8].

Los melanomas uveales metastatizan exclusivamente por vía hematológica. La diseminación vía linfática es absolutamente excepcional debido a la ausencia de drenaje linfático en el globo ocular [77]. Se estima que un 89% de los pacientes que desarrollan extensión sistémica lo hacen a través de metástasis hepáticas. Otras localizaciones son los pulmones (29%), el hueso (17%) y menos frecuentemente la piel y el cerebro [6,78,79]. Asimismo, se ha estudiado la existencia de un pico de mortalidad (un 24% de los pacientes) a los 3 años del diagnóstico de la enfermedad, lo que puede ser indicio de que los primeros años la enfermedad subclínica pasa desapercibida en los estudios de extensión o permanece quiescente [80].

La enfermedad metastásica apenas responde al tratamiento y suele ser fatal en un intervalo medio de 2 a 9 meses después de los primeros síntomas [81]. Concretamente en el caso de la detección de metástasis hepáticas las supervivencia oscila en promedio entre los 2 y los 15 meses [82].

Teniendo todo esto en cuenta, la evaluación sistémica del paciente debe incluir un examen físico completo, radiografía de tórax, análisis de sangre de enzimas hepáticas como la gamma glutamil transpeptidasa (GPT), la deshidrogenasa láctica (DHL) y la transaminasa glutamil-oxoacetica en suero (GOT), así como una ecografía hepática [6].

2.8. Factores pronósticos

Los factores pronósticos son datos sociodemográficos, físicos, analíticos, clínicos, histológicos y genéticos tomados al inicio de la detección de la enfermedad y que proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente. La principal ventaja es que permiten clasificar a los pacientes en grupos homogéneos facilitando la decisión terapéutica [31]. Para el melanoma de úvea posterior estos parámetros se han separado en factores clínicos, histológicos, citogenéticos y moleculares [9]. A continuación, los detallamos:

2.8.1. Factores pronósticos clínicos

Los primeros factores empleados son los clínicos, habitualmente son fáciles de medir y proporcionan una primera estimación sobre el pronóstico de la enfermedad [31]. Entre ellos los más relevantes se citan a continuación [9].

Tamaño tumoral. Las dimensiones del tumor tomadas con ecografía donde se mide tanto el diámetro mayor de la base como la altura constituyen uno de los principales factores pronósticos [3,23,51,83–89]. Una de las conclusiones más notables resulta ser que por cada milímetro de altura se incrementa un 5% el riesgo de sufrir metástasis a 10 años [88]. Otros estudios proporcionan la mortalidad a 5 años para pacientes con tumores por debajo de 10 mm que resulta ser de un 15 %, para aquellos tumores mayores de 15 mm de diámetro la mortalidad se incrementa hasta el 53% [3,5].

Localización. Dentro de las tres localizaciones posibles en la úvea los melanomas en el iris presentan el mejor pronóstico y los localizados en el cuerpo ciliar el peor [23,51,88,90]. Los porcentajes de metástasis a 5 y 10 años fueron del 4% y 7% para los melanomas de iris, 19% y 33% para aquellos localizados en el cuerpo ciliar y 15% y 25% para los localizados en la coroides, respectivamente [88].

Forma de presentación. La presentación difusa está asociada a un peor pronóstico de la enfermedad y unas tasas más altas de mortalidad [91].

Sexo. En líneas generales, no se han encontrado diferencias entre la supervivencia entre hombres y mujeres para el melanoma de úvea posterior [92]. No obstante, existen algunos datos contradictorios en este sentido ya que ciertos autores han encontrado algunas diferencias demostrando más supervivencia en el sexo femenino [85]. Este hecho también ha sido corroborado por otros autores, que han relacionado el descenso de la mortalidad a factores hormonales relacionados con sexo [93].

Edad. Algunos estudios no encuentran diferencias en la supervivencia para pacientes jóvenes y mayores [35]. No obstante, esta información es contradictoria pues también existen numerosos trabajos donde el pronóstico resulta más favorable cuanto más joven es el paciente que sufre el melanoma [46,94–97]. A modo aclaratorio las conclusiones de un estudio llevado a cabo con más de 8000 pacientes son que a 10 años, el porcentaje de metástasis fue de un 10% en pacientes de 11-20 años, el 21% para el rango entre 41-50 años, y el 30% para 71-80 años [92].

Extensión extraocular. La presencia de extensión extraescleral con presumible tumor residual en la órbita se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad [98,99].

Melanocitosis ocular/oculodérmica. Además de presentar predisposición natural a desarrollar un melanoma uveal, el pronóstico también resulta peor en estos pacientes ya que duplica el riesgo de padecer metástasis con respecto aquellos que no la padecen [100].

2.8.2. Factores pronósticos histológicos

Entre los parámetros histológicos que hacen referencia a la morfología y fisonomía del tumor se encuentran [9]:

El tipo celular. La mortalidad a 15 años de los melanomas de células mixtas es 3 veces mayor que aquellos que sólo tienen células de tipo fusiforme. En cuanto a las tres clasificaciones de los tipos celulares se ha establecido que el melanoma uveal de células fusiformes tiene el mejor pronóstico, el melanoma de células mixtas presenta un pronóstico intermedio, y por último el melanoma de células epitelioides tiene el peor pronóstico [22,23,90].

La actividad mitótica o índice de proliferación. Aquellos tumores con una alta proliferación celular presentan peor pronóstico [101]. Desde la década de los 90 se vienen empleando marcadores inmunohistoquímicos para realizar estos conteos. Concretamente se analiza el PC-10 [102] para el antígeno de proliferación celular nuclear y MIB-1 para el Ki-67 [103,104]. Una alta proporción de PC-10 y Ki-67 en células de melanoma uveal se asocia con una menor supervivencia específica [104,105].

Densidad microvascular. Una mayor densidad microvascular está relacionada con un aumento de la mortalidad [106]. Se ha comprobado que la mortalidad específica a 10 años aumenta a medida que aumentaba la microvascularización. Concretamente, en un trabajo se dividió la muestra en cuartiles en función de la vascularización y la mortalidad específica de los mismos fue aumentando de la siguiente manera 9%, 29%, 59% y 64% a medida que esta se incrementaba [107].

El patrón vascular. La presencia de lazos y/o redes que rodean los nidos de células tumorales es un valor independiente y predictivo de la mortalidad. Concretamente la asociación de 3 o más lazos o bucles vasculares está asociada con peor pronóstico [108].

El diámetro medio de los diez nucléolos más grandes. Cuanto más grande resulta este valor peor pronóstico presentan los pacientes [23,109–111]. Los estudios han demostrado que resulta por sí mismo un valor predictivo independiente. La supervivencia específica a 10 años para

tamaños pequeños, medianos y grandes de estos nucléolos fue del 74%, 60% y 42%, respectivamente [109].

La infiltración linfocitario-tumoral. A mayor infiltración cabe esperar peor pronóstico [77]. Asimismo, se ha asociado la monosomía del par 3 de las células que han desarrollado melanoma uveal a esta infiltración [112–114].

Macrófagos infiltrantes. Un número muy alto de macrófagos infiltrantes da como resultado un peor pronóstico [115–117]. Sin embargo cuando se realiza un análisis multivariable se concluye que no puede usarse como valor pronóstico por sí sólo [116].

Receptor del factor 1 de crecimiento insulínico (IGF-1R). Altos niveles de expresión de este receptor están asociados a menores tasas de mortalidad [118–120].

Expresión del antígeno del leucocito humano (HLA). Una alta expresión de este antígeno está asociado a una tasa mayor de mortalidad [121]. Se determinó a su vez que HLA-A sí es un factor predictivo independiente de la enfermedad. En cambio la expresión HLA-B por sí sola no es un factor pronóstico relevante [122].

2.8.3. Factores citogenéticos

Los factores citogenéticos hacen referencia a alteraciones tanto en el número como en la estructura de los cromosomas de las células cancerosas presentes en el tumor primario. Sin pretender ser demasiado exhaustivos podemos decir que se han publicado estudios donde se relaciona la supervivencia con las aberraciones en los cromosomas 1, 3, 6 y 8 [9]. Así tenemos:

Cromosoma 3. La pérdida del cromosoma 3, que resulta ser la más común dentro de estas aberraciones cromosómicas, está asociada a un peor pronóstico de la enfermedad [112,113,123].

Brazo cromosómico 8q. La ganancia o pérdida del brazo cromosómico 8q puede encontrarse sola o coexistir con la pérdida del cromosoma 3 [124]. Se ha encontrado que la ganancia de este brazo cromosómico está asociada a un peor pronóstico [124,125].

Brazo cromosómico 1p. En coexistencia con la monosomía del cromosoma 3 representa también un factor pronóstico desfavorable [126]. Concretamente se ha encontrado un brusco descenso de la supervivencia en aquellos pacientes que presentaban la pérdida del cromosoma 1p36 y el cromosoma 3 simultáneamente [114].

Brazo cromosómico 6q. La pérdida del brazo cromosómico 6q también está asociado a un peor pronóstico de la enfermedad [127].

2.8.4. Factores moleculares y transcryptómicos

En los últimos años se ha producido un avance importante en el pronóstico de la enfermedad enfocado en el estudio de las proteínas derivadas de la expresión de los oncogenes. Este hecho está empezando a aportar información sobre la dinámica biológica de la enfermedad y permite clasificar a los pacientes en distintos grupos de riesgo actuando de este modo como factor predictivo, los más importantes son [9]:

Moleculares. El estudio del perfil genético de más de 1000 genes, ha identificado 2 tipos de melanomas en relación con el pronóstico. Así, la clase I presenta buen pronóstico por presentar bajo riesgo de metástasis y la clase II es la considerada como de mal pronóstico con un riesgo de diseminación a distancia mucho mayor [128].

Transcriptómicos. Basados en el estudio del ácido ribonucleico mensajero (mARN) mediante el análisis de expresión genética (en siglas inglesas GEP) de todos los cromosomas. Se encontraron también 2 clases tumorales con distintos pronósticos [129]. Los tumores de clase I presentaban un pronóstico mucho más favorable que los de clase II, donde se daban las tasas más altas de metástasis y por tanto de mortalidad [130,131].

2.8.5. Independencia de los factores pronósticos y estudios combinados

Estos factores pronósticos no son independientes entre sí. Por citar un ejemplo, los tumores más grandes tienen mayor probabilidad de invadir cuerpo ciliar, tener extensiones extraoculares, tipos celulares epitelioides y alteraciones citogenéticas y moleculares de mal pronóstico como se ha expuesto en los anteriores apartados [132].

Harbour señala que es importante combinar el tipo de tumor genómico con el estadio clínico del tumor y el grado histopatológico de malignidad. Además, indica la importancia de que los pacientes considerados de alto riesgo deben de ser considerados para ensayos clínicos de terapia adyuvante [133].

2.9. Tratamiento del melanoma de úvea posterior

Los tratamientos para el melanoma de úvea posterior abarcan multitud de técnicas. Es importante remarcar en este punto que, de todas las modalidades que se exponen a continuación, ninguna ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes. Se considera por tanto que la enfermedad sistémica es independiente de la forma de tratamiento del tumor primario [43,134].

Observación periódica. Aplicable a lesiones de pequeño tamaño sospechosas de ser melanocíticas [135], recordemos que hasta que éstas no adquieren un tamaño suficiente no se pueden identificar. Se debe documentar si existe crecimiento con controles de fondo del ojo y ecografías. Estas exploraciones deben ser repetidas cada 6 meses o 1 año, o más frecuentemente si hay sospecha de crecimiento o evolución. Los estudios previos demuestran la baja mortalidad específica de estos tumores (1% a los 5 años y 4 % a los 8 años) [72]. La presencia de nuevos síntomas debe ser notificada rápidamente puesto que en algunas ocasiones los tumores pueden presentar un crecimiento bastante rápido.

Enucleación. Actualmente existen alternativas terapéuticas más conservadoras que consiguen el mismo control tumoral y la enucleación sólo está indicada en el caso de que el melanoma sea de gran tamaño con nulas expectativas de recuperación funcional. Generalmente estos tumores no responden bien a la radioterapia y una resección local resulta insuficiente. También está considerada cuando existe un fallo en el control local posterior a un tratamiento conservador o como tratamiento estándar en caso de que el tumor haya generado un desprendimiento de retina total, en el caso de glaucoma secundario severo o si existe afectación del nervio óptico [136].

Exenteración. Sólo está considerada en el caso de que haya extensión extraocular. Es decir que, o bien haya afectación orbitaria, o en el caso de una recidiva de un melanoma extirpado mediante enucleación. No se ha documentado una mejora en el pronóstico de vida de los pacientes cuando se realiza la exenteración como tratamiento único del tumor [137].

Termoterapia transpupilar (TTT). El tratamiento actúa directamente sobre las células destruyéndolas por calentamiento con pocas complicaciones oculares. Los melanomas muy pigmentados absorben mejor la radiación sin embargo para aquellos tumores amelanóticos se emplea verde de indocianina que incrementa de forma sustancial la captación de calor [138]. Estudios preliminares sugirieron que la TTT proporcionaba un buen control tumoral en melanomas de úvea posterior de hasta 3mm de altura y hasta 10mm de diámetro localizados en el polo posterior [139,140]. Lamentablemente, también existía una alta tasa de recidivas a los 3 años por lo que actualmente no se emplea como tratamiento único [141]. Aunque se puede emplear como modalidad complementaria a la braquiterapia [142] dejando generalmente como único rastro una cicatriz atrófica [143]. Al ser una técnica relativamente reciente, se requiere un seguimiento a largo plazo, superior a 15-20 años, antes de disponer información definitiva respecto a resultados finales de agudeza visual (AV), recurrencias locales y pronóstico [46].

La radioterapia. Las terapias basadas en el tratamiento con radiaciones ionizantes surgen con el propósito de mejorar la supervivencia y de preservar en la medida de lo posible la visión en los pacientes. Según el origen y la manera de administrar la radiación se distinguen tres modalidades. La braquiterapia epiescleral, la radioterapia externa estereotáctica y la radioterapia externa con protones:

La braquiterapia epiescleral. Actualmente el tratamiento bajo esta modalidad se ha convertido en un estándar para el tratamiento del melanoma de úvea posterior, principalmente para aquellos de tamaño medio [144].

Permite un control local similar a la enucleación sin los inconvenientes de la misma ya que conserva el órgano al completo y preserva en la medida de lo posible las estructuras críticas como son la retina, el nervio óptico y el cristalino fundamentales para la conservación de la agudeza visual remanente [74].

La radioterapia estereotáctica. Se trata de una técnica muy precisa de radioterapia que permite el tratamiento de tumores cercanos a estructuras muy sensibles. Permite unos excelentes controles locales manteniendo la función útil de la visión en más de un 50 % de los casos pero su disponibilidad y experiencia en melanomas resulta muy limitada [145].

La radioterapia con haces de protones y hadrones. Esta técnica lleva en funcionamiento desde 1975. Se trata de otra alternativa conservadora para el tratamiento del melanoma uveal. Para el tratamiento se hace uso de radiación externa mediante haces de protones, núcleos de helio o de carbono acelerados mediante un ciclotrón. Es un tratamiento poco empleado fundamentalmente debido a la escasez y el alto coste de los equipos. Sus indicaciones son similares a las de la braquiterapia, pudiendo ser usada en tumores de mayor tamaño [146].

3. La braquiterapia epiescleral

3.1. La radioterapia en la medicina

Desde su descubrimiento en 1895, los rayos X han sido ampliamente utilizados en el área de la medicina, tanto con fines diagnósticos, para la obtención de imágenes radiológicas, como con fines terapéuticos. En cuanto a esto último, fue el físico Wilhelm Conrad Röntgen quien descubrió que la radiación es una herramienta potente y eficaz para aniquilar células, especialmente las tumorales [147].

Con este último fin, la radioterapia se emplea como tratamiento desde hace más de un siglo y su eficacia resulta de sobra reconocida. La utilidad médica del uso de radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer en cualquiera de sus modalidades queda justificada y se estima que actualmente cerca del 40% de los pacientes con cáncer recibe en algún momento terapia con radiación. Por todo esto, la radioterapia junto con la quimioterapia y la cirugía forma uno de los tres pilares del tratamiento del cáncer [148].

3.2. La radioterapia externa

En radioterapia externa los campos de radiación ionizante inciden en el paciente desde el exterior y atraviesan el tejido hasta llegar al volumen de tratamiento. Con las técnicas de modulación de la fluencia de la radiación se pueden obtener distribuciones complejas de dosis y una alta seguridad para los tejidos sanos. La tecnología del sistema permite el suministro preciso de la radiación mediante la comparación de las imágenes del paciente con otras de referencia tomadas durante la fase de simulación. De este modo se puede ajustar la posición del paciente y/o los haces para dirigir la dosis de radiación hacia el tumor con una alta precisión [148].

3.3. La braquiterapia

La palabra braquiterapia deriva del prefijo griego *brachys*, que significa cerca y consiste en la colocación de fuentes radiactivas en las inmediaciones del tumor. La radiación en este caso no atraviesa tejidos sanos desde el exterior, aunque sí puede afectarlos. La condición de proximidad de la fuente unida al corto alcance efectivo de la radiación de los isótopos empleados permite que con la braquiterapia se logre radiar el tejido tumoral preservando considerablemente el tejido situado en las cercanías [148].

3.3.1. Tipos de braquiterapia

Según la localización: el tratamiento se puede realizar desde el interior de cavidades con un tumor (braquiterapia endocavitaria), en situaciones anexas al área del mismo situando las fuentes dentro de un tejido o dentro del tumor (braquiterapia intersticial), dentro de la luz de alguno de los conductos orgánicos (braquiterapia intraluminaria), en el interior de los vasos sanguíneos (braquiterapia endovascular) o en el exterior del tumor irradiando desde la superficie (braquiterapia de contacto) [148].

Según el sistema de carga: si la inserción de las fuentes se realiza directamente en el volumen blanco se denomina carga directa y si las fuentes se introducen en aplicadores que previamente se han colocado al paciente se denomina carga diferida. Esta última puede realizarse manualmente (carga diferida manual) o mediante equipos automáticos (carga diferida automática) [148].

Según la tasa de dosis de radiación que se administra: de muy baja tasa de dosis donde la braquiterapia se administra a una tasa máxima de 0,3 Gy/h, de baja tasa de dosis donde la braquiterapia se administra a una tasa de entre 0,3 Gy/h y 2 Gy/h, de media tasa cuyos valores están comprendidas entre 2 Gy/h y 12 Gy/h y finalmente de alta tasa de dosis donde se administra en valores superiores a 12 Gy/h [148].

Según la duración de la liberación de la dosis nos encontramos dos tipos: implantes temporales, donde la irradiación se produce durante un tiempo determinado para posteriormente ser retirada o bien implantes permanentes, donde una vez depositadas las fuentes radiactivas no se retirarán y continuarán radiando con una tasa de dosis decreciente sujeta a su decadencia característica [148].

Por todo lo anterior definiremos la braquiterapia epiescleral como una técnica de contacto, de carga manual, de baja tasa de dosis y temporal [149].

3.4. Justificación de la braquiterapia epiescleral

Desde hace más de 100 años y hasta la época de los años 80 la enucleación fue el tratamiento estándar para los melanomas de úvea posterior [150]. Los estudios de Zimmerman y sus colaboradores [151] en 1978 indicaron que la manipulación del globo ocular podía ser responsable de la diseminación del tumor en el torrente sanguíneo aumentando el riesgo de metástasis. Paralelamente algunos autores sugirieron que el tamaño de las muestras había sido demasiado escaso y sus resultados difíciles de comparar por deficiencias en la calidad

metodológica [84]. Entre 1962 y 1981 se realizó un estudio retrospectivo de los 239 pacientes tratados mediante esta técnica con una mortalidad debida a metástasis del 61% a los 5 años [3] que serviría de marco teórico para estudios posteriores.

Después de la aparición de los estudios de Zimmerman y promovido por el *National Eye Institute*, se creó el *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS). Se diseñó un estudio de tipo multicéntrico y prospectivo que comenzó a recabar datos desde su fundación en 1986 y cuyo principal objetivo consiste en estudiar el tratamiento más beneficioso para tumores de tamaño pequeño, mediano y grande para el melanoma de úvea [152,153]. Así, este estudio originalmente se dividió en 3 ramas:

- I. Un estudio observacional para melanomas pequeños.
- II. Un estudio clínico aleatorio para melanomas grandes donde se comparaban los tratamientos por enucleación exclusiva frente a la enucleación precedida de radioterapia externa. Los seguimientos mínimos fueron de 5 años.
- III. Un estudio clínico aleatorio para melanomas medianos para comparar los tratamientos de enucleación exclusiva y braquiterapia con ^{125}I . De nuevo, con seguimientos mínimos de 5 años.

En 1994, se iniciaron los estudios de calidad de vida de los pacientes tratados con braquiterapia epiescleral, así como la clasificación de los tumores diagnosticados por el grupo COMS en base a sus medidas obtenidas mediante ecografía. No será hasta 2004 cuando se presenten las conclusiones definitivas de dicha clasificación [61].

Uno de los resultados más relevantes, ya en el año 2001, fue que en el grupo de los melanomas medianos, tanto el tratamiento con braquiterapia como la enucleación presentaban supervivencias equivalentes [78]. Puesto que la braquiterapia conserva las estructuras oculares, así como la visión en grado variable en función de las características del tumor resulta, claramente, más beneficiosa para el paciente.

Los esfuerzos del grupo COMS y sus sucesivos resultados se plasmaron en una serie de recomendaciones que se resumen en los siguientes puntos [144]:

- I. La observación periódica es una buena opción para tumores de tamaño pequeño sin signos de crecimiento.

- II. Si se produce crecimiento evidenciado de un melanoma de pequeño tamaño es deseable una terapia conservadora como es la braquiterapia epiescleral.
- III. Para los pacientes con tumores de tamaño mediano tratados los tratamientos con braquiterapia comparados con los pacientes enucleados las supervivencias son similares a los 12 años.
- IV. La irradiación preoperatoria no mejora la supervivencia de los pacientes con tumores grandes, al menos en los primeros 8 años.

Por tanto, para la mayoría de los tumores de melanoma de úvea posterior, los de tipo mediano, la radioterapia en la modalidad de braquiterapia epiescleral es la mejor opción terapéutica [144].

3.5. Los isótopos de tratamiento

Las primeras investigaciones sobre el empleo de radiaciones ionizantes de fuentes en contacto directo para el tratamiento de enfermedades cancerígenas en el ojo fueron las realizadas por Foster Moore quien, en 1929, inserto una semilla de radón dentro de un retinoblastoma a través de una incisión en la esclera de un paciente [154]. En los años 30 Moore, nuevamente, volvía a usar el radón como material radiactivo en el único ojo de un paciente con un melanoma ciliocoroideo estableciendo una técnica que crearía escuela [155]. Stallard, por su parte, implementó el uso del ^{60}Co [156] 30 años más tarde. Lommatzsch, posteriormente, popularizó el uso de aplicadores epiesclerales de ^{106}Ru [157]. Desde entonces se han empleado distintos isótopos como son el ^{192}Ir [158], el ^{90}Sr [159], el ^{103}Pd [160], el ^{125}I [161,162], el ^{198}Au [163] y finalmente el ^{131}Cs [164] en el tratamiento de los tumores oculares.

De los muchos isótopos disponibles la vida media y la energía de radiación condicionará si éste puede ser usado en la práctica, si es factible su producción comercial y si puede ser reutilizado y/o almacenado con seguridad. En este sentido isótopos como el ^{198}Au o el ^{222}Rd tienen vidas medias muy cortas por lo que resultan poco deseados. Además, por motivos relativos a la seguridad, el ^{226}Ra , el ^{60}Co y el ^{222}Rd han caído en desuso con objeto de disminuir los riesgos del personal expuesto [148].

Cuanto mayor es la energía de los fotones de radiación tanto mayor es su poder de penetración en los tejidos y más dificulta la protección frente a ellos. En el caso concreto del globo ocular este hecho es de gran importancia por lo que se opta por tratar con fotones de baja energía (^{125}I , ^{103}Pd y ^{131}Cs). También se escoge el tratamiento mediante emisores beta (^{106}Ru y ^{90}Sr) cuyo

alcance de radiación resulta muy bajo debido a la alta transferencia lineal de energía de los electrones [148].

En 1985 el grupo de trabajo COMS proporciona los primeros métodos estandarizados para el diagnóstico, así como los primeros modelos de aplicador de ^{125}I y un protocolo en el cálculo de la dosis. Una consecuencia inesperada de los estudios COMS fue que el ^{125}I se estableció como tratamiento más común en Norteamérica. Lommatzsch, por su parte, había establecido una larga tradición en Europa con ^{106}Ru [13] hecho que todavía presenta una considerable resiliencia.

Dependiendo de la altura tumoral se suele emplear un isótopo u otro. Así para tumores bajos se utiliza ^{106}Ru con gran asiduidad reservando el ^{125}I para los tumores de tamaño mediano y grandes [165].

3.5.1. El isótopo de ^{125}I

El ^{125}I es un radioisótopo cuya producción se realiza en reactores nucleares mediante procesos de captura neutrónica [148]. El decaimiento del radioisótopo se realiza mediante captura electrónica radiactiva siendo el elemento final el telurio (^{125}Te). La energía promedio de la misma es 35 KeV y el tiempo de semidesintegración propio de 59,4 días [148].

La interacción de estos fotones con las estructuras y tejidos del ojo se realiza principalmente a partir del efecto Compton. Aunque en el caso de materiales con número atómico efectivo bajo como el agua y el tejido muscular también se pueden dar un número significativamente alto de interacciones por efecto fotoeléctrico [166,167].

3.5.2. El isótopo de ^{106}Ru

El ^{106}Ru con una vida media de 373,59 días pasa a desintegrarse a ^{106}Rh mediante emisión beta de 39,40 KeV de energía máxima. Los electrones de esta energía no pueden escapar del aplicador debido a su corto alcance y a la capa de plata que recubre el aplicador. El rodio rápidamente decae a ^{106}Pd con 30 segundos de vida media y una nueva emisión beta de 1,4 MeV de energía media y 3,54 MeV de energía máxima. Dicho elemento es estable. El recorrido medio de los electrones radiados en el tejido es de aproximadamente 8 mm [148] con lo que la deposición de la dosis para este tipo de tumores resulta altamente eficiente desde el punto de vista terapéutico.

3.6. Prescripción de la dosis, tasa y definición de los márgenes

La dosis óptima para destruir a los melanomas de úvea no se conoce con exactitud. No obstante, dosis menores de 50 Gy se asocian con fallos significativos en control local de la enfermedad

[168]. En cuanto a las cuotas superiores de dosis, Packer usó dosis de 90 Gy en el ápex tumoral con buenos resultados [168–170].

El grupo COMS recomienda una dosis de 85 Gy en el ápex del tumor. A su vez, dicha dosis debe comprender al tumor completamente, es decir, alcanzar no solo la altura del mismo sino circundar toda su base [73]. El margen requerido alrededor del tumor depende del tipo de aplicador aunque se recomienda que este sea de 2-3 mm lo que nos asegurará una adecuada cobertura en caso de existir enfermedad microscópica así como compensar posibles incertidumbres y desplazamiento en la colocación del aplicador [171].

La recomendación es tratar con una tasa de dosis comprendida entre 0,60 y 1,05 Gy/h es decir con una duración del implante de entre 3 y 7 días [73]. Algunos estudios con tasas por debajo de 0,45 Gy/h han demostrado presentar un menor control local [172].

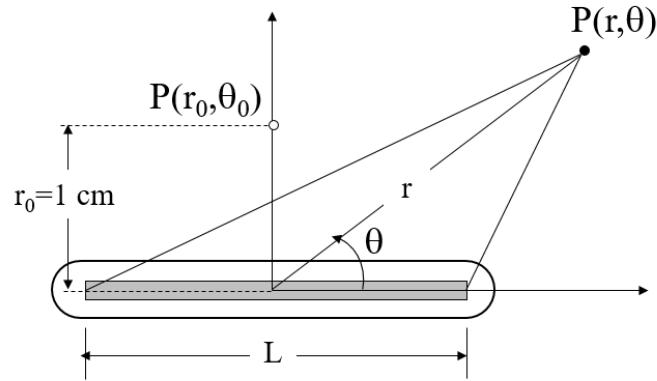
Un último apunte en cuanto a la prescripción de la dosis, en el año 2002 Hermann [173] sugiere la necesidad de un sistema para definir la distribución de dosis en el tumor. Unos años después, motivado por todos los estudios y la necesidad de estandarizar la dosis, la ICRU (*International Commission on Radiation Units & Measurements*) definió el punto de referencia ICRU como el centro geométrico del CTV (*Clinical Target Volume*).

3.7. Formalismo para el cálculo de dosis

En 1995 la AAPM (*American Association of Physicists in Medicine*) elaboró un protocolo de dosimetría de braquiterapia revisando las publicaciones de dosimetría intersticial más recientes. Para ello se formó un grupo de trabajo, concretamente el *Task-Group 43* (en adelante TG43) [174]. El protocolo incluye un nuevo formalismo y un conjunto de valores para los parámetros dosimétricos calculados fundamentalmente por métodos Monte Carlo y verificados mediante dosímetros de termoluminiscencia (TLD).

Como punto de partida el protocolo 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 eje longitudinal de ésta [174] (ver figura 5).

Figura 5: Sistema de referencia según TG-43



Donde:

r denota la distancia desde el centro geométrico de la fuente hasta el punto de cálculo.

θ el ángulo subtendido entre el eje longitudinal a la fuente y el punto de cálculo.

L la longitud de la fuente.

Por su parte, las coordenadas de referencia son r_0 : 1 cm en dirección perpendicular al eje de la fuente y θ_0 ángulo comprendido entre el plano transversal a la fuente y tiene el valor de 90° .

En él se establece que la tasa de dosis absorbida se debe expresar como:

$$\dot{D} = S_k \Lambda \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} g_L(r) F(r, \theta) \quad (1)$$

En la cual:

S_k representa la constante de tasa de kerma en aire. Se determina multiplicando la tasa de kerma en el vacío a una distancia d para fotones con energía mayor que δ y el cuadrado de dicha distancia, tal y como se estipula en la siguiente expresión [174]

$$S_k = \dot{K}_\delta(d) d^2 \quad (2)$$

La cantidad d es la distancia especificada desde el centro de la fuente hasta el punto de cálculo de la tasa de dosis, en el plano transversal de la fuente y debe ser mucho mayor que la longitud característica de la misma.

Λ es la constante de tasa de dosis en agua. Es el resultado del cociente entre la tasa de dosis en la posición de referencia $P(r_0, \theta_0)$ y el valor S_k [174]. Esta cantidad depende tanto del radionúclido como del diseño y modelo de la fuente pues en ella se incluyen los efectos de la

geometría, la distribución espacial, el encapsulado, la autoabsorción y el efecto de dispersión del agua que rodea a la fuente.

G_L es la función geométrica, introducida con la intención de mejorar la precisión en la estimación de las tasas de dosis mediante técnicas de interpolación de datos tabulados en puntos discretos. Se desprecia la dispersión y atenuación de la radiación y otorga una corrección por la ley de la inversa del cuadrado de la distancia en virtud de la distribución espacial del material radiactivo en la fuente.

$g_L(r)$ La función radial de dosis se introduce para subsanar las deficiencias de la función geométrica, pues no tiene en cuenta la atenuación.

$F(r, \theta)$ es la función de anisotropía bidimensional que describe la variación de la dosis como función del ángulo polar en relación con el plano transversal.

Posteriormente a este protocolo se han introducido dos modificaciones con la actualización de los parámetros dosimétricos [73,175]. Asimismo, en el ICRU *report 72* [176] se examina la dosimetría de las fuentes de braquiterapia para fotones de baja energía y para radiación beta donde se establecen los criterios de calibración y los métodos de cálculo para la determinación de la dosis de una fuente radiactiva. Además, se proporcionan todas las tablas para aplicar el protocolo del TG-43 específicamente a fuentes epiesclerales [176]. Por otro lado, la AAPM proporciona ayuda para el cálculo de dosis de los aplicadores más empleados en la actualidad para intentar unificar los datos en los informes de los tratamientos de forma que resulte más sencilla la comparación de resultados [73].

3.8. Modificación de la dosis de referencia según el nuevo formalismo

Al comienzo del estudio del grupo COMS se desconocía el impacto de ciertos factores en el cálculo de la dosis. Estos factores, entre otros menos importantes, eran la atenuación del aplicador y las constantes físicas que caracterizan la dosis depositada en el tejido. Con el propósito de homogenizar el estudio se decidió obviar estas incertidumbres y establecer una prescripción de dosis de 100 Gy. En 1996 la dosis de referencia fue modificada a 85 Gy cuando se aplicaron los nuevos procedimientos para el cálculo de dosis de la AAPM por parte del grupo de trabajo TG-43 [175]. Se concluyó que la prescripción de 100 Gy era equivalente 85 Gy (valor de referencia actual) debido principalmente a la modificación de una de las constantes del cálculo concretamente la constante de tasa de dosis en agua [175]. Como medida adicional se realizó un seguimiento posterior que evidenció que no existían diferencias en cuanto a la supervivencia y

a la toxicidad de los tratamientos cuando se adaptaba el valor de la dosis a los nuevos valores [177].

3.9. Protección radiológica en braquiterapia oftálmica

Al tratar con radiaciones ionizantes se debe realizar una estimación de las dosis recibidas por los distintos profesionales implicados en su realización. Además, dada la relativa lentitud con la que se entregan las dosis de radiación, se requiere la hospitalización del paciente hasta que se complete la prescripción pautada. Este hecho debe ser también considerado de manera que las visitas serán limitadas y guardarán una distancia de seguridad conveniente. Diversas estimaciones concluyen que no se plantean demasiados problemas dada las características de las fuentes y las intensidades empleadas si se respetan unas normas de seguridad básicas [149,178].

Por supuesto, al igual que en el resto de técnicas radioterápicas donde se trabaja con radiaciones ionizantes, es necesario hacer una serie de consideraciones especiales. En este caso las medidas específicas para su implantación son:

- I. Al emplear semillas radiactivas es necesario estimar la dosis equivalente, sobre todo las recibidas en las manos, por los profesionales encargados de su manipulación. Debido a las características de las fuentes y los TKRA empleados este aspecto no presenta demasiados problemas [149].
- II. La necesidad de emplear el criterio ALARA, tanto para profesionales como para público general, incluyendo la familia del enfermo, durante el tiempo que dura la irradiación [149].

Si los profesionales se encuentran convenientemente entrenados el tiempo de manipulación y por tanto el de irradiación se acorta sustancialmente. El aumento de la distancia de manipulación de las semillas (mediante unas pinzas largas, por ejemplo) y la utilización de blindajes típicos para la manipulación y transporte como son las gafas plomadas, los protectores de tiroides, los mandiles y las mamparas de protección (con espesores típicos de 0,25 mm de Pb) minimizan el riesgo del profesional [149].

Respecto a las dosis recibidas por el cirujano que sutura la placa a la esclera son lo suficientemente bajas como para permitir la colocación de unos 140 aplicadores al año de ^{106}Ru y 67 de ^{125}I y no superar el límite de dosis anual. El efecto sobre la glándula tiroides resulta más limitante, las publicaciones consideran seguro realizar hasta 70 intervenciones de ^{106}Ru al año o 33 de ^{125}I [179,180].

3.10. Toxicidad en tejido sano

Todo tratamiento radioterápico -cuyo objetivo es la reducción o aniquilación del tumor- conlleva una serie de efectos no deseados relacionados con los daños efectuados a los tejidos cercanos al mismo. La prescripción de la dosis terapéutica responde al principio de maximizar la probabilidad de control tumoral local minimizando las complicaciones del tejido sano [181].

Hay que considerar que, la radiación como tal, es un agente tóxico y por tanto un potencial modificador de las funciones celulares e histológicas. La braquiterapia epiescleral, tiene éxito en el control de la enfermedad, pero tiene asociada distintos efectos secundarios. La toxicidad varía ampliamente entre individuos y es dependiente de distintos factores como la dosis recibida, el volumen irradiado, el isótopo empleado, el estado previo del paciente, la edad, el empleo de quimioterapia antes y/o durante el tratamiento y la situación particular debida a cirugías anteriores [181].

En lo referente al tiempo necesario que debe transcurrir para el desarrollo de fenómenos de toxicidad tenemos dos tipos de complicaciones. Las complicaciones agudas normalmente aparecen antes de los tres meses desde la finalización del tratamiento. La conjuntivitis, la queratitis y la blefaritis son las más usuales. Las tardías aparecen después de varios meses e incluso años después de la finalización del tratamiento. Entre las muchas que se pueden dar conviene destacar la retinopatía, la catarata, la neuropatía óptica, la queratitis, la xerostomía, la neuritis óptica, la dermatitis palpebral, la conjuntivitis y la atrofia y/o edema del epitelio corneal. Todas ellas, agudas y tardías, pueden suponer entre otras cosas una disminución importante de la agudeza visual. A continuación, pasamos a describirlas en mayor detalle dependiendo de la situación anatómica [182].

Complicaciones en los párpados: los daños a nivel palpebral pueden alterar su funcionalidad y el mal cierre de los mismos. Entre las molestias cutáneas se pueden dar eritemas, enrojecimiento, dermatitis esclerodermiforme o palpebral, así como conjuntivitis, síndrome de fotosensibilidad, blefaritis, lagrimeo, estenosis puntal canalicular, síndrome de Raynaud, hiperpigmentación, telangiectasia y linfoedema [183].

Complicaciones en la retina: las alteraciones producidas en la retina pueden afectar tanto a la retina periférica como a la zona más sensible, la mácula. Después de la radioterapia los vasos sanguíneos de la retina muestran cambios histológicos de forma que los vasos pequeños desarrollan oclusión capilar, microaneurismas, telangiectasia, neovascularización y se producen cambios en el epitelio pigmentario. A menudo se desarrolla circulación colateral y exudados

lipídicos [184]. Como resultado se produce una isquemia e incluso un infarto, así como un desprendimiento de retina exudativo resultado del aumento de la permeabilidad vascular. Generalmente se resuelve por sí sólo después de unas semanas o meses. Si el desprendimiento es persistente el resultado puede ser la atrofia irreversible de los fotorreceptores. Además, como consecuencia del desprendimiento de retina o el edema prolongado puede suceder la atrofia de la retina. Otros desenlaces de síndromes tóxicos de la retina son la hemorragia vítrea y el glaucoma neovascular [184].

Complicaciones en el epitelio pigmentario retiniano: cuando se irradia el epitelio pigmentario el resultado puede ser la pérdida de melanina y la presencia de áreas de hiperplasia con resultado de atrofia. Esta atrofia causada por los efectos de la radiación se ve agudizada por la isquemia tras el cierre del epitelio coriocapilar que nutre las capas bajas de la retina [185].

Complicaciones en nervio óptico: la neuropatía óptica por radiación está asociada a una pérdida aguda, severa e irreversible de la función visual [186]. Las células muestran desmielinización al principio produciendo finalmente una degeneración neuronal y como resultado la pérdida funcional del nervio óptico [187].

Complicaciones en el iris: los efectos sobre el iris son la atrofia, la reducción de espesor y la pérdida de celularidad. La isquemia producida conduce a una proliferación de los vasos del iris pudiéndose presentar un glaucoma neovascular resultando por sí mismo una razón para enucleación. También se pueden dar efectos indirectos tales como rubeosis. [188].

Complicaciones en el cristalino: el ADN de las células del cristalino resulta seriamente dañado por la radiación. Como resultado las células se vuelven redondeadas de forma que las fibras del cristalino se deforman y los productos de deshecho se acumulan. Estas anomalías dan como resultado la formación de cataratas [189]. Por norma general suele aparecer 2-3 años después del tratamiento [189].

Complicaciones en la esclera: al ser de naturaleza avascular la esclera es más resistente a la radiación que otras estructuras del globo ocular. La necrosis en la esclera es una complicación poco frecuente pero no despreciable después de tratamiento y es especialmente importante cuando se irradian tumores grandes [190].

3.11. Otras patologías tratadas mediante braquiterapia epiescleral

Aunque este trabajo está dedicado al melanoma de úvea posterior no debe de obviarse que son varias las patologías que se pueden tratar mediante braquiterapia epiescleral como el retinoblastoma [191], las metástasis coroideas [192] e incluso ciertos procesos benignos como el hemangioma de coroides [193] o la degeneración macular asociada a la edad [194].

4. Radiobiología

La radiobiología, en términos generales, se encarga de evaluar el efecto de la radiación ionizante en los organismos vivos y pretende estudiar y caracterizar los diferentes mecanismos, efectos biológicos y consecuencias en el tumor y en el tejido sano que siguen a la exposición de los mismos a una o varias dosis de radiación [16].

El potencial beneficio de esta ciencia es la conexión entre el conocimiento de la evidencia biológica y su relación con la realidad clínica. Los modelos se crean con el propósito de inferir ciertos parámetros y características del riesgo biológico para así obtener una estimación de las potenciales consecuencias del tratamiento [16].

4.1. El efecto de la interacción radiación-materia

La ionización de los átomos de las moléculas de un medio, en las energías típicas para braquiterapia epiescleral, es el resultado directo de la absorción por efecto fotoeléctrico y Compton de los fotones de alta energía provenientes de una fuente de rayos X o de la colisión elástica e inelástica de los electrones en el caso de tratarse de una fuente de emisión beta [148].

La radiación ionizante dentro de la célula no distingue entre ADN, membrana u otro orgánulo interno, pero son precisamente los daños en el ADN los que pueden resultar críticos para la misma pues es la molécula encargada de controlar todas las actividades celulares [16].

La interacción entre la radiación y las células vivas se puede describir mediante los siguientes puntos generales [16]:

- I. Se trata de una interacción de características estocásticas. Es decir, las moléculas pueden o no interactuar, y si efectivamente hay interacción, pueden o no producirse daños.
- II. La deposición de la energía es un proceso muy rápido con un período de aproximadamente 10^{-7} segundos.
- III. La interacción no es selectiva y la radiación se deposita de forma aleatoria en las estructuras celulares.
- IV. Los cambios producidos en las células por la radiación son indistinguibles de aquellos producidos por otro tipo de agresores.

- V. Los cambios biológicos que provocan las radiaciones no son inmediatos y presentan un periodo de latencia, dependiente de la dosis, que puede tener una gran variabilidad, desde minutos hasta años.

La radiación ionizante interactúa con las células vivas de dos maneras diferentes:

Por un lado, induce un daño directo sobre el ADN desplazando los electrones de las capas atómicas, esto provoca roturas en los enlaces moleculares de las bases nitrogenadas y finalmente su disociación [16].

Por otro, mediante la interacción con el medio celular en un proceso denominado radiólisis. La radiación provoca la ruptura de los enlaces moleculares y produce transformaciones químicas en las partículas afectadas. Los efectos más intensos de la radiólisis se producen en moléculas con enlaces covalentes como el agua donde como consecuencia de la misma se lleva a cabo una producción de radicales libres altamente tóxicos y con gran reactividad química, principalmente el hidroxilo (OH). Este elemento daña el ADN celular mediante la interrupción de los enlaces químicos moleculares de las bases nitrogenadas fundamentalmente mediante reacciones de oxidación [16,147].

Se estima que entre un cuarto y un tercio del daño producido por la radiación es debida al efecto directo y el resto es el resultado del daño indirecto [147].

Dentro del ADN, los pares de bases nitrogenadas pueden lesionarse parcialmente perdiendo una de las dos bases complementarias o más severamente perdiéndose las dos bases simultáneamente. Es importante entender que en este segundo caso la célula no es capaz de reparar dicha carencia. De una manera simplificada podemos afirmar que si los daños son suficientemente numerosos la célula activa el gen p-53 responsable del auto aniquilamiento que fuerza la apoptosis e inhibe la reproducción celular [16]. Este hecho es también conocido como *muerte programada* y tiene lugar en el momento concreto en el que las células entran en mitosis. Puesto que la fase amitótica de los melanomas suele ser larga, la evidencia clínica de la reducción del tumor suele retrasarse apareciendo generalmente entre los 3-18 meses del tratamiento [195].

Para una unidad básica de dosis absorbida, 1 Gray (el equivalente de la absorción de una unidad de energía por unidad de masa $1\text{Gy}=1\text{J}/\text{Kg}$), se producen del orden de 2×10^5 eventos ionizantes por célula siendo el 1% de todos ellos en el ADN [16].

Las leyes de Bergonié y Tribondeau [196,197], con más de 100 años de antigüedad, nos ayudan a comprender el comportamiento celular frente a las radiaciones. Así, en función a su actividad mitótica y diferenciación celular, se establecen tres puntos:

- I. Una célula es tanto más radiosensible cuanto mayor es su actividad reproductiva.
- II. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto más largo sea su porvenir de división, es decir, cuantas más divisiones deba cumplir en el futuro.
- III. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto menos diferenciadas estén desarrolladas sus funciones

Como primera consecuencia, por efecto de la radiación, la aniquilación celular es más predominante en las células tumorales al tener inhibidos sus mecanismos reparadores, ser poco diferenciada y con alta tasa de replicación [16].

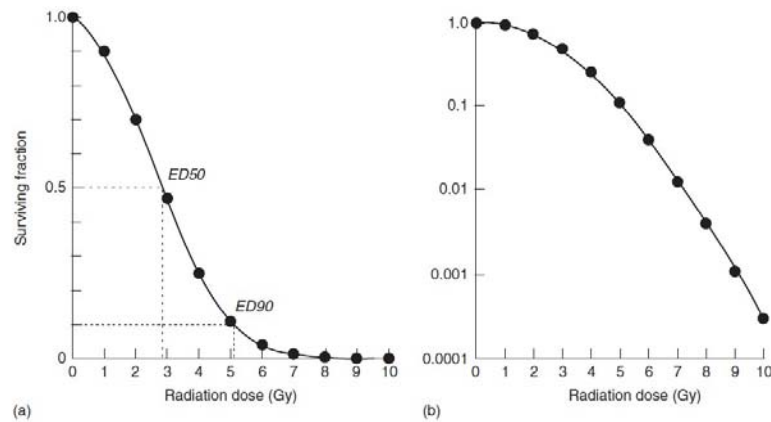
Un segundo mecanismo que debe ser tenido en cuenta es que una dosis suficientemente alta puede inducir una fibrosis y/o un cierre vascular derivado del daño capilar. Como resultado de esta vasculopatía disminuye la perfusión y la capacidad de proliferación neoplásica. Las oclusiones vasculares no tienen por qué ser inmediatas pudiendo aparecer incluso meses o años después de la administración terapéutica de la radiación y son dependientes de la dosis administrada [198].

4.2. El ciclo celular

Durante su vida la célula presenta dos estados: la interfase, donde no ocurren divisiones celulares y se procede a la síntesis de ADN (principalmente en la denominada fase S) y la mitosis donde se procede a la división de la célula y junto con el periodo de citogénesis se denomina fase M. El tiempo entre dos divisiones celulares es conocido como ciclo celular. Dicho ciclo consiste de una serie de eventos sincronizados que dan lugar al crecimiento celular y la posterior división en células descendientes y es muy variable de unas células a otras. De forma general se puede afirmar que las células se encuentran en estado de interfase la mayor parte del tiempo [16].

Las fases S y M del ciclo celular están separadas por dos periodos G1 y G2 donde el ADN aún no se sintetiza y durante los cuales tienen lugar otros procesos metabólicos. El estado G0 es una fase inactiva que no se encuentra incluida en el ciclo celular desde el punto de vista metabólico. En términos citológicos la fase M es la única claramente diferenciable donde la división tiene lugar en 4 estadios: profase, metafase, anafase y telofase [16].

Figura 7: Curvas de supervivencia. A, fracción de células supervivientes en escalas ordinarias. B, fracción de células supervivientes en escala logarítmica. Tomado de [16].



4.4. Las 5 Rs de la radiobiología

Los principales procesos biológicos que afectan al fraccionamiento se pueden resumir en lo que se conoce como las 5 Rs de la radiobiología. Los primeros 4 procesos fueron inicialmente propuestos por Withers [201] y posteriormente se añadió un quinto procedente de Steel [202]. A continuación, los pasamos a describir.

Reparación: de la activación o inhibición de los mecanismos reparadores dependerá la supervivencia celular ante la radiación expuesta. Recordemos que una célula cancerígena no se repara eficientemente con lo que su mortalidad es mayor ante la misma dosis de radiación que una célula sana. Un fraccionamiento apropiado favorece que las células sanas se reparen y disminuya la toxicidad global del tratamiento.

Redistribución: las células son más radiosensibles en determinadas fases del ciclo celular como son la M (durante la mitosis) y el estado G2 de la interfase y más resistentes en el estado S. La estratificación en el tiempo permitirá radiar las células en alguno de estos ciclos y por tanto aniquilar de manera más eficiente las células tumorales.

Reoxigenación: la hipoxia o la falta de oxígeno torna más resistentes frente a la radiación a las células mal oxigenadas. Puesto que los niveles de este gas pueden variar a medida que las células tumorales mueren conviene prolongar la radiación en el tiempo. De este modo, a medida que las células más oxigenadas son destruidas, la distancia entre los capilares y las células poco oxigenadas decrece de modo que se produce una reoxigenación y por tanto un aumento de la radiosensibilidad.

Repoblación: de todos los procesos es el más lento por lo que la repoblación como tal no tiene gran repercusión en tejidos de respuesta tardía -como el tejido normal-, en cambio en tejidos de respuesta rápida después de un periodo de radiación se observa un brusco aumento en el crecimiento. La repoblación sí que puede resultar relevante cuando los tiempos de tratamiento son prolongados.

Radiosensibilidad: se trata de la sensibilidad intrínseca de la célula irradiada en cuestión. Se añadió en base a los datos que correlacionaban las supervivencias de los cultivos in vitro de diferentes especies celulares.

4.5. Los modelos de supervivencia celular

A lo largo del tiempo se han elaborado diferentes modelos teóricos para explicar los resultados experimentales de la proporción de células supervivientes, S , cuando se irradiaba un cultivo celular.

Para entender la fracción de células que sobreviven en dichas condiciones usualmente se emplea el modelo lineal cuadrático que explica de forma razonablemente correcta las curvas de supervivencia en función de la dosis depositada y el tipo celular. Desde hace unos 30 años resulta el modelo más aceptado [203].

Para poder aplicarse es necesario dar por válidas ciertas premisas donde se establecen que la fracción de células supervivientes es suma de la contribución de los daños de dos tipos que no se excluyen mutuamente: el daño letal, no reparable y los daños subletales potencialmente reparables pero que si se dan en una acumulación importante pueden suponer la muerte celular. Cuando la dosis es baja el daño letal es más importante y predomina sobre el subletal. Sin embargo, para altas dosis, el daño subletal se vuelve mayor y una proporción importante de células perezca bajo este efecto.

Bajo estas suposiciones la fracción de células que sobreviven, S , a una dosis de radiación d es de la forma [16]:

$$S(d) = e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \quad (3)$$

El parámetro α está relacionado con la pendiente inicial de la gráfica y da cuenta de la sensibilidad intrínseca al daño letal de la célula. El parámetro β está relacionado con la curvatura de la gráfica y está vinculado al daño subletal [16]. Se define eficacia de la radiación como el valor del exponente de la ecuación anterior cambiado de signo. Es decir, $E = -\log_e S$, por tanto:

$$E = \alpha d + \beta d^2 \quad (4)$$

donde resulta evidente que cuanto mayor sea este valor menor cantidad de células van a sobrevivir. Este modelo representa una buena aproximación a la situación real en el rango de 2 a 8 Gy [16].

La efectividad después de n sesiones de dosis d dividida entre el valor de α (para forzarlo a que tenga unidades de dosis) es lo que se denomina dosis biológica equivalente $BED = (nE)/\alpha$. Reagrupando términos la expresión es

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (5)$$

El cociente α/β puede calcularse experimentalmente ajustándolo a experimentos en cultivos celulares y describe la radiosensibilidad inherente de la célula radiada. Su unidad física es el Gy. Aquellos cocientes α/β con un alto valor corresponden a cultivos celulares cuya velocidad de repoblación es elevada y presentan escasa capacidad de reparación. Un ejemplo de esto son los tejidos cancerosos, cuyos valores típicos se sitúan en torno a 10 Gy [203]. En contraposición los valores bajos son representativos de células más diferenciadas, con tasa de recambio lenta, mejor tolerancia a la radiación y con capacidad para reparar el daño. Un valor típico para estos tejidos, habitualmente los sanos, es de 2Gy [203].

Al modelo anterior podemos añadir un término que tiene en cuenta la repoblación que surge como consecuencia de la reparación del daño. Para incluir este efecto a la ecuación (3) se la multiplica por un factor $e^{\gamma(T-T_k)}$ donde T_k es el tiempo en el cual la proliferación comienza después de finalizar el tratamiento y $\gamma = \frac{\ln 2}{T_d}$ con T_d el tiempo de duplicación promedio. Entonces la fórmula que da cuenta de la dosis biológica equivalente será:

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\ln 2}{\alpha T_d} (T - T_k) \quad (6)$$

Esta expresión únicamente sólo tiene sentido para evaluar efectos tempranos y no debe de aplicarse de forma genérica [16].

4.6. La dosis biológica efectiva para braquiterapia de baja tasa

La dosis biológica está perfectamente definida en radioterapia externa mediante las expresiones anteriormente descritas. Cuando tratamos con fuentes de baja tasa el formalismo anterior no

resulta válido ya que no tiene en cuenta las características especiales de estos tratamientos. Para los cálculos radiobiológicos se emplean las expresiones de Dale [17], donde se evalúa cuantitativamente la dosis biológica de los implantes de braquiterapia no permanentes en función de varios parámetros. Así tenemos:

$$BED = \left[\frac{R_0(1 - e^{-\lambda T})}{\lambda} \right] \left\{ 1 + \frac{2R_0\lambda}{(\mu - \lambda)(\alpha/\beta)(1 - e^{-\lambda T})} \left[\frac{1}{2\lambda}(1 - e^{-2\lambda T}) - \frac{1}{\mu + \lambda}(1 - e^{-(\mu + \lambda)T}) \right] \right\} \quad (7)$$

Donde:

R_0 representa la tasa inicial de la dosis,

T el tiempo de duración del implante,

λ la constante de decaimiento radiactivo del radioisótopo de nuestro implante,

μ la constante de reparación del daño subletal del tejido

α/β las ya conocidas constantes características de la población celular estudiada según el modelo lineal-cuadrático.

La dosis biológica será función de la duración del implante, del radionúclido y de los parámetros radiobiológicos del tumor o los órganos de riesgo según el caso [17].

4.7. Parámetros radiobiológicos para el melanoma de úvea posterior

Para el caso concreto del melanoma uveal los valores típicos que se manejan son [15]: $T_{1/2}=1,5$ h tanto para los tumores como para el tejido sano [204] lo que le corresponde un valor de $\mu = 0,46 \text{ h}^{-1}$. Las distintas relaciones α/β para los tejidos del globo ocular se pueden encontrar en la tabla 4. Los valores de las constantes de decaimiento radiactivo son $\lambda = 4,84 \cdot 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ en el caso del ^{125}I y $\lambda = 7,25 \cdot 10^{-5} \text{ h}^{-1}$ para el ^{106}Ru [148].

4.8. La importancia de la radiobiología en el desarrollo de la radioterapia

De forma paralela a los avances en las disciplinas radioterápicas se ha desarrollado la radiobiología. Actualmente existe una necesidad de ampliar el conocimiento de la biología del cáncer que se lleva a cabo gracias a las innovaciones tecnológicas y los estudios sobre la genética de las células [148]. Estos estudios son de una complejidad extraordinaria al alcance de muy pocos centros. La vía adoptada habitualmente es el estudio estadístico. El fruto de estos esfuerzos debería conducir de forma más o menos natural a sistemas de predicción más robustos

y seguros donde se deberá esclarecer qué tejidos y tumores responderán satisfactoriamente a la radioterapia a una determinada dosis y cuáles no. Este hecho que puede suponer una mejora significativa hacia una terapia individualizada.

Tabla 4: Valores α/β para cada uno de los tejidos del globo ocular y su evento clínico relacionado [15].

Estructura	α/β [Gy]	Evento clínico
Tumor	11,5 [14]	Control local
Cristalino	1,2 [14]	Formación de cataratas
Cuerpo ciliar	4,0 [205]	Necrosis epitelial Glaucoma
Córnea	2,9 [206]	Queratitis, ulceración, edema
Párpado	2,2 [207]	Pérdida del párpado, en/ectropion, necrosis
Fóvea	2,58 [208]	Maculopatía por radiación
Glándula lacrimal	2,0 [14]	Síndrome de ojo seco severo
Nervio óptico	1,75 [14]	Neuropatía óptica
Retina	2,58 [209]	Retinopatía por radiación

Hipótesis

Para el melanoma de úvea posterior tratado con braquiterapia epiescleral puede establecerse una correlación entre la dosis física y la radiobiológica en el punto de prescripción y en los órganos de riesgo con valor pronóstico en el control local, la conservación del globo, la conservación de la función visual, el control sistémico, la supervivencia y los efectos secundarios.

Objetivos

1. Objetivo principal

Establecer un modelo pronóstico incluyendo la dosis física y radiobiológica en el tratamiento del melanoma de úvea posterior mediante braquiterapia epiescleral respecto al control local, la conservación del globo, la conservación de la función visual, el control sistémico, la supervivencia y los efectos secundarios.

2. Objetivos secundarios

1. Analizar la cohorte de pacientes diagnosticados de melanoma de úvea posterior tratados con braquiterapia epiescleral mediante aplicadores de ^{125}I y ^{106}Ru .
2. Estudiar la relación entre la dosis física, la radiobiológica, las variables relativas a las características del tumor y aquellas relativas al tratamiento y:
 - 2.1. el control local.
 - 2.2. la conservación del globo.
 - 2.3. la conservación de la función visual.
 - 2.4. el control sistémico/supervivencia.
3. Establecer la repercusión de la dosis física, la radiobiológica, las variables relativas a las características del tumor y aquellas relativas al tratamiento en:
 - 3.1. la retinopatía por radiación.
 - 3.2. la catarata radioinducida.
 - 3.3. el desprendimiento de retina
 - 3.4. la neuropatía óptica
 - 3.5. la hemorragia vítrea.
 - 3.6. el glaucoma neovascular.
 - 3.7. la aparición de dolor.
 - 3.8. la diplopia.
 - 3.9. la ptosis palpebral.
 - 3.10. la necrosis escleral.

Metodología

1. Diseño del estudio

Consiste en un estudio de cohortes histórico.

Se trata de un trabajo basado en una recogida de datos prospectiva de 702 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno de úvea posterior perteneciente a la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y tratados por esta misma Unidad desde septiembre de 1997 hasta julio de 2016.

2. Pacientes

Los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con braquiterapia epiescleral con ^{125}I o ^{106}Ru tras ser diagnosticados de melanoma de coroides y/o cuerpo ciliar en la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El diagnóstico se realizó atendiendo a características oftalmoscópicas y ecográficas [210]:

Características oftalmoscópicas: masa coroidea melanótica, o no, que puede asociar la presencia de pigmento naranja (lipofucsina) en su superficie con o sin desprendimiento de retina exudativo y/o fluido subretiniano [8].

Características ecográficas: masa apreciable en modo B y presencia de un ángulo *kappa* (pico en el vector A seguido de una caída gradual de la reflectividad) con vacío ecogénico central [210].

En todos los casos se realizaron técnicas de imagen como TAC o RM de la órbita para la valoración de la extensión extraocular. Asimismo, para todos los pacientes se realizó un examen sistémico que consistió en una analítica general, un hemograma con marcadores hepáticos y una ecografía, TAC o RM abdominal hepática para descartar afectación metastásica [26].

Todos aquellos pacientes candidatos a tratamiento mediante braquiterapia epiescleral fueron suficientemente informados sobre las expectativas reales del tratamiento, así como de las posibles complicaciones locales y sistémicas intra y postoperatorias. En todos los casos se firmó el correspondiente consentimiento informado (ver anexo I).

3. Indicación de tratamiento

La indicación para el tratamiento con braquiterapia por parte de la unidad fue para aquellos melanomas que cumplían los criterios del grupo COMS [144]. A saber:

- I. Melanomas de tamaño pequeño con tendencia documentada al crecimiento o con signos claros de actividad en la exploración.
- II. Melanomas de tamaño mediano.
- III. Melanomas de tamaño grande: en pacientes que sólo conservan un ojo o en aquellos con potencial para la conservación de cierta función visual con buenos márgenes de seguridad.

4. Criterios de inclusión

En este estudio se incluyen todos los pacientes diagnosticados de melanoma de coroides y cuerpo ciliar, tratados con braquiterapia epiescleral con ^{125}I o ^{106}Ru en la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

5. Criterios de exclusión

Pacientes que presentaron tumores originados en el iris.

Pacientes con seguimiento menor de 3 meses.

Pacientes tratados además con termoterapia transpupilar o cirugía.

Pacientes sin datos dosimétricos o tratados en otros centros.

6. Seguimiento del paciente

Una vez se ha decidido y efectuado el tratamiento mediante braquiterapia epiescleral se realizan las siguientes revisiones periódicas:

Durante el primer año: al mes y posteriormente a los tres, seis, nueve y doce meses.

Después del primer año y hasta el quinto cada seis meses.

Después del quinto año, anualmente sin fecha límite.

Además, se realizaron pruebas de extensión a distancia con periodicidad anual de manera indefinida. Las fechas de las revisiones son orientativas y pueden variar en función de las necesidades del servicio o a petición del equipo médico que atiende al paciente.

7. Metodología de recogida de datos

A todos los pacientes se les aplicó el protocolo de recogida de información en la primera evaluación y en los sucesivos controles. La cumplimentación y actualización de los datos fue realizada por un oftalmólogo, residente u otro especialista perteneciente a la Unidad de Tumores Intraoculares. Así tenemos:

Primera consulta: en todos los pacientes del estudio se realizó una exploración ocular completa que se recogió en forma de formulario específicamente diseñado para esta función. En él se incluyen los siguientes apartados: datos del paciente, antecedentes generales, antecedentes oftalmológicos que afectaban a la agudeza visual en el ojo afecto y adelfo, datos clínicos, exploración ocular, signos de actividad, resultado de tomografía de coherencia óptica si la tuviera, pruebas de extensión extraocular, pruebas de extensión sistémicas (ecografía hepática y/o TC torácico abdominal), clasificación del melanoma y tratamientos seguidos.

Revisiones: en las visitas de revisión los datos de la exploración se codifican en un cuestionario diseñado al efecto que incluye: número y fecha de revisión, datos del paciente, tratamientos, agudeza visual del ojo afecto y adelfo, tamaño ecográfico (base máxima, base a 90°, altura máxima), pruebas de extensión sistémica y analítica sanguínea, complicaciones del tratamiento (ptosis, necrosis escleral, dolor, catarata, diplopia, desprendimiento de retina, retinopatía por radiación, hemorragia vítrea, glaucoma neovascular, membrana epirretiniana macular, exposición del implante en caso de enucleación), espesor macular medido mediante OCT y recidiva local, metástasis y/o fecha de defunción si así ocurrieran.

Los datos se recogen según un protocolo de codificación y por escrito (ver anexos I y II). Posteriormente se procede a la introducción de los mismos en la base de datos.

7.1. Consideraciones legales

El consentimiento informado (ver anexo III) está en consonancia con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE de 15 de noviembre de 2002) y la Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica (BOE de 4 de julio de 2007), así como con la Ley 8/2003 de 8 de abril sobre derechos y deberes de las personas en relación con la salud en Castilla y León (BOCYL de 14 de abril de 2003 y BOE, de 30 de abril de 2003). Asimismo, la base de datos es custodiada por la Unidad de Investigación del Centro y cumple con la Ley

Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE. de 14 de diciembre de 1999).

7.2. Depuración y corrección de datos

Con objeto de reducir al máximo las posibilidades de error, se cotejaron y se verificaron los datos, realizando múltiples comprobaciones y depuraciones para detectar variables con datos no posibles. En aquellas ocasiones donde aparecen datos dudosos, sin sentido o vacíos se procedió a la revisión de la historia clínica.

7.3. Aspectos éticos

Los investigadores involucrados se acogen a los principios de la declaración de Helsinki para las investigaciones médicas con seres humanos [211]. El estudio, además, ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

7.4. Pérdida de seguimiento

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

8. Evaluación de la dosis

8.1. Adquisición de datos

Para programar el implante se deben recoger una serie de datos que posteriormente serán tratados por el sistema de planificación (ver anexo IV). Los datos recabados se vinculan a la planificación y se genera un diagrama retinal que sirve como referencia para la localización de la lesión y las coordenadas de inserción del aplicador sobre la esclera. Estos datos están basados en diferentes medidas realizadas en el momento del tratamiento:

- i. Una fotografía de fondo de ojo: nos proporciona la ubicación y delimitación del tumor.
- ii. Una ecografía ocular: determina la altura del tumor y los diámetros mayores de la base. Mediante esta técnica puede evaluarse también la presencia de un desprendimiento de retina previo y la forma del tumor.
- iii. Una resonancia magnética nuclear: que posibilita el ajuste de los parámetros geométricos del globo ocular a tratar y que, además, proporciona información sobre una posible extensión extraescleral.

8.2. Dosimetría clínica

Para la evaluación de la dosis se emplea un sistema de planificación que está basado en el protocolo TG-43 descrito anteriormente [212,213]. Para la reconstrucción en 3 dimensiones del globo ocular y del tumor (dimensiones de la base, altura y situación) y la evaluación de la dosis se emplea el sistema de planificación *Plaque Simulator X 5.3.7gm4* (BEBIG GmbH, Berlín, Alemania) desarrollado principalmente por M. Astraham y sus colaboradores de la Universidad del Sur de California [213,214]. El planificador nos permite establecer si estamos tratando con aplicadores con isótopos de vida larga como son (^{60}Co y ^{106}Ru) o bien con isótopos de vida más corta en forma de semillas (^{192}Ir , ^{103}Pd o ^{125}I). Asimismo, presenta librerías con los modelos de fuentes más comunes adaptados a las últimas revisiones de los protocolos para el cálculo de la dosis en braquiterapia [214]. También permite adaptar el cálculo a nuestras necesidades permitiendo crear más fuentes o nuevos modelos de aplicador o incluso modificar los existentes. Los valores de dosis que proporciona el software de planificación han sido comprobados de forma independiente como establece el protocolo de aseguramiento de la calidad [215].

8.3. Definición de los puntos de cálculo de interés

Para conocer la dosis en los puntos de interés del presente trabajo es necesario conocer con precisión la reconstrucción del globo ocular que el planificador emplea. Las medidas exactas de todos los puntos de interés se recogen en el *report* del grupo de trabajo TG-129 de la AAPM [216], ver figura 8.

La dosis evaluada por el sistema de planificación en los distintos órganos de riesgo es calculada en un punto para cada una de las estructuras con las siguientes consideraciones.

Ápex: calculada en el punto más alto del tumor desde la superficie escleral.

Nervio óptico: calculado en el punto central.

Cristalino: calculado en el centro del mismo.

Foveola: calculada en el punto central de la fovea.

Centro del ojo: calculada en el centro geométrico del globo ocular a 12 mm de altura desde la superficie interna escleral.

Esclera: calculada en el punto del eje central de la placa, a 1 mm desde la superficie de la misma.

Las ubicaciones físicas para cada una de las estructuras y puntos se pueden encontrar en la figura 9.

Figura 8: Medidas para ojo derecho (R) y ojo izquierdo (L) de las estructuras oculares en el diagrama retinal y en una visión sagital del globo ocular tomadas como referencia por el sistema de planificación. Imagen tomada del TG-129 [216].

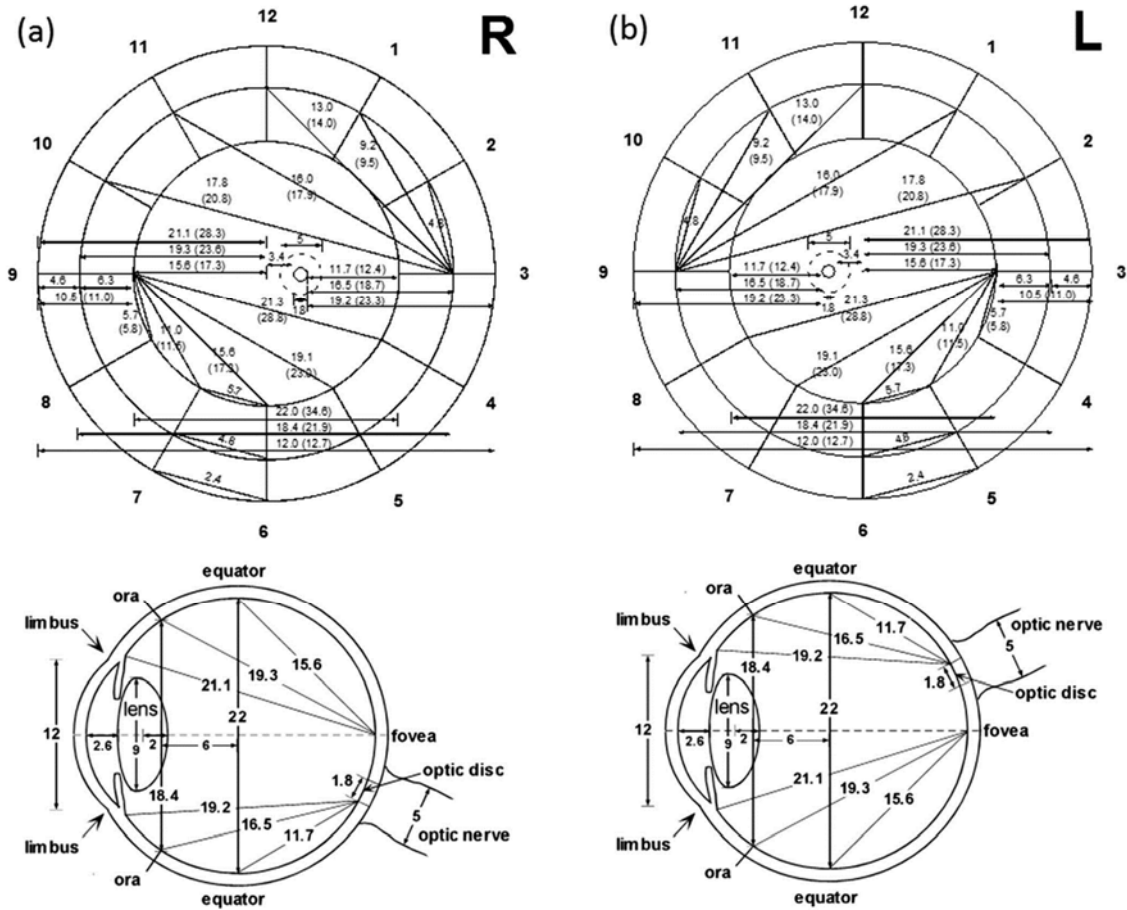
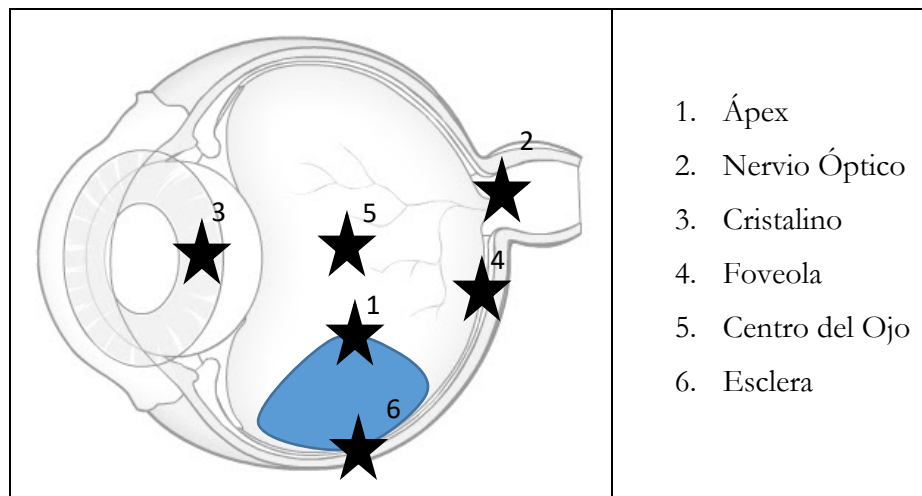


Figura 9: Puntos de evaluación de dosis por el sistema planificador en braquiterapia episcleral



Además, se evalúa la dosis en el punto ICRU como la dosis a la mitad de distancia al ápex del tumor [217] contando desde la esclera exterior y la dosis COMS como aquella recogida a 5 mm de la base del tumor [78,218]. Finalmente, se emite un informe dosimétrico que recoge los parámetros más relevantes de la planificación (ver anexo V).

8.4. Optimización de la dosimetría

La posible incidencia de complicaciones por las dosis recibidas en los tratamientos hace necesario que se realice una optimización en la dosimetría [214] cuya finalidad es la de reducir los efectos secundarios sin pérdida del control tumoral. Esta optimización sólo es factible para las placas personalizables ya que, aquellas de carga fija (^{106}Ru), no admiten ningún tipo de modificación.

Existen cuatro factores a considerar cuando planificamos la dosimetría con un aplicador de semillas de ^{125}I , estos son: la distancia a los órganos de riesgo, la intensidad de la fuente, la anisotropía de las fuentes y la geometría del aplicador [219]. A continuación, se describe detalladamente la forma de actuación en cada uno de los supuestos anteriores.

La distancia del aplicador al órgano de riesgo es quizá el factor más importante puesto que la dosis presenta una atenuación proporcional al inverso del cuadrado de la distancia. De esta manera distancias adecuadas sin sacrificar los márgenes del tumor protegerán, en la medida de lo posible, los órganos de riesgo. Entre las distintas soluciones para optimizar la dosis también se emplea habitualmente la mezcla de fuentes de distintas actividades que puede optimizar la distribución de isodosis y salvaguardar ciertos órganos sin sacrificar el tratamiento de los márgenes del tumor. En cuanto a la anisotropía, las fuentes se pueden orientar de forma que sus extremos apunten a los órganos de riesgo ya que en estos puntos la autoabsorción de la fuente es importante y la caída de la dosis puede ser considerable. Por último, el aplicador donde se inserta el alojamiento que alberga las semillas radiactivas ejerce de blindaje ante las radiaciones y con la debida orientación puede proteger algunas regiones donde interese y así disminuir la dosis en los órganos de riesgo. La disponibilidad de otros radioisótopos y su posible utilización conjunta en el caso de los aplicadores de ^{125}I permite un paso más en las estrategias de optimización dosimétrica e incluso radiobiológica [15,162,220].

La planificación con aplicadores de ^{106}Ru es mucho más restrictiva al tratarse de una placa precargada de isótopo, simétrica y no modificable. Al ser un emisor beta el alcance efectivo de la radiación es menor que en el ^{125}I por lo que, de forma general, los órganos de riesgo alejados del tumor reciben menor dosis.

9. Los aplicadores epiesclerales

9.1. Los aplicadores ROPES

Los aplicadores ROPES reciben su nombre de la compañía *Radiation Oncology Physics and Engineering Services* la cual elaboró unos modelos de aplicadores con una montura de acero inoxidable y un inserto acrílico. En dicho inserto se introducen las semillas de modelo 6711 de ^{125}I . Los centros de las semillas se sitúan aproximadamente a 1,1 mm desde la superficie más interna [221]. Existen aplicadores de distintos tamaños, a saber: 11, 15 y 18 mm para adaptarse a las diferentes dimensiones de los tumores y diferentes formas: algunos presentan una escotadura con objeto de poder ajustarlo lo más posible al nervio óptico en el caso de lesiones situadas en localizaciones muy posteriores.

9.2. Los aplicadores COMS

Los aplicadores COMS empleados para tratar con semillas de isótopos radiactivos presentan tamaños compatibles con la mayoría de los diámetros de los melanomas a saber: 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 22 mm. Al igual que en los aplicadores ROPES algunos presentan escotaduras para ajustarse a localizaciones muy posteriores. En cuanto a su forma exterior poseen un borde colimador de forma cilíndrica y en su interior presentan un alojamiento de silicona denominado *Silastic* donde van embebidas las semillas de ^{125}I , ^{137}Cs o ^{103}Pd . El modelo de semillas de ^{125}I empleado en nuestros tratamientos fue el I25.S16. Los centros de las semillas se sitúan aproximadamente a 1,4 mm desde la superficie más interna [165]. El *Silastic* es un elastómero con denominación MDX4-4210 que no puede ser considerado como equivalente de agua principalmente debido a su interacción por efecto fotoeléctrico. Dicho proceso es altamente dependiente del número atómico en los procesos de transmisión de energía en fotones de baja energía [222].

9.3. Los aplicadores de BEBIG de ^{106}Ru

Los aplicadores de ^{106}Ru empleados son manufacturados por *Eckert & Ziegler BEBIG GmbH* (Berlín, Alemania) y existen de varios tipos. A saber: los CCA de 6,8 MBq y 9,2 MBq de actividad; los CCB de 6,8 MBq y 16,7 MBq, los COB de 7,7 MBq y finalmente las CIA de 6,4 MBq. Los aplicadores CCA y CCB tienen diámetros circulares de 15,3 mm y 20,2 mm respectivamente. Los aplicadores COB y CIA tienen diámetros de 19,8 mm y 15 mm respectivamente y presentan una escisión para el tratamiento de iris y una escotadura para poder

adaptarlo próximo al nervio óptico, respectivamente. Todos los aplicadores son de 1 mm de grosor y presentan un anillo inactivo en el borde del aplicador de 0,75 mm en el caso de las CCA, CCB y CIA y de 1 mm en el caso de COB. Todos ellos presentan dos ojales por donde pasan los hilos de sutura a la esclera [223].

9.4. Otros aplicadores epiesclerales

Los aplicadores nombrados anteriormente no son los únicos presentes en el mercado. Conviene considerar los siguientes aplicadores, aunque en el presente trabajo no están incluidos pacientes tratados con ellos.

Los aplicadores provenientes de la USC (*University of Southern California*) denominados Eye Physics. Presentan, al igual que los del grupo COMS, alojamientos para semillas radiactivas y cuya principal diferencia es que sus formas presumiblemente mejoran la compatibilidad geométrica con la forma del globo ocular [73].

Otra línea diferente a los anteriores surge cuando el tratamiento mediante un aplicador circular no es la mejor opción -tumores localizados cerca del nervio óptico, la córnea o tumores con formas alargadas y excéntricas-. Para estas situaciones se pueden emplean aplicadores fabricados a medida de formas ovaladas, de riñón o incluso con otras formas y escotaduras varias, que permiten un tratamiento aún más personalizado a las características morfológicas y topográficas del tumor [73,149].

10. Las fuentes de braquiterapia de baja tasa

10.1. El modelo de semilla 6711 de ^{125}I

El modelo 6711 Amersham® (fabricada por Oncura) se emplea desde 1983 y ha sido históricamente el más usado para aplicadores epiesclerales. La fuente mide 4,5 mm de longitud, tiene una cápsula de titanio y soldaduras en los extremos. Las paredes de la cápsula son de 0,05 mm de espesor y la longitud de la plata en la cual va embebido el isótopo es de 3,0 mm. Sus características dosimétricas de acuerdo al TG-43 están bien caracterizadas y recogidas en sus oportunas tablas [224].

10.2. El modelo de I25.S16 por Bebig de ^{125}I

El modelo de fuente I25.S16 ® de Bebig es muy similar al 6711 descrito anteriormente. La longitud es de 4,5 mm y el grosor de 0,8 mm lo que lo hace compatible con los aplicadores que admiten el modelo de fuente anterior. La construcción también es muy similar pues el isótopo

va embebido en una aleación con plata y presenta una cápsula de titanio. Sus características dosimétricas está perfectamente caracterizadas de acuerdo a los protocolos vinculados al TG-43 [175,225,226].

10.3. El isótopo de ^{106}Ru

El isótopo radiactivo se deposita uniformemente sobre el aplicador mediante electrolisis y se activa posteriormente en un acelerador de partículas. Se encuentra distribuido uniformemente en todo el alojamiento interior embebido entre en dos láminas de plata [227].

10.4. Verificación de las fuentes

Una vez que se recibe un lote de fuentes nuevas es necesario realizar un proceso de verificación de las mismas para comprobar que la actividad proporcionada por el fabricante y la real es la misma dentro de los márgenes permitidos [228].

Para el aseguramiento de la calidad se ha empleado dos conjuntos con la cámara de pozo: un primer conjunto formado por un detector de pozo HDR 1000 Plus ® con el inserto correspondiente y el electrómetro Max 4000 ®, ambos de Standard Imaging. Un segundo conjunto que consta de un detector de pozo modelo TM33005® también con su inserto correspondiente y electrómetro Unidos E® de PTW. Ambos conjuntos de cámara-electrómetro fueron previamente calibrados [228].

El proceso es similar en todos los casos, en él se siguen las recomendaciones del grupo de trabajo dedicado a las calibraciones de fuentes de baja tasa de dosis de la AAPM: se reciben las fuentes, se comprueban los certificados y se miden una por una todas y cada una de las 24 semillas que típicamente se adquieren, en un lote conjunto, cada 2 meses. Se comprueba que en promedio las estimaciones obtenidas coinciden con el rango de valores proporcionados por el fabricante ($\pm 7\%$ por lote) y, finalmente, se introducen en la base de datos del sistema planificador [229].

11. Inserción y desinserción del aplicador

La inserción del aplicador se realizó en un quirófano convenientemente dispuesto y los pasos esquematizados son los siguientes [149,230]:

Se preparó el campo para la intervención.

Se visualizó el tumor con transiluminación.

Se comprobaron las dimensiones y se verificó que fueron las planificadas.

Se colocó una placa simulada y se suturó a la esclera según el esquema planificado. Una vez fijado el aplicador simulado se comprobó su situación mediante transiluminación y se corrigió si fue necesario.

Se retiró el aplicador simulado y se procedió a la fijación del definitivo por los puntos de sutura previamente realizados.

Se ocluyó la zona con un vendaje fuerte.

Se midió la tasa de dosis en contacto alrededor de la cabeza del paciente y en 4 puntos establecidos a la altura del ojo afecto que son el lateral derecho, el lateral izquierdo, la proyección craneal y la proyección anterior del paciente. Se recogieron dichos datos en un documento dedicado (ver anexo VI).

Se empleó como blindaje unas gafas plomadas o parche que se mantuvieron hasta la retirada del implante para evitar irradiaciones innecesarias tanto del personal expuesto como de los familiares del paciente.

Una vez cumplido el tiempo de prescripción se procedió a la retirada del aplicador. Para ello se realizó una segunda intervención quirúrgica. El proceso consta de los siguientes pasos:

Se retiró el aplicador cortando las suturas que lo unen a la esclera.

Se depositó en un contenedor plomado para evitar irradiaciones innecesarias.

Se monitorizó al paciente realizando medidas en los mismos puntos que durante la colocación del implante para corroborar que ninguna fuente radiactiva quedó alojada en el interior del paciente.

Se procedió al transporte del contenedor. Se desmontó y limpió el aplicador y se esterilizaron todos los elementos del mismo para ser empleados con un nuevo paciente.

12.Montaje, transporte y desmontaje del aplicador

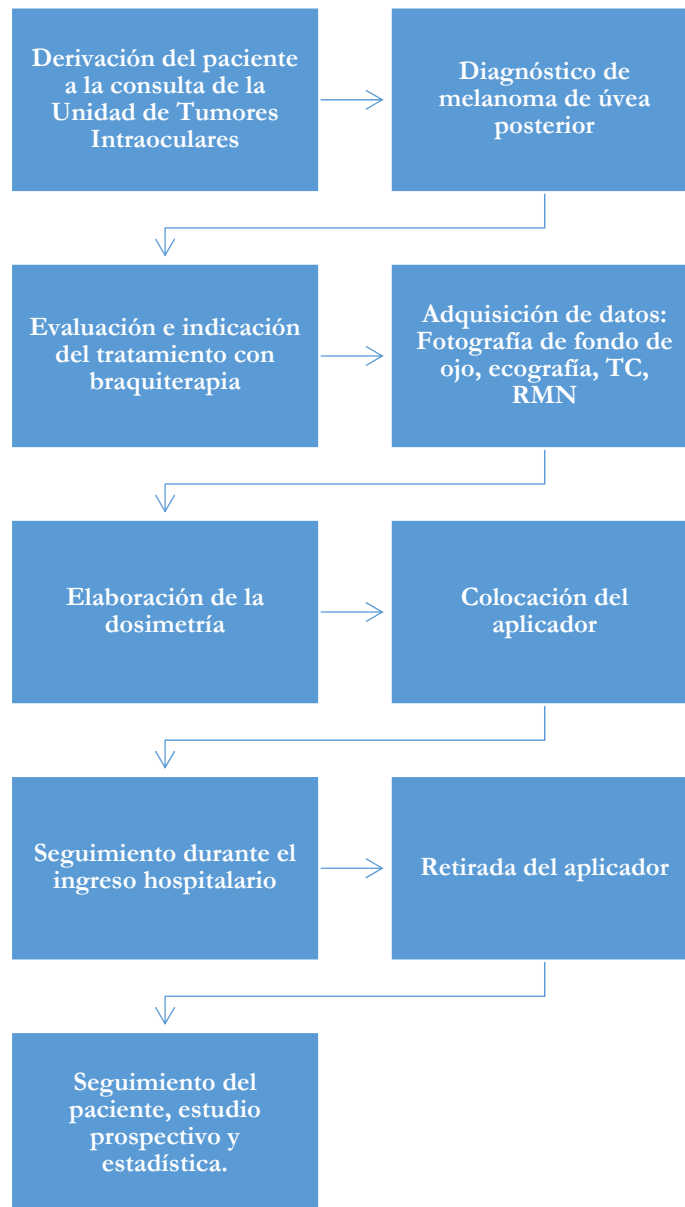
Posteriormente al proceso de comprobación de las fuentes y de planificación del tratamiento se debe proceder al montaje y/o preparación del aplicador. Atendiendo a criterios de protección radiológica, en el caso de las placas personalizadas de ^{125}I , es conveniente seguir las instrucciones dictadas por los suministradores. Así, emplearemos los mismos dispositivos protectores que en el desembalaje y la calibración. Una vez conformado con la configuración necesaria, el aplicador se deposita en un contenedor blindado para su transporte al quirófano, conservando las

condiciones de esterilidad [179]. En cuanto a los aplicadores de carga fija, como el rutenio, el transporte y la esterilización se realiza en contenedores adecuados teniendo en cuenta las indicaciones del suministrador y los procedimientos del centro por profesionales debidamente preparados. Se debe de considerar que, si la tasa de dosis alrededor de la unidad esterilizadora es elevada, debe advertirse a los profesionales vinculados en el proceso que guarden la debida distancia y minimicen los tiempos de exposición. Después de la desinserción del aplicador se deben de tener las mismas consideraciones en cuanto al transporte y desmontaje [179].

13. Aseguramiento de la calidad del procedimiento

13.1. Diagrama de flujo del proceso de la braquiterapia epiescleral

El proceso de braquiterapia mediante aplicadores epiesclerales tiene el siguiente diagrama de flujo [231,232]:



13.2. Vía clínica

El anterior diagrama de flujo da lugar a la vía clínica recogida en la tabla 5, donde se detalla cada uno de los procedimientos realizados junto con el profesional que lo lleva a cabo [231,232].

Tabla 5: Vía clínica para el tratamiento mediante braquiterapia del melanoma de úvea posterior.

Cronología	Estado	Procedimiento	Especialista
1	Indicación del tratamiento	Diagnóstico	Oftalmólogo
		Evaluación clínica	Oncólogo Radioterapeuta
		Indicación del tratamiento	Oncólogo Radioterapeuta
2	Dosimetría	Adquisición de imágenes	Radiólogo Oftalmólogo
		Definición de órganos de riesgo	Oncólogo Radioterapeuta
		Dosimetría clínica	Radiofísico
3	Tratamiento	Montaje de aplicador y fuentes	TERT Radiofísico
		Implantación	Oftalmólogo Anestesista
		Seguimiento del paciente	Oncólogo Radioterapeuta Oftalmólogo Radiofísico
		Desinserción del implante	Oftalmólogo Anestesista
4	Seguimiento	Seguimiento del paciente	Oftalmólogo Oncólogo Radioterapeuta
		Estudios prospectivos y estadística	Oftalmólogo Oncólogo Radioterapeuta Radiólogo Radiofísico

14. Tratamiento de los datos y análisis estadístico

14.1. Variables

Las variables de nuestro estudio se dividirán en principales y secundarias. Estas últimas, se han sub-clasificado en cuantitativas (expresadas mediante una forma numérica y ordenada) y cualitativas (cuyo valor no es necesariamente ordenado y en general, no están expresadas mediante un número). A continuación, las detallamos.

14.1.1. Variables principales.

Las variables principales a estudiar son:

- i. Dosis física y biológica en el punto de prescripción y los puntos de control (ápex, nervio óptico, esclera, foveola y cristalino) en Gy.
- ii. Control local de la enfermedad.
- iii. Conservación del globo ocular.
- iv. Evolución de la función visual.
- v. Control sistémico de la enfermedad/supervivencia global y supervivencia específica.
- vi. Aparición de cualquier efecto secundario de los citados a continuación: retinopatía, cataratas, desprendimiento de retina, neuropatía óptica, hemorragia vítrea, glaucoma neovascular, dolor, diplopia, ptosis o necrosis escleral.

14.1.2. Variables secundarias.

Las variables secundarias de nuestro estudio se han mantenido como continuas o discretas respetando la naturaleza original de las mismas. Únicamente en el caso del tamaño de la placa, al estar lo suficientemente estratificada se ha optado por transformarla en una variable continua.

Variables cuantitativas

Las variables cuantitativas y su correspondiente unidad de medida se describen a continuación

Edad	En años
Diámetro máximo de la base	En mm
Altura del tumor	En mm
Actividad del implante	En mCi
Duración del tratamiento	En horas

Se completa el estudio estadístico mediante el estudio inferencial de las variables para comprobar las posibles relaciones entre variables y su significación estadística. Si alguna de las pruebas resulta con significación estadística se comunicará y se tomarán las medidas necesarias.

14.3. Conversión de los datos de agudeza visual

El ortotipo de Snellen es un estándar en los estudios oftalmológicos que evalúan la agudeza visual, pero tiene el inconveniente de que su naturaleza y por tanto su escala de registro es logarítmica. Con el fin de realizar un correcto análisis estadístico se debe de linealizar dicha escala [233]. Los datos del ortotipo de Snellen se pueden convertir a la escala lineal de agudezas visuales, denominada en términos ingleses *Visual Acuity Score* (VAS), mediante la ley de Weber-Fechner. Dicha ley establece que los aumentos de estímulo proporcionales conducen a incrementos lineales en la percepción [234].

La conversión de los valores de la agudeza visual en la escala del ortotipo de Snellen (V) a VAS se realiza mediante la siguiente expresión [234]:

$$VAS = 100 + 50 \log V \quad (8)$$

Para cada seguimiento se calculó su valor y se comparó con la agudeza visual antes de la braquiterapia. Para la evaluación de la pérdida (o mejora en determinados casos) en porcentaje de la agudeza visual de agudeza visual se hizo de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\Delta(\%) = 100 \left(1 - \frac{VAS_{ini} - VAS_{rev}}{VAS_{ini}} \right) \quad (9)$$

Donde VAS_{ini} es la agudeza visual inicial y VAS_{rev} es la agudeza visual en la revisión.

La expresión anterior nos proporciona la diferencia en tanto por ciento de la agudeza visual en el momento de la revisión comparada con la medida en la exploración inicial antes del tratamiento con braquiterapia epiescleral.

14.4. Descripción de los observables a estudiar en el análisis estadístico

Control local: se ha definido el observable de control local como detención del crecimiento tumoral o la involución del mismo [235]. De esta manera se definió el evento afirmativo de supervivencia libre como la ausencia de recidiva clínicamente demostrada en cada uno de los distintos seguimientos.

Conservación del órgano: se establece que existe conservación del órgano cuando no se ha procedido a la enucleación del paciente. Recordemos que las principales causas de las misma

son bien a los efectos secundarios o bien a la recidiva local del tumor. Se ha analizado este observable sin diferenciar la causa del mismo.

Conservación de la agudeza visual: se definió que el paciente preservaba la función visual si presentaba unos niveles de AV de $V > 0,1$ en escala decimal o $VAS > 50$ en escala lineal (el límite de la ceguera legal, en nuestro país, está establecido en una agudeza visual menor o igual de 0,1). Por tanto, el observable de ceguera en el ojo afecto será afirmativo cuando la agudeza visual del mismo sea $AV \leq 0,1$ ó $VAS \leq 50$.

Control sistémico: se establece que existe control sistémico de la enfermedad cuando existe ausencia de metástasis clínicamente confirmadas en el momento de seguimiento del paciente.

Supervivencia: se examinarán dos tipos de supervivencia. La global, como el porcentaje de pacientes vivos independientemente de la causa de muerte. La específica, donde se excluyen aquellos pacientes que han fallecido por otras causas distintas a la estudiada.

Retinopatía por radiación: la retinopatía por radiación cursa múltiples alteraciones: telangiectasia, oclusión capilar, microaneurisma, neovascularización, cambios del epitelio pigmentario, interrupción de la circulación coroidea y puede cursar o no acompañada de hemorragias retinianas [236–239]. Se establece el evento afirmativo de retinopatía por radiación posterior al tratamiento con braquiterapia epiescleral cuando así se confirma en base a los síntomas anteriores por parte del equipo oftalmológico.

Cataratas: se define catarata como toda opacidad subcapsular o sectorial del cristalino y la progresión de la facoesclerosis basal en el paciente [240]. Se establece el evento como la aparición de una opacidad del cristalino no presente antes del tratamiento con radiaciones ionizantes.

Desprendimiento de retina: el desprendimiento de retina consiste en la separación física entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario [241]. Se establece el evento como la aparición de este proceso posterior al tratamiento con braquiterapia epiescleral.

Neuropatía óptica: la neuropatía óptica tiene un origen isquémico. En la exploración el nervio óptico aparece palidecido y en algunas ocasiones se observa edema papilar [238,242]. Se establece el evento afirmativo como la aparición de los síntomas anteriores posteriormente al tratamiento con braquiterapia epiescleral.

Hemorragia vítrea: se establece el evento como la aparición presencia de sangre dentro de la cavidad del ojo [243] posterior al tratamiento con braquiterapia epiescleral.

GNV: se definió como la presencia de nuevos vasos en el iris y/o ángulos y presión intraocular elevada [244] y así se observa por el especialista en alguna de las revisiones.

Dolor: es la percepción sensorial subjetiva localizada en el globo ocular resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas. Se establece que hay dolor cuando el paciente así lo reporta, y presenta una duración superior a 3 meses, en las sucesivas revisiones.

Diplopia: es la percepción por parte del paciente de dos imágenes de un mismo objeto generalmente causada por queratinización del epitelio [245]. Se establece que existe diplopia cuando el paciente así lo reporta en las distintas revisiones.

Ptosis palpebral: hace referencia al párpado caído como consecuencia de una atrofia del músculo elevador del párpado superior [8]. Se establece que hay ptosis palpebral cuando el facultativo así lo observa en alguna de las distintas revisiones.

Necrosis escleral: hace referencia a la muerte de los tejidos de la esclera y se suele definir como un adelgazamiento de la misma que permite la visualización del tejido uveal [244]. Se establece que hay necrosis escleral cuando así se observa por parte del facultativo en la exploración durante las distintas revisiones.

14.5. El método de Kaplan-Meier y los modelos de riesgos proporcionales

El método de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia permite describir las probabilidades de ocurrencia y la evolución de la tasa de incidencia del evento a lo largo del seguimiento. Este método es de gran utilidad en los estudios históricos pues estima las funciones de supervivencia y de riesgo [246].

El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox es una técnica de análisis multivariable que permite analizar el efecto, sobre la tasa de incidencia de un evento, de un conjunto de factores predictivos cuantitativos o cualitativos que pueden ser fijos o dependientes del tiempo por cambiar a lo largo del seguimiento. El modelo de riesgos proporcionales es un procedimiento no paramétrico que no requiere que la variable tiempo cumpla requisitos previos (como la normalidad) y realiza estimaciones por el método de máxima verosimilitud. Puesto que los estimadores son asintóticamente normales, en muestras grandes se pueden aplicar las propiedades de la ley normal para el cálculo de los errores estándar (SE) e intervalos de confianza (IC) [247].

Los modelos que se emplean en este estudio consideran un sólo estado terminal, que se presenta una sola vez y con tiempos censurados por la derecha, es decir, cuando cada sujeto tiene un tiempo de censura independiente del momento en el que se ha podido el evento afirmativo [246].

La prueba Log-rank se utiliza para probar la hipótesis nula que establece que no hay diferencia entre las poblaciones para la probabilidad de un evento en cualquier punto del tiempo. Para cada momento se calcula el número observado de eventos en cada grupo y el esperado si no hubiera ninguna diferencia entre los grupos y se estima el correspondiente estadístico [248].

El impacto de la edad se estableció mediante un modelo multivariable independiente para todos los ítems analizados como suele hacerse en este tipo de análisis.

14.6. Estudio estadístico general y presentación de resultados

Para los observables: falta de control local, pérdida del globo ocular, agudeza visual por debajo de 50 en escala lineal, fallo en el control sistémico/defunción y aparición de un determinado efecto secundario, el tratamiento estadístico de los datos será el siguiente:

- i. Valoración de los tiempos de aparición de cada uno de los observables en caso de que se produzcan y de censura cuando no se produzcan para cada paciente. Estudio mediante el método de Kaplan-Meier de la curva de supervivencia y cálculo de los intervalos correspondientes a un nivel de confianza del 95%. También se evaluará el tiempo medio y/o la mediana de supervivencia libre con sus correspondientes intervalos de confianza al 95 %.
- ii. Regresión univariable de riesgos proporcionales con todas las variables principales y secundarias. Se visualizarán solamente los valores con $p < 0,1$ y se presentarán con su correspondiente HR y los límites de incertidumbre superiores e inferiores estimados con un intervalo de confianza del 95%.
- iii. Estudio multivariable de riesgos proporcionales de aquellas variables con significación estadística $p < 0,1$ en el estudio univariable incluyendo la edad. Sólo se visualizarán las variables con significación estadística, es decir $p < 0,05$, se presentarán los resultados del HR y sus límites de incertidumbre superiores e inferiores con un intervalo de confianza del 95%.

- iv. Análisis de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia y estimación de las diferencias mediante el método de Log-rank para aquellas variables cuantitativas y cualitativas cuyo estudio multivariable de riesgos proporcionales haya presentado significación estadística y los eventos afirmativos hayan superado el 10% de la cohorte. Valores inferiores no permiten un análisis riguroso mediante los estimadores de Log-rank [249] por lo que se ha optado por no realizarlo. Para las variables cuantitativas este estudio se realizará dividiendo la muestra en su mediana con el fin de asegurarnos el mismo número de datos en ambas ramas. Para las variables cualitativas la división ya está previamente establecida y efectuaremos el análisis por cada una de las categorías por separado.

Existen tres consideraciones a este estudio genérico descrito anteriormente: la agudeza visual, la supervivencia y los efectos secundarios frecuentes que serán tratada de forma ligeramente distinta al del resto de los observables:

Debido a su importancia, para la evolución de la agudeza visual, aparte del correspondiente tratamiento estadístico anterior, estudiaremos su evolución en el tiempo. Para ellos emplearemos el método de las medias móviles promediando en un intervalo de tiempo de 3 meses con objeto de disminuir las fluctuaciones aleatorias y valorar su tendencia inicial. Después, ajustaremos los datos a una función dependiente del tiempo para las variaciones trimestrales para los tiempos de 36, 60, 90 y 120 meses. Las funciones que testaremos en el ajuste serán de tipo polinómico, hiperbólico, exponencial y combinación de todas las anteriores. Únicamente mostraremos la función cuyo coeficiente de correlación sea más próximo a la unidad. Las motivaciones de emplear medias trimestrales fueron, en un primer lugar, la necesidad de eliminar la componente aleatoria en los registros y, en segundo lugar, debido a que los datos provenientes del método de las medias móviles no pueden ser tomados como puntos de ajuste debido a que son valores correlacionados.

En el caso de la supervivencia estudiaremos la global y posteriormente la específica. Para la supervivencia global, como es habitual en este tipo de estudios, no realizaremos análisis de Cox y únicamente centraremos su estudio mediante las curvas de Kaplan-Meier.

Con el propósito de resultar más aclarativos en cuanto a los efectos secundarios, estos se dividirán dos categorías. Aplicando las escalas más aceptadas de causalidad (CIOMS) separaremos las patologías entre muy frecuentes y frecuentes en función de si al finalizar

el estudio afectan a más de un 10% de los pacientes o a entre un 10% y un 1%, respectivamente [250,251]. Los efectos secundarios por debajo del 1% se consideran poco frecuentes y no se estudiarán. El análisis de los efectos muy frecuentes se realizará siguiendo los pasos i, ii, iii y iv en cambio para los efectos secundarios frecuentes únicamente realizaremos los pasos i, ii y iii de la descripción anterior y omitiremos el paso iv. De nuevo, la justificación de este procedimiento es que los análisis de supervivencia cuando existen muy pocos eventos afirmativos -por debajo del 10% de la cohorte - no permiten un análisis riguroso mediante los estimadores de Log-rank [249].

14.7. Aplicaciones para el estudio estadístico

Los datos serán analizados con la aplicación estadística IBM SPSS Statistics 22,0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), Sigmaplot 13, Startgraphics XVII, Excel y Access 2016 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ serán considerados estadísticamente significativos. Los valores de $p < 0,1$ serán considerados probablemente significativos a efectos de estudio. Finalmente, consideraremos $p < 0,01$ como valores altamente significativos.

Resultados

1. Descripción estadística de la cohorte de pacientes

1.1. Características generales de la muestra

1.1.1. Pacientes

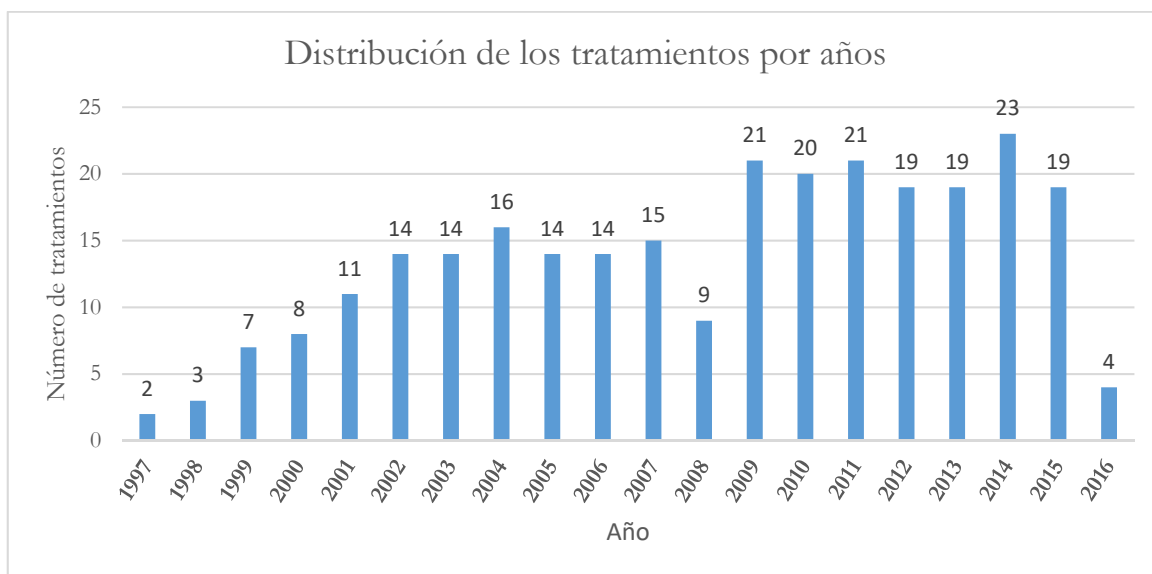
Desde septiembre de 1997 hasta julio de 2016 la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con carácter multidisciplinar y multiprofesional, ha tratado a 714 pacientes de melanoma de úvea. De todos ellos, aquellos que se sometieron a braquiterapia epiescleral como primera opción terapéutica fueron 303.

1.1.2. Pacientes excluidos

De estos 303 pacientes se han descartado:

- i. 16 pacientes por haberse sometido a termoterapia transpupilar.
- ii. 14 pacientes por falta de seguimiento o seguimientos menores a 3 meses.
- iii. 3 pacientes por carecer de datos dosimétricos o pertenecer a otras áreas de salud.

Figura 10: Resumen de los tratamientos con braquiterapia epiescleral por años.



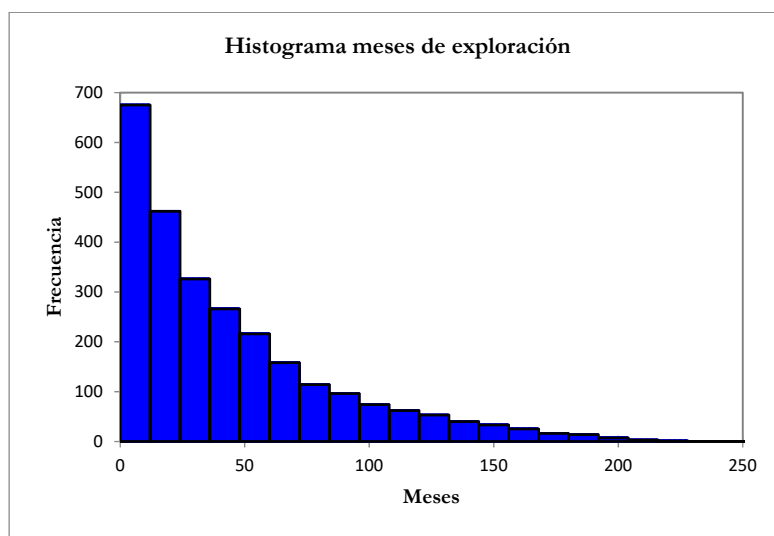
Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y por tanto forman la cohorte del estudio son 267 pacientes. En la figura 10 se detalla el número de casos por año que han formado parte de nuestro estudio con la salvedad del año 2016, cuyo resultado es un valor parcial, con un número importante de pacientes excluidos por no cumplir el criterio de seguimiento de al menos 3 meses.

1.1.3. Seguimiento

En los 267 pacientes que forman parte de la cohorte se han realizado un total de 1775 exploraciones con un mínimo de seguimiento de 3 y un máximo de 221 meses. La media de seguimiento es de 74,52 meses (DS 51,58) con pérdidas de seguimiento menores al 1%.

En cuanto a la distribución de las observaciones, existe un mayor número de ellas durante los meses inmediatamente posteriores al tratamiento. A medida que transcurre el tiempo desde el implante la acumulación de datos resulta menos numerosa (figura 11).

Figura 11: Número de exploraciones en función de los meses de seguimiento.



1.2. Características demográficas de la muestra

En la figura 12, se detalla la cantidad de pacientes provenientes de toda la geografía española que han sido derivados a la Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto tratados mediante braquiterapia epiescleral hasta julio de 2016.

1.3. Características clínicas de la base de pacientes

1.3.1. Análisis de las variables cuantitativas

En la tabla 6 se recoge el análisis estadístico de las variables cuantitativas que no involucran a la dosis, como son la edad, altura, tamaño de la base, actividad del implante, duración y tamaño del aplicador.

Figura 12: Mapa con la distribución de pacientes sometidos a braquiterapia episcleral en nuestro hospital. Las provincias con los colores en amarillo son aquellas con menos pacientes tratados y las verdes aquellas con un mayor número de pacientes tratados.

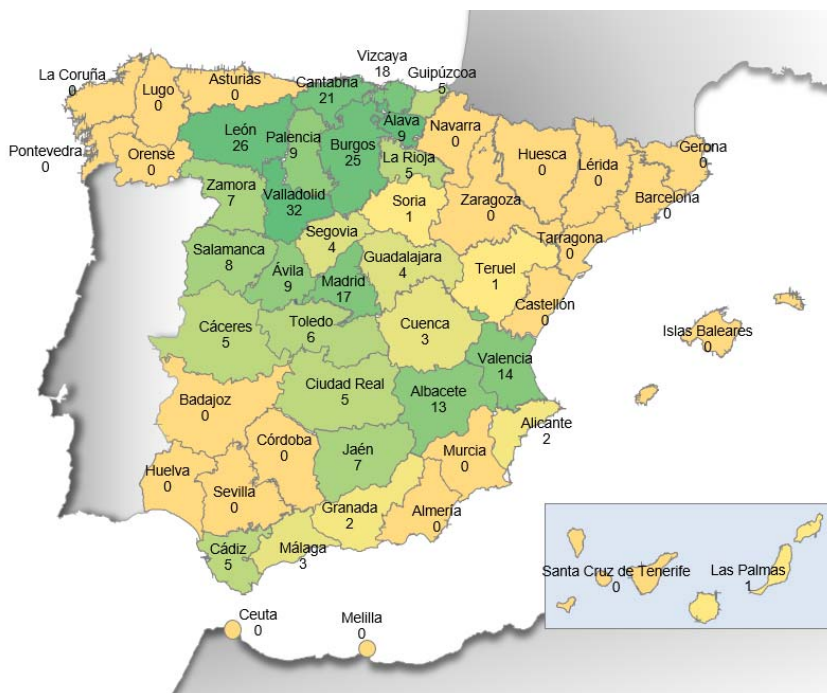
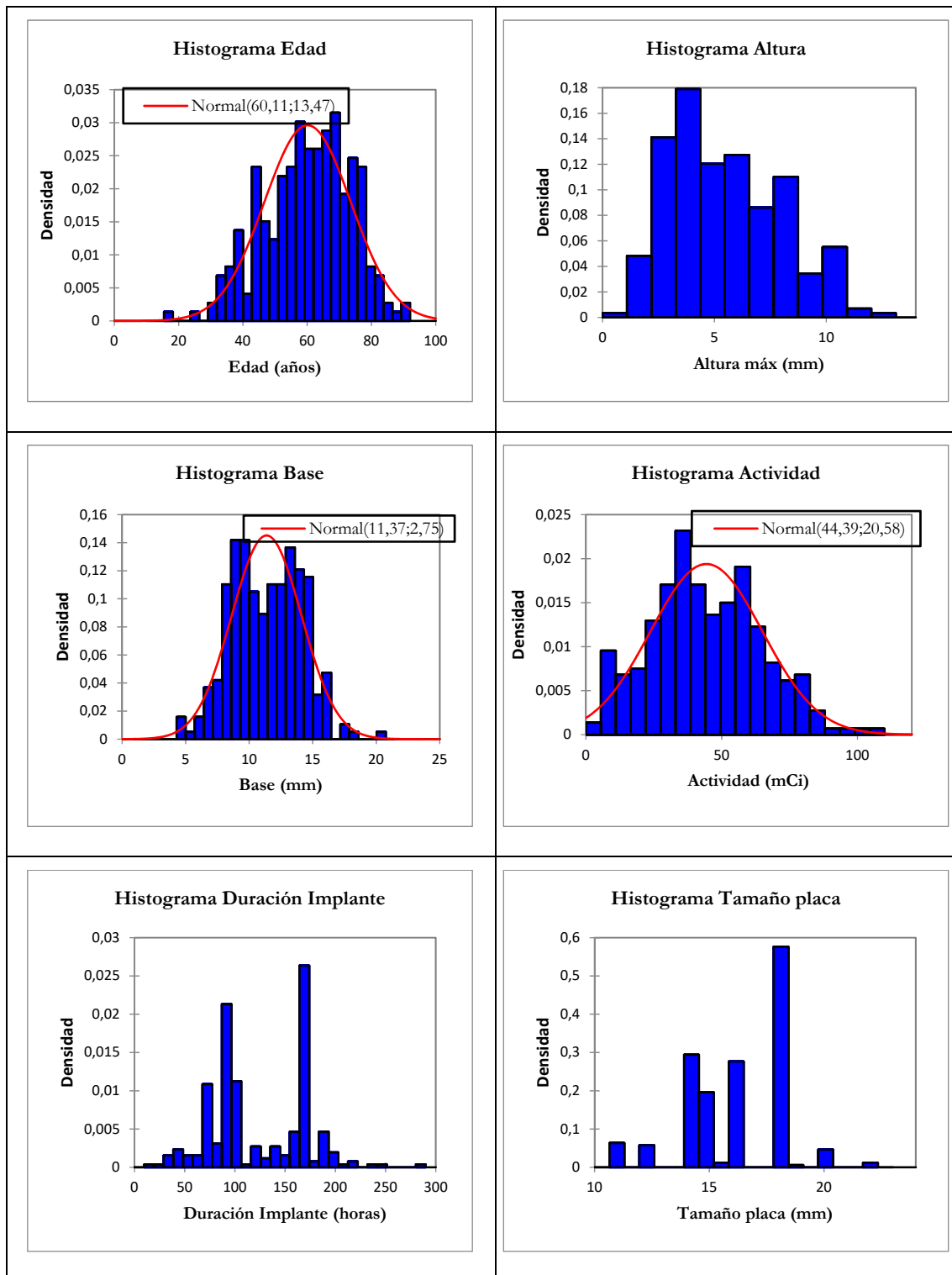


Tabla 6: Análisis estadístico de las variables cuantitativas relacionadas con el paciente, las características del tumor y las características del tratamiento de braquiterapia. N=267, VP son los valores perdidos.

	VP	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mediana	Cuartil 1	Cuartil 3	p-NORM
edad (años)	0	16,00	91,00	60,11	13,45	61,00	51,00	70,00	0,19
Altura (mm)	0	1,00	12,11	5,51	2,47	5,05	3,50	7,40	<0,05
Base (mm)	0	4,50	20,47	11,37	2,74	11,42	9,07	13,50	0,29
Actividad (mCi)	0	4,77	107,50	44,39	20,54	42,61	29,72	58,26	0,52
Duración (h)	0	14,00	283,00	123,72	47,33	100,00	94,00	167,00	<0,05
Tamaño placa (mm)	2	11,00	22,00	16,05	2,20	16,00	14,00	18,00	<0,05

La edad media de los pacientes en el momento de diagnóstico es 60,11 años (rango 16,00-91,00 DS 13,45). Las dimensiones de la altura tumoral tienen una mediana de 5,51 mm (rango 1,00-12,11 mm DS 2,47) y la base 11,37 mm (rango 4,50-20,47 mm DS 2,74). Con respecto a las características dosimétricas encontramos que la actividad media de las semillas fue 44,39 mCi (rango 4,77-107,50 mCi DS 42,61), la mediana de la duración del implante fue de 100,00 h (rango 14,00-283,00 h DS 47,33). La figura 13 muestra los histogramas de las variables anteriores. Únicamente, la edad, el tamaño de la base y la actividad de las semillas presentan un espectro característico de una distribución normal.

Figura 13: Histograma de las variables cualitativas no relacionadas con la dosis en los órganos de riesgo. En aquellas variables que han resultado normales se incluye la curva de normalidad en rojo y se acompaña con la media y la desviación estándar en la leyenda.



La tabla 7 recoge los resultados del análisis estadístico que involucran la dosis en el tumor en cualquiera de las modalidades descritas. La dosis de prescripción al ápex, la biológica en el ápex,

la dosis COMS estimada a 5 mm de la base del tumor medido desde su punto medio y la dosis ICRU estimada a la mitad de altura del tumor.

Tabla 7: Análisis estadístico de las variables cuantitativas relacionadas con la dosis de prescripción físicas, biológicas y las dosis normalizadas tanto COMS como ICRU. N=267, VP son los valores perdidos, DS es la desviación estándar y p-NORM es el estadístico asociado a la prueba de normalidad.

	VP	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mediana	Cuartil 1	Cuartil 3	p-NORM
Dosis Ápex (Gy)	0	48,40	127,17	85,43	5,35	85,14	87,18	83,94	<0,05
BED Ápex (Gy)	0	66,74	250,16	111,91	17,44	110,70	100,77	117,98	<0,05
Dosis COMS (Gy)	2	1,09	217,50	87,09	44,05	78,51	53,55	113,90	<0,05
Dosis ICRU (Gy)	135	30,27	238,30	162,73	32,54	158,65	143,30	181,00	0,59

La dosis en el ápex presenta una mediana de 85,14 Gy (rango 48,40-127,17 Gy DS 5,35). La mediana de la dosis biológica en el ápex es de 110,70 Gy (rango 66,74-250,16 Gy DS 17,44). La dosis COMS muestra una mediana de 78,51 Gy (rango 1,09-217,50 Gy DS 44,05) y finalmente la dosis ICRU -de la cual hay destacar que se empezó a registrar más tarde en el estudio- tiene una mediana de 158,65 Gy (rango 30,27-238,30 Gy DS 32,54) y 135 valores perdidos. Sólo esta última ha resultado tener una distribución normal según la prueba de K-S. La figura 14 muestra los histogramas correspondientes a estas variables.

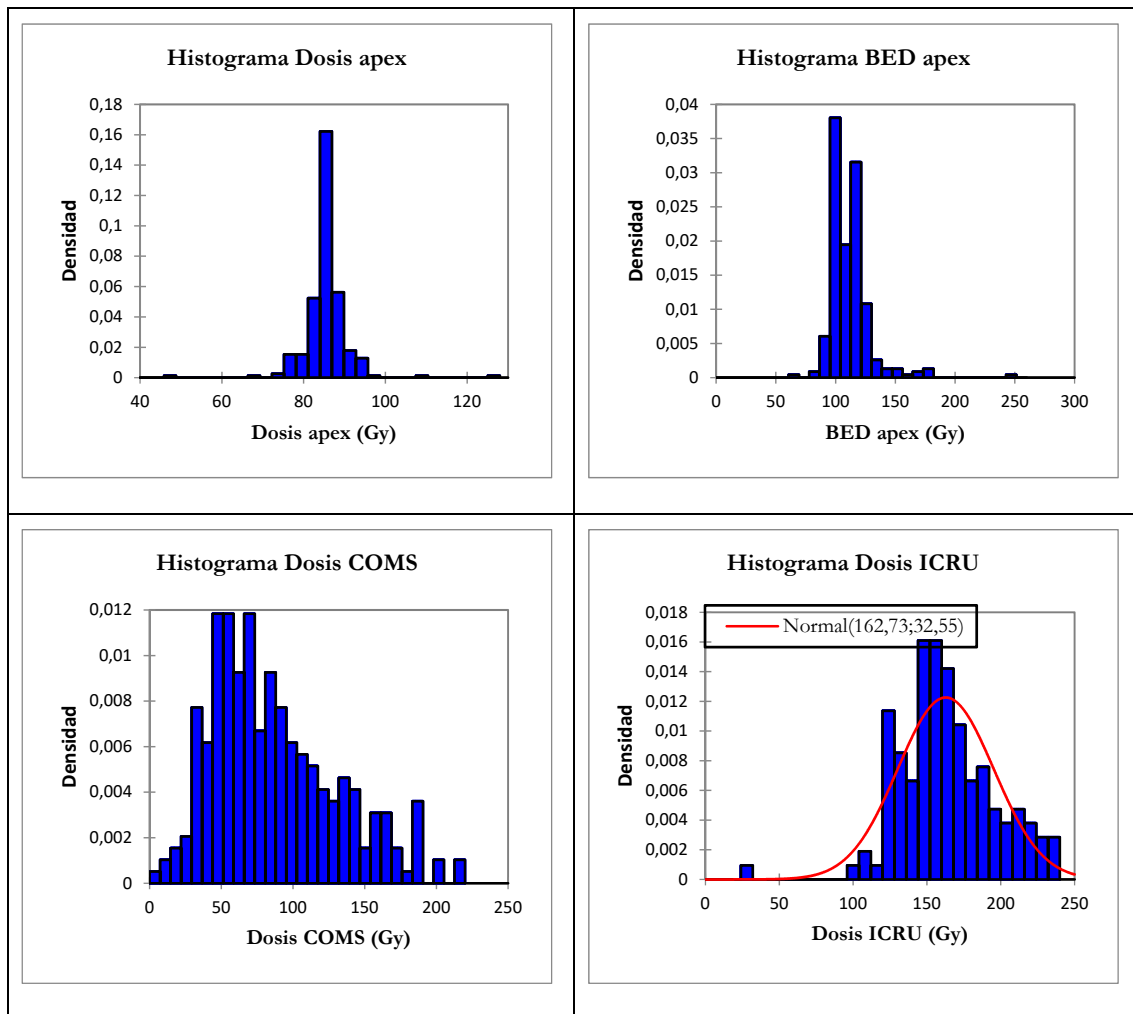
La tabla 8 recoge los resultados del análisis estadístico para las variables cuantitativas que involucran las dosis físicas en los órganos de riesgo.

Tabla 8: Análisis estadístico de las variables cuantitativas relacionadas con la dosis física a los órganos de riesgo y en el centro del ojo. N=267, VP son los valores perdidos, DS es la desviación estándar y p-NORM es el estadístico asociado a la prueba de normalidad.

	VP	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mediana	Cuartil 1	Cuartil 3	p-NORM
Dosis NO (Gy)	0	0,00	228,70	34,95	29,44	28,79	15,35	44,95	<0,05
Dosis Cristalino (Gy)	7	0,00	85,32	18,45	14,03	14,97	8,13	25,14	<0,05
Dosis foveola (Gy)	0	0,00	418,20	51,60	53,29	34,92	18,68	63,39	<0,05
Dosis esclera (Gy)	2	3,26	722,00	287,5	128,75	257,3	199,24	352,10	<0,05

Las dosis en el nervio óptico, cristalino, foveola y esclera presentan unas medianas de 28,79 Gy (rango 0,00-228,70 Gy DS 29,44), 14,97 Gy (rango 0,00-85,32 Gy DS 18,45), 34,92 Gy (rango 0,00-418,20 DS 53,29), 199,24 Gy (rango 3,2-722,00 DS 128,75). Ninguno de los estadísticos p-NORM ha sido significativo por lo que las distribuciones de las dosis no siguen los parámetros de una distribución normal. Los histogramas relativos a estas variables se pueden consultar en la figura 15.

Figura 14: Histograma de las variables cuantitativas relacionadas con la dosis de prescripción, la biológica y la estandarizada. En aquellas variables que han resultado normales se incluye la curva de normalidad en rojo y se acompaña con la media y la desviación estándar en la leyenda



Finalmente, la dosis en el centro del ojo, aunque no es un órgano de riesgo propiamente también queda registrada. La mediana de dosis para este punto geométrico es de 26,08 Gy (rango 0,64-85,62 Gy DS 16,95) y no ha resultado tener una distribución normal (tabla 9). La figura 16 muestra el histograma de la dosis en el centro del ojo.

Tabla 9: Histogramas relativos a las variables que involucran dosis física en el centro del ojo. N=267, VP son los valores perdidos, DS es la desviación estándar y p-NORM es el estadístico asociado a la prueba de normalidad.

	VP	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mediana	Cuartil 1	Cuartil 3	p-NORM
Dosis CO (Gy)	7	0,64	85,62	29,38	16,95	26,08	16,62	40,30	<0,05

Figura 15: Histogramas relativos a las variables que involucran dosis físicas a los órganos de riesgo: el nervio óptico (NO), el cristalino, la foveola y la esclera.

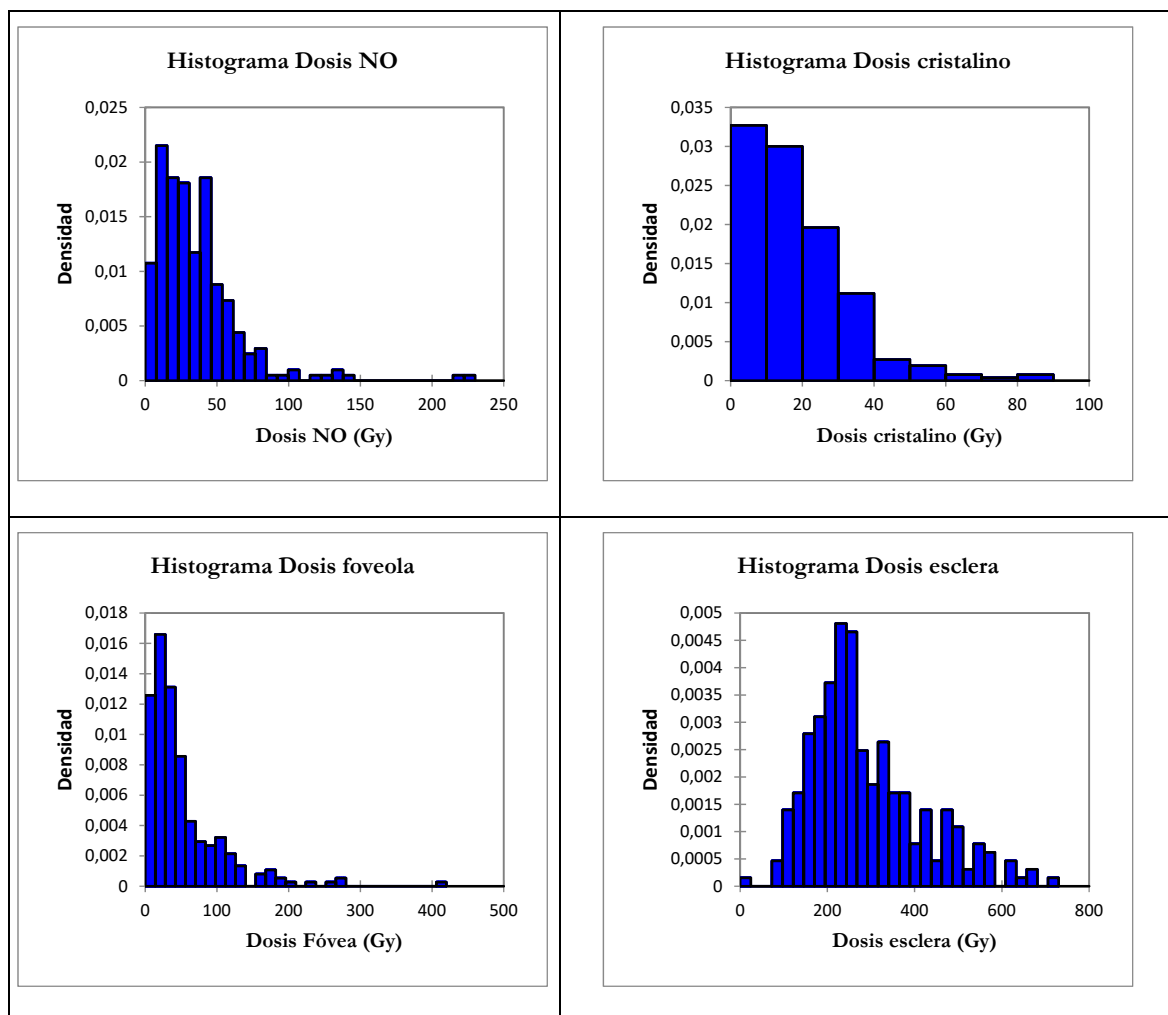
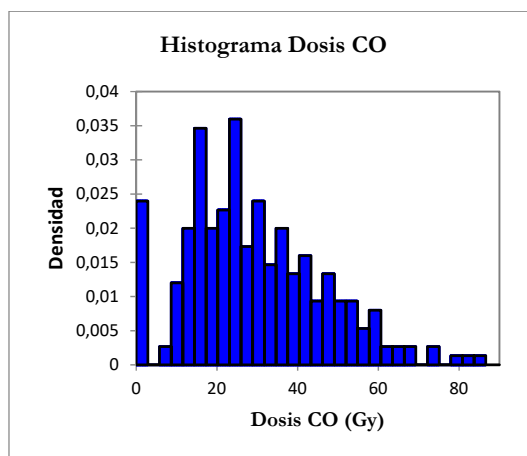


Figura 16: Dosis física al centro del ojo (CO).

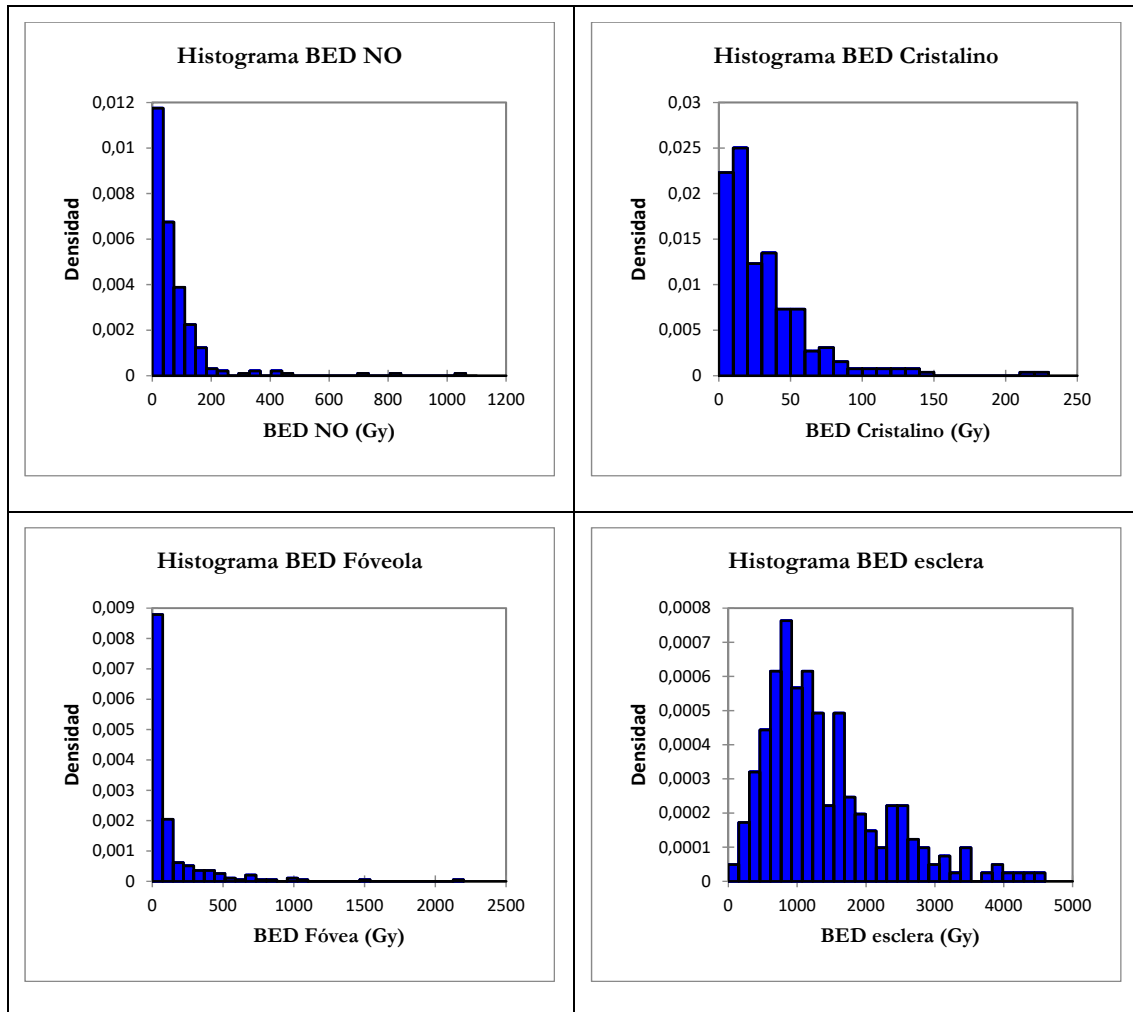


Los resultados del análisis estadístico para las variables cuantitativas que involucran las dosis radiobiológicas en los órganos de riesgo se pueden encontrar en la tabla 10.

Tabla 10: Análisis estadístico de las variables cuantitativas relacionadas con la dosis radiobiológica. N=267, VP son los valores perdidos, DS es la desviación estándar y p-NORM es el estadístico asociado a la prueba de normalidad.

	VP	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mediana	Cuartil 1	Cuartil 3	p-NORM
BED NO (Gy)	0	0,00	1040,21	74,29	108,30	48,94	21,47	90,83	<0,05
BED cristalino (Gy)	7	0,00	221,23	31,78	32,28	21,69	10,36	40,85	<0,05
BED foveola (Gy)	0	0,00	2171,31	131,38	234,94	50,37	24,18	126,60	<0,05
BED esclera (Gy)	2	3,32	4575,32	1383,00	868,54	1146,82	777,92	1739,52	<0,05

Figura 17: Histograma de las variables cuantitativas relacionadas con la dosis biológica en los órganos de riesgo: el nervio óptico, el cristalino, la foveola y la esclera.



Las dosis biológicas en el nervio óptico, cristalino, foveola y esclera presentan unas medianas de 48,94 Gy (rango 0,00-1040,21 Gy DS 108,30), 10,36 Gy (rango 0,00-221,237 Gy DS 32,28), 50,37 Gy (rango 0,00-2171,31 Gy DS 234,94) y 1146,82 Gy (rango 3,32-4575,32 Gy DS 868,54), respectivamente. Ninguna de las distribuciones ha obtenido un resultado estadísticamente

significativo para la prueba de K-S por lo que sus distribuciones no pueden considerarse normales. En la figura 17 se pueden consultar los histogramas correspondientes a estas variables.

1.3.2. Análisis de las variables cualitativas

En las tablas 11, 12 y 13 se recogen los resultados del estudio estadístico para las variables relacionadas con las características del paciente, las características del tumor y el tratamiento, respectivamente.

En nuestra serie, aproximadamente el 53% fueron hombres y el 47 % mujeres. El color predominante de presentación es el verde-avellana acumulando el 43% de los casos seguido del marrón y el azul-gris con un 38% y 19%, respectivamente.

Tabla 11: Análisis de las variables cualitativas relacionadas con el paciente. N=267, VP son los valores perdidos.

	VP	Categoría	Frec por categoría (n)	Frec por categoría (%)
Sexo	0	Mujer	142	53,18
		Varón	125	46,82
Color del iris	8	Azul-gris	49	18,92
		Marrón	98	37,84
		Verd-avell	112	43,24

El lado de presentación del tumor fue del 50,5 % para el ojo derecho y del 49,5 % para el ojo izquierdo. La localización temporal es la predominante frente a nasal con una proporción de un 75% frente a un 25 % respectivamente. La latitud superior predomina con un 55% de los casos frente a un 45% para la localización inferior. La localización no yuxtapapilar predomina frente a la que sí lo es en una proporción de un 86% frente a un 24%. La localización del borde anterior entre el ecuador y la ora serrata y pos ecuatorial representan el grueso de todos los casos siendo sus valores un 39% y un 52%, respectivamente. La localización del borde anterior en el cuerpo ciliar únicamente representa el 9% de los caos. En cuanto a la localización del borde posterior el 10 % lo tenía a una distancia menor de 1 mm del nervio óptico, el 86 % a una distancia mayor, el 0,4% en el cuerpo ciliar y el 3% en el ecuador y la ora serrata. La forma del tumor predominante es la nodular seguida de forma de champiñón y finalmente el difuso, sus valores son de un 76%, un 22% y un 1,5% de los casos, respectivamente. La distribución por tamaños de nuestra cohorte de pacientes ha sido de un 25 %, un 46%, un 28% y un 1% para T1, T2, T3 y T4, respectivamente. En cuanto al tamaño COMS que también se ha registrado tenemos que las proporciones de los tamaños grande, mediano y pequeño son de un 7%, 92 % y un 0, 75% respectivamente.

En cuanto a los tratamientos realizados tenemos que el isótopo más empleado ha sido el ^{125}I acumulando un 93% de los casos frente a un 7 % que ha sido por el ^{106}Ru . La forma no escotada se da un 86% de los casos frente al 14% de la escotada. El tipo de placa más empleado ha sido la del COMS seguido de las de tipo ROPES y finalmente las de ^{106}Ru . Sus porcentajes relativos son de un 69%, 24% y 7%, respectivamente.

Tabla 12: Análisis de las variables cualitativas relacionadas con las características del tumor N=267, VP son los valores perdidos.

	VP	Categoría	Frec por categoría (n)	Frec por categoría (%)
Lateralidad	0	OD	135	50,56
		OI	132	49,44
Longitud	1	Nasal	65	24,44
		Temporal	201	75,56
Latitud	1	Inferior	120	45,11
		Superior	146	54,89
Yuxtapapilar	0	NO	229	85,77
		SI	38	14,23
Borde anterior	1	CC	23	8,61
		Ecuad-ora	105	39,33
		Post-ecua	138	51,69
Borde posterior	0	<1 mm NO	28	10,49
		>1mm NO	229	85,77
		CC	1	0,37
		Ecuad-ora	9	3,37
Forma tumor	0	Champi.	60	22,47
		Difuso	4	1,50
		Nodular	203	76,03
TNM	0	1	68	25,47
		2	122	45,69
		3	74	27,72
		4	3	1,12
COMS	0	Grande	19	7,12
		Mediano	246	92,13
		Pequeño	2	0,75

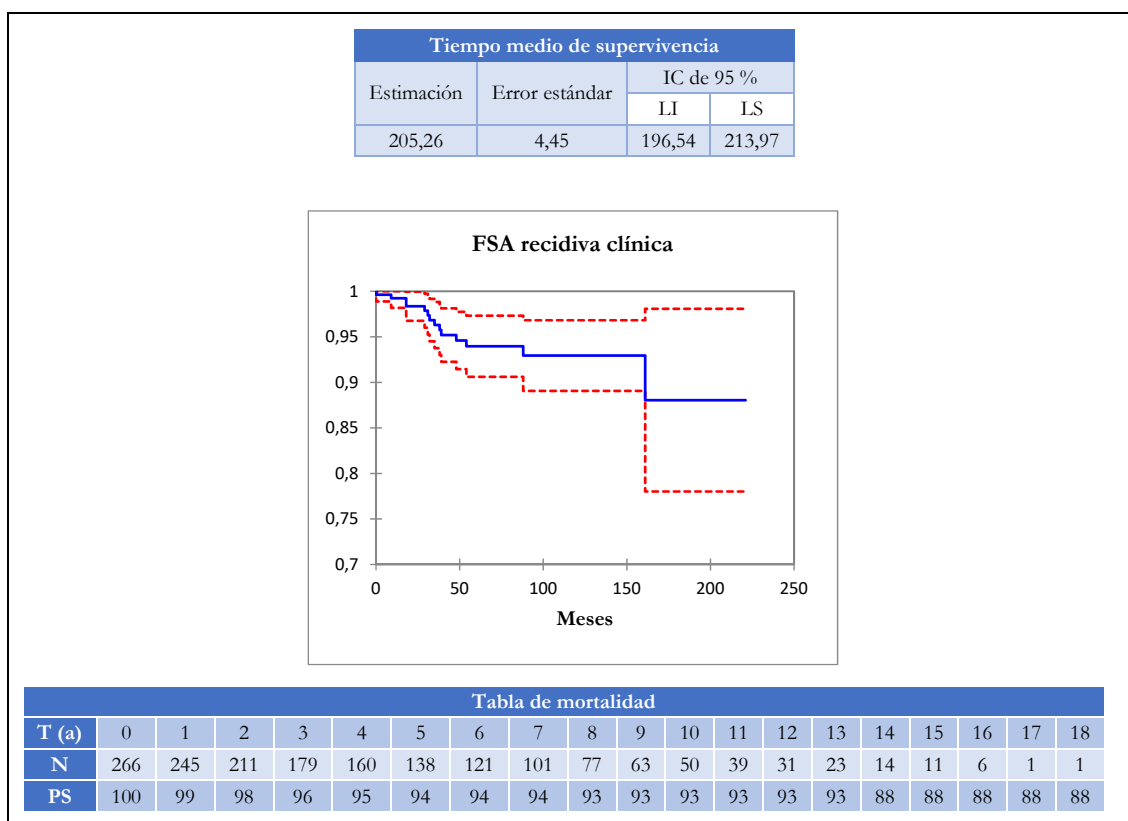
Tabla 13: Análisis de las variables cualitativas relacionadas con el tratamiento. N=267, VP son los valores perdidos

	VP	Categoría	Frec por categoría (n)	Frec por categoría (%)
Isótopo	0	¹⁰⁶ Ru	19	7,12
		¹²⁵ I	248	92,88
Forma placa	0	Escotada	36	13,48
		No escotada	231	86,52
Tipo de Placa	0	COMS	185	69,29
		ROPES	63	23,60
		Rutenio	19	7,12

2. Influencia de la dosis radiobiológica en el control local de la enfermedad

De nuestra muestra de 267 pacientes el diagnóstico clínico de recidiva local se ha documentado en 14 ocasiones. Para la supervivencia libre del evento los resultados son que a los 3 años fue de un 96% (IC 95%-100%), a los 5 años de un 94% (IC 91%-97%), a los 10 años de un 93% (IC 89%-97%) y finalmente a los 15 años de un 88% (IC 78%-98%). El tiempo medio de supervivencia es de 205 meses y la mediana del mismo no se pudo estimar debido al escaso número de eventos registrados. Los resultados del análisis Kaplan-Meier, las tablas de supervivencia y los estimadores de tiempo se pueden consultar en la figura 18.

Figura 18: Estudio de Kaplan-Meier para el observable de recidiva clínica. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



La tabla 14 recoge aquellas variables que han presentado significación estadística con un valor de $p > 0,1$ en el análisis de riesgo proporcionales univariable.

Tabla 14: Regresión de Cox univariable para el observable de recidiva local. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

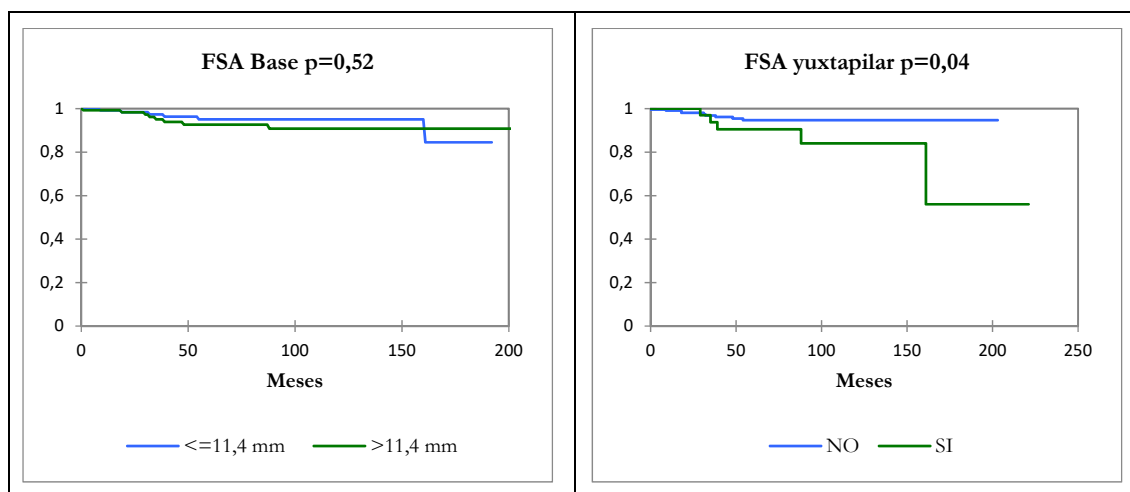
	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Base (mm)	0,099	1,163	0,950	1,424
TNM	1 (Ref)	0,016		
	2	0,220	2,588	0,567
	3	0,502	0,440	4,856
	4	0,007	33,367	2,647
Yuxtapapilar (Si vs No)	0,055	2,918	0,977	8,711
Dosis Cristalino (Gy)	0,042	1,013	1,000	1,026
BED Cristalino (Gy)	0,013	1,002	1,001	1,004

La tabla 15 muestra los valores de la regresión de Cox multivariable para el observable de recidiva local con las variables anteriores (más la variable edad). El resultado del análisis para el control local muestra como valores estadísticamente significativos desfavorables la mayor medida de la **base** tumoral HR=1,261 (IC 1,025-1,550 p=0,028) y la **localización yuxtapapilar** HR=3,517 (IC 1,145-10,805 p=0,028).

Tabla 15: Regresión de Cox multivariable para la recidiva local. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Base (mm)	0,028	1,261	1,025	1,550
Yuxtapapilar (Si vs No)	0,028	3,517	1,145	10,805

Figura 19: Resultados del análisis de Log-rank de las gráficas separadas para la longitud de la base y para la localización yuxtapapilar para el control local

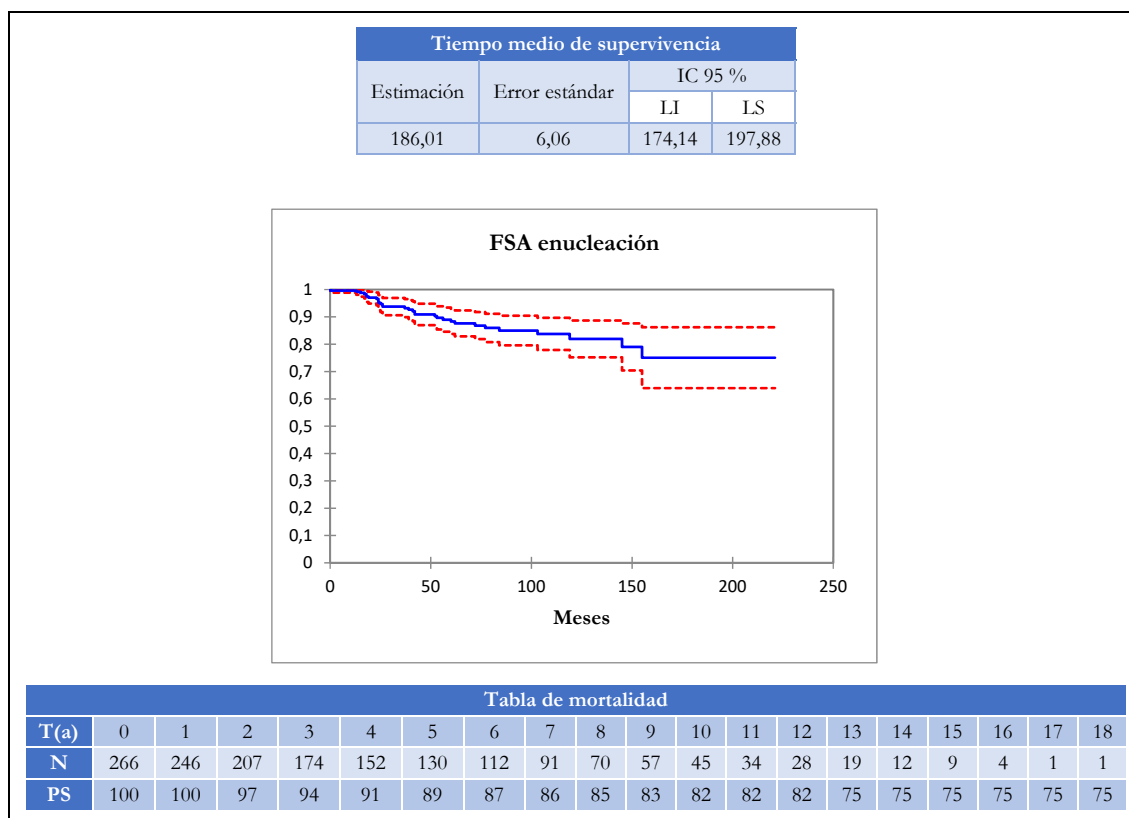


Cuando procedemos al análisis del control local mediante las curvas de supervivencia de las dos variables significativas en el análisis anterior mediante el método de Log-rank, tenemos como resultado que no existe significación estadística entre las dos curvas para la variable tamaño de base y sí para el caso de localización yuxtapapilar. Los resultados se pueden consultar en la figura 19.

3. Influencia de la dosis radiobiológica en la conservación del globo ocular

Los datos recogidos en cuanto enucleaciones realizadas a los pacientes tratados con braquiterapia epiescleral distinguen el motivo de la misma. En total se han producido 31 eventos repartidos de la siguiente manera: 17 para efectos secundarios y 14 eventos por recidiva local. Aquellos enucleados por efectos secundarios se trataron de ojos ciegos, dolorosos (generalmente por glaucoma secundario resistente a tratamiento) o con opacidad de medios adicional que no permiten la correcta evaluación del tumor en el seguimiento del paciente.

Figura 20: Análisis de Kaplan-Meier para el observable de enucleación por todas las causas. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia



El estudio de la supervivencia para el evento de *enucleación* por todas las causas muestra que la conservación del globo ocular se consigue en un 94% (IC 91%-97%) a los 3 años, en un 89% (IC 85%-93%) a los 5 años, en un 82% (IC 75%-89%) a los 10 años y en un 75% (IC 64%-86%) a los 15 años. La representación de las curvas de Kaplan-Meier, de los resultados estadísticos para el tiempo de supervivencia y las tablas de mortalidad se proporcionan en la figura 20.

La regresión de riesgos proporcionales para el caso univariable concluye que son 14 variables las que presentan un nivel estadístico significativo por debajo de 0,1 (ver tabla 16).

Tabla 16: Regresión de Cox univariable para el observable de enucleación por todas las causas. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

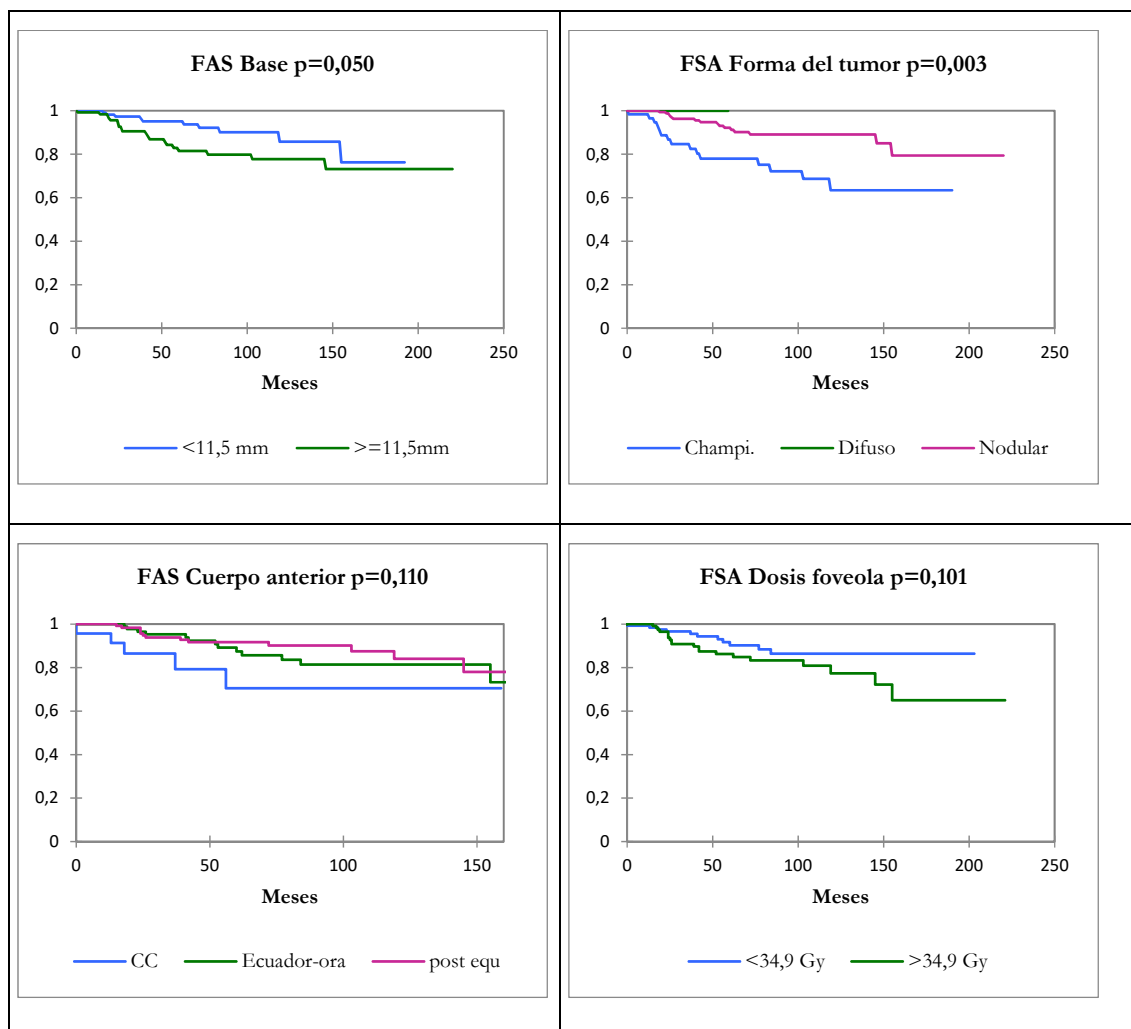
		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Altura (mm)		0,004	1,235	1,068	1,429
Base (mm)		0,015	1,189	1,035	1,367
Actividad (mCi)		0,030	1,019	1,002	1,037
Dosis Cristalino (Gy)		0,000	1,027	1,014	1,040
BED Cristalino (Gy)		0,000	1,005	1,003	1,008
Dosis foveola (Gy)		0,001	1,007	1,003	1,012
BED foveola (Gy)		0,001	1,001	1,001	1,002
Dosis CO (Gy)		0,030	1,023	1,002	1,044
Dosis esclera (Gy)		0,005	1,004	1,001	1,006
BED esclera (Gy)		0,003	1,001	1,000	1,001
Dosis COMS (Gy)		0,008	1,011	1,003	1,018
TNM	1 ref	0,124			
	2	0,027	0,080	0,009	0,745
	3	0,084	0,161	0,020	1,277
	4	0,141	0,207	0,025	1,684
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,006			
	Difuso	0,001	3,139	1,549	6,359
	Nodular	0,984	0,000	0,000	
Borde anterior	CC (ref)	0,129			
	Ecuad-ora	0,128	0,448	0,159	1,261
	Post-ecua	0,043	0,345	0,123	0,969

En el estudio de Cox multivariable para las variables anteriores al que también se ha incluido la edad muestra que únicamente cuatro variables presentan una significación estadística por debajo de 0,1 (tabla 17) para el evento de enucleación. Así tenemos como variables que aportan peor pronóstico el mayor tamaño de la **base** HR= 1,194 (IC 1,006-1,418 p=0,043) y la mayor **dosis física en la foveola** HR=1,011 (IC 1,006-1,016 p=0,003). La forma el tumor **nodular** actúa como factor protector con respecto a la de champiñón HR=0,223 (IC 0,103-0,482 p<0,001). Para los tumores con forma **difusa** la regresión no aporta un valor estadístico significativo que nos permita afirmar nada. También actúa como protectora la localización entre el **ecuador-ora** y la **post-ecuatorial** frente a la localización en el **cuerpo ciliar**, los estadísticos asociados son HR=0,215 (IC 0,070-0,656 p=0,007) y HR=0,162 IC (0,047-0,553 p=0,004), respectivamente.

Tabla 17: Regresión de Cox multivariable para el observable de enucleación por todas las causas. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Base (mm)		0,043	1,194	1,006	1,418
Dosis foveola		0,000	1,011	1,006	1,016
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,001			
	Difuso	0,980	0,000	0,000	.
	Nodular	0,000	0,223	0,103	0,482
Borde anterior	CC (ref)	0,010			
	Ecuad-ora	0,007	0,215	0,070	0,656
	Post-ecua	0,004	0,162	0,047	0,553

Figura 21: Estudio Log-rank de las variables que han resultado significativas en el estudio multivariable de Cox para el observable de enucleación.



La figura 21 recoge el resultado de la prueba de Log-rank de las variables significativas en el análisis multivariable. Únicamente el tamaño de la base y la forma del tumor presentan

diferencias estadísticamente significativas. Las restantes variables, es decir, la localización del cuerpo anterior y la dosis en la foveola, no presentan diferencias estadísticamente significativas, aunque su estadístico asociado está muy próximo a $p=0,1$ por lo que se encuentran cercanas a presentar significación clínica

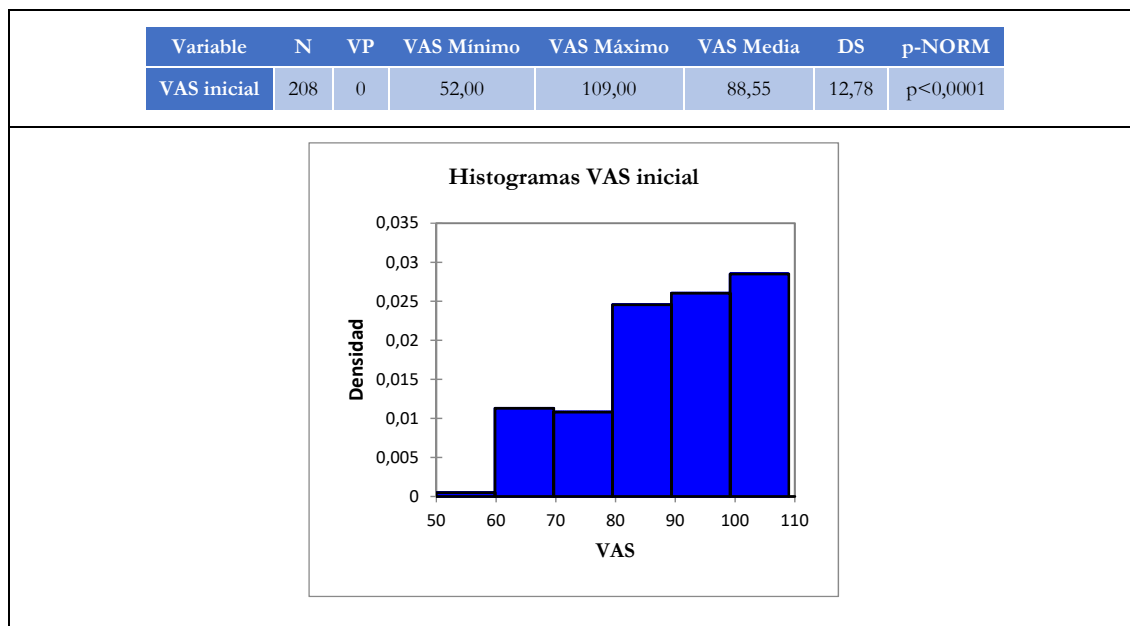
4. Influencia de la dosis radiobiológica en la preservación de la función visual

4.1. Consideraciones iniciales

Para el análisis de la pérdida relativa de agudeza visual emplearemos la escala linealizada cuya construcción a partir de la agudeza visual ya ha sido introducida en el capítulo de metodología.

Descartamos inicialmente aquellos pacientes que presentaban una $AV \leq 0,1$ en escala decimal, 50 en escala linealizada, con lo que quedarán 208 pacientes para el estudio de evolución de la agudeza visual. Las características estadísticas de las VAS iniciales de nuestra cohorte de pacientes se recogen en la figura 22. La media de AV en escala lineal de los pacientes es de 88,6 siendo la gráfica no simétrica ya que presenta un mayor número de pacientes con agudezas entre 80 y 110 acumulando este intervalo más del 80% de los casos. El valor de la significación estadística mediante la prueba de K-S es de $p < 0,0001$. Por tanto, la distribución de las agudezas visuales no puede considerarse normal.

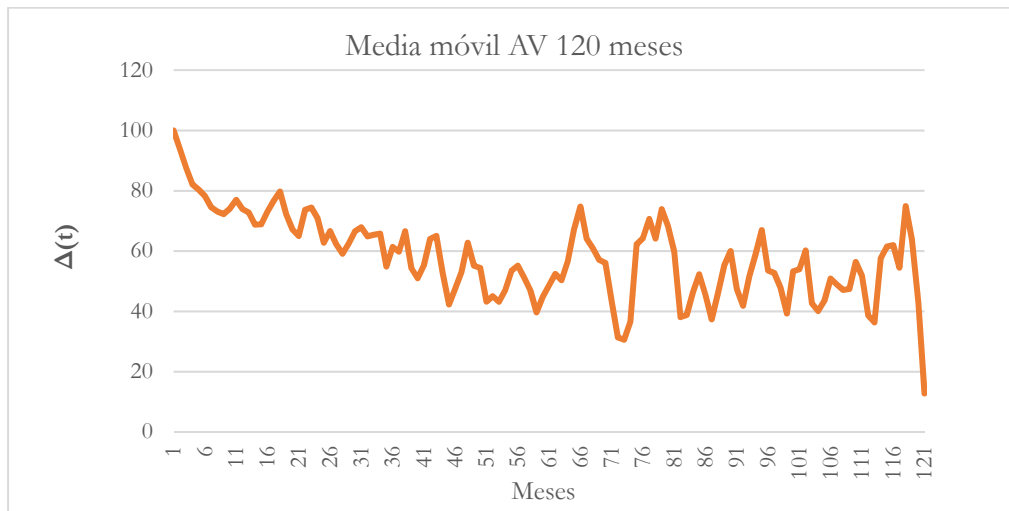
Figura 22: Características iniciales de la cohorte de pacientes para el análisis de la agudeza visual.



4.2. Ajuste

Se evaluó mediante el método de las medias móviles la evolución de las AV de los pacientes a lo largo de los meses de seguimiento. El resultado se puede encontrar en la figura 23.

Figura 23: Media móvil para la regresión de agudeza visual de nuestra cohorte de pacientes.

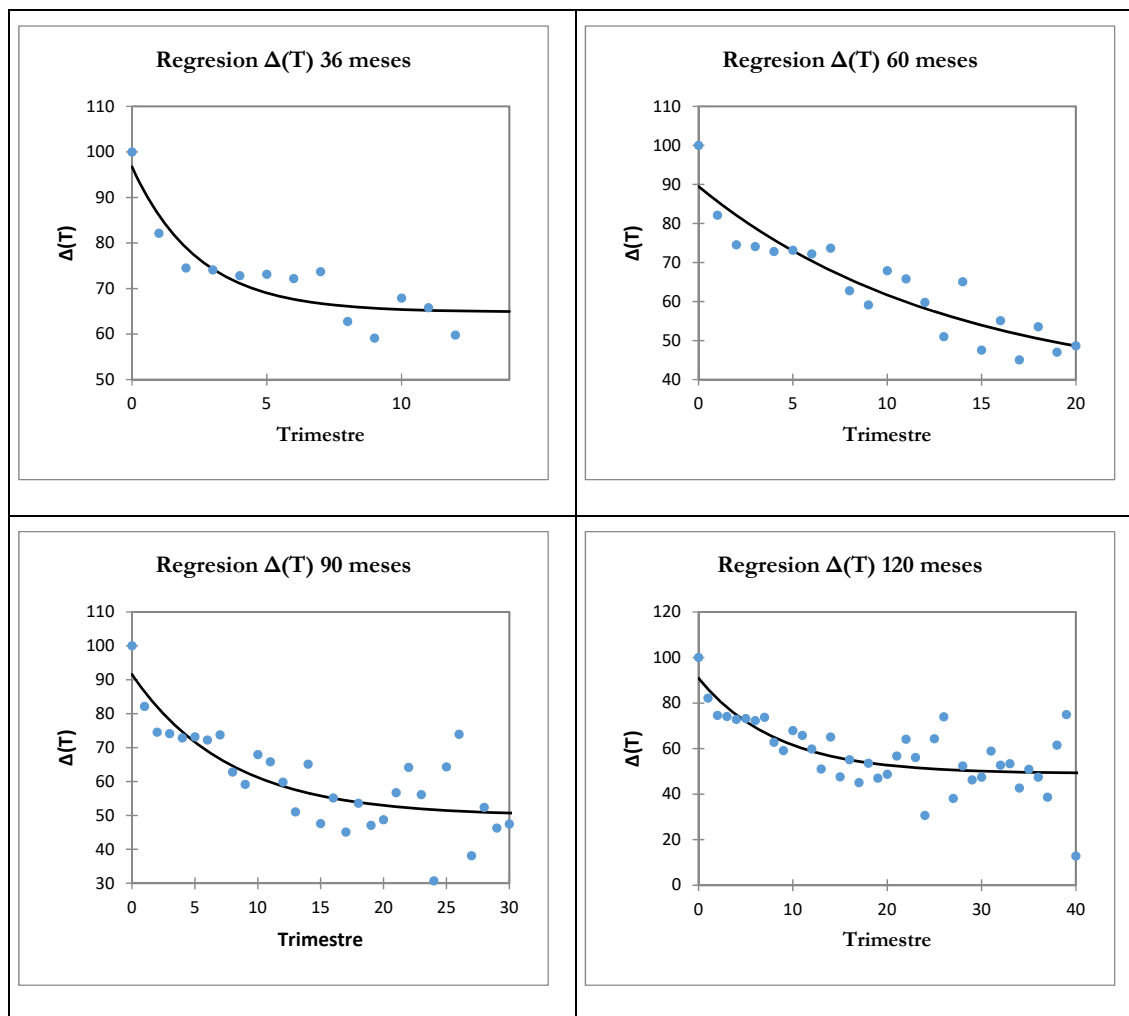


A continuación, se estudió la variación media de la agudeza visual por trimestres (T). El resultado del gráfico de dispersión de las medias trimestrales y el correspondiente ajuste a 36, 60, 90 y 120 meses que corresponden a 12, 20, 30 y 40 trimestres, respectivamente, se encuentran en la figura 24. La regresión no lineal con más verosimilitud es una curva de tipo $y = ae^{-bT} + c$ donde a, b, y c son parámetros se pueden encontrar en la tabla 18.

Tabla 18: Ajuste exponencial para la evolución de la agudeza visual. Se recogen los distintos valores del ajuste, así como los coeficientes R.

Parámetro	36 meses	60 meses	90 meses	120 meses
R	0,83	0,84	0,65	0,52
a	31,87	52,47	41,74	41,96
b	0,41	0,08	0,13	0,12
c	64,85	37,00	49,84	48,98

Figura 24: Variación de la agudeza visual en un periodo de 3, 5 y 7,5 y 10 años y su correspondiente ajuste.



4.3. Estudio de la preservación de la agudeza visual

Para el observable pérdida de la función visual, definido por el evento $VAS \leq 50$, se han registrado un total de 100 casos afirmativos. Las supervivencias medias y medianas fueron de 88 y 50 meses respectivamente. Las probabilidades de supervivencia libre del evento son de un 59% (IC 50%-68%) a los 3 años, un 42% (IC 34%-50%) a los 5 años, un 28 % (IC 17%-39%) a los 10 años y permanecen constantes en un 25% (IC 13%-36%) a los 15 años. La figura 25 recoge los resultados del análisis Kaplan-Meier, así como de la estimación de tiempos y las tablas de mortalidad.

A continuación, se realiza una regresión de riesgos proporcionales univariable para nuestro conjunto de variables. Los resultados de la regresión están recogidos en la tabla 19 donde se comprueba que el evento afirmativo de agudeza visual $VAS \leq 50$ depende tanto de variables relacionadas con las características del tumor, como del tratamiento y de las dosis recibidas en los órganos de riesgo.

Figura 25: Análisis de Kaplan-Meier para el observable de pérdida de la agudeza visual. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.

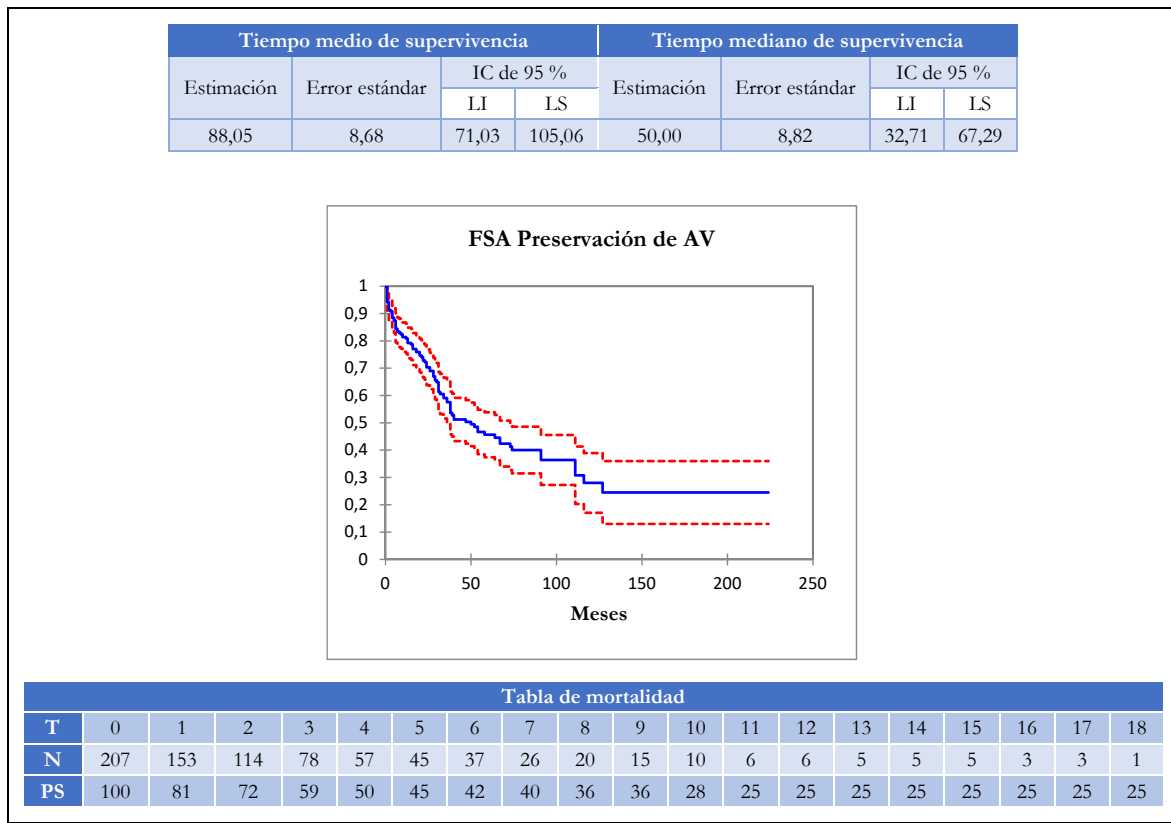


Tabla 19: Regresión de Cox univariable para el análisis de las variables asociadas al observable de VAS≤50. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

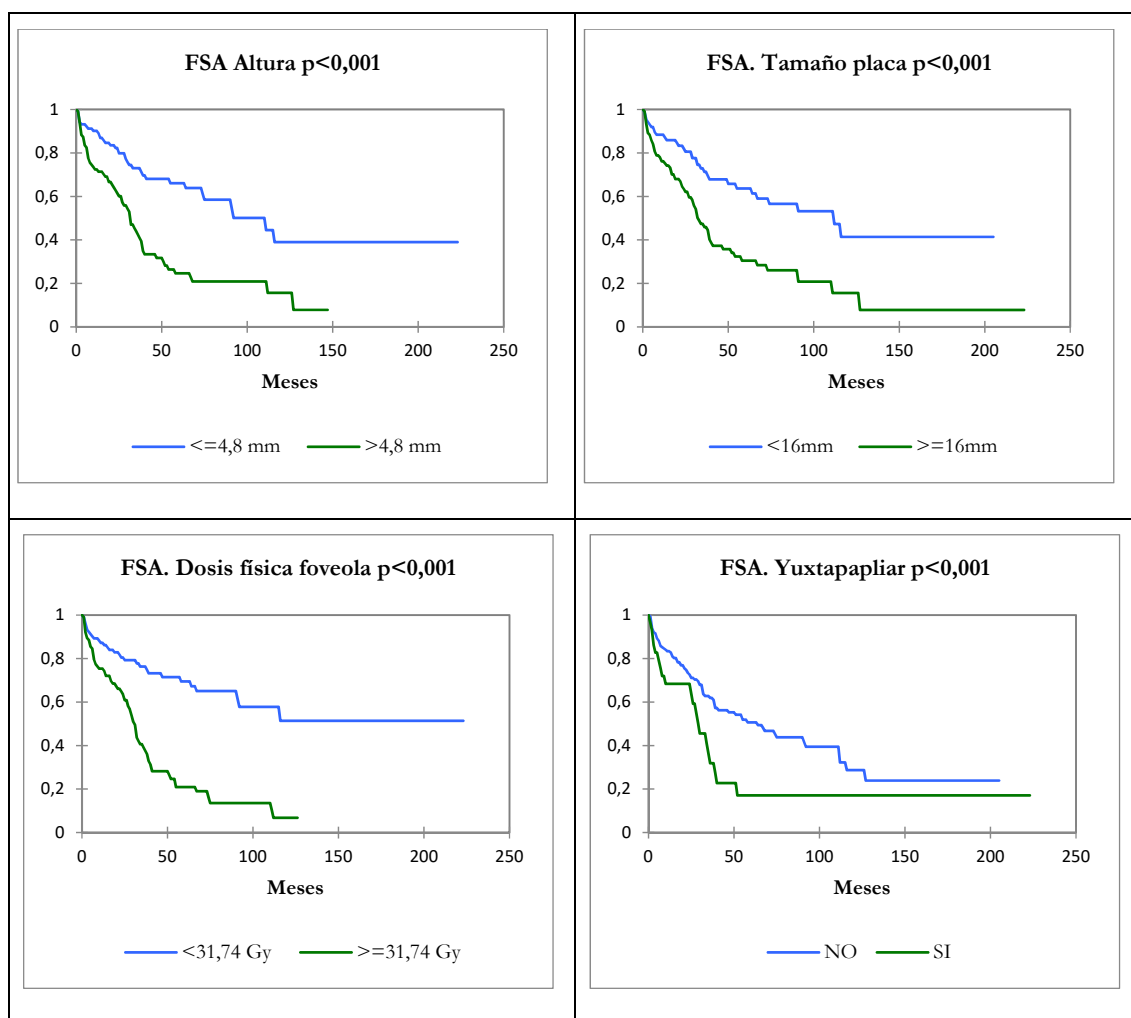
	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,000	1,269	1,169	1,378
Base (mm)	0,003	1,120	1,040	1,206
Actividad (mCi)	0,000	1,026	1,016	1,037
Duración (h)	0,049	1,004	1,000	1,008
BED Ápex (Gy)	0,032	0,986	0,974	0,999
Dosis NO (Gy)	0,000	1,012	1,007	1,017
BED NO (Gy)	0,000	1,003	1,001	1,004
Dosis Cristalino (Gy)	0,000	1,016	1,008	1,024
BED Cristalino (Gy)	0,001	1,003	1,001	1,004
Dosis foveola (Gy)	0,000	1,007	1,004	1,011
BED foveola (Gy)	0,002	1,001	1,000	1,002
Dosis CO (Gy)	0,000	1,034	1,023	1,046
Tamaño (mm)	0,000	1,264	1,147	1,393
COMS (Grande vs Mediano)	0,008	2,552	1,274	5,109
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,010		
	Difuso	0,884	0,898	0,212
	Nodular	0,003	0,501	0,317
Yuxtapapilar (Si vs No)		0,018	1,813	1,108

El resultado del análisis de Cox multivariable para las variables anteriores incluyendo la edad proporciona el resultado recogido en la tabla 20.

Tabla 20: Regresión de Cox multivariable para el observable de preservación de la agudeza visual. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,000	1,203	1,100	1,316
Tamaño (mm)	0,002	1,193	1,066	1,336
Dosis foveola (Gy)	0,001	1,007	1,003	1,011
Yuxtapapilar (Si vs No)	0,031	1,754	1,053	2,922

Figura 26: Estudio de supervivencia de Log-rank para las variables que han sido significativas en el estudio multivariable. Las variables cuantitativas han sido separadas por su valor mediano y las cualitativas por su categoría.



Los factores pronóstico desfavorables que han resultado significativos para el observable de pérdida de la agudeza visual son la mayor **altura** del tumor HR=1,203 (IC 1,100-1,316 p=0,000), el mayor **tamaño de la placa** HR=1,193 (IC 1,066-1,336 p=0,002), la mayor **dosis física en**

la foveola HR=1,007 (IC 1,003-1,011 p=0,001) y la **localización yuxtapapilar** HR= 1,754 (IC 1,053-2,922 p=0,031).

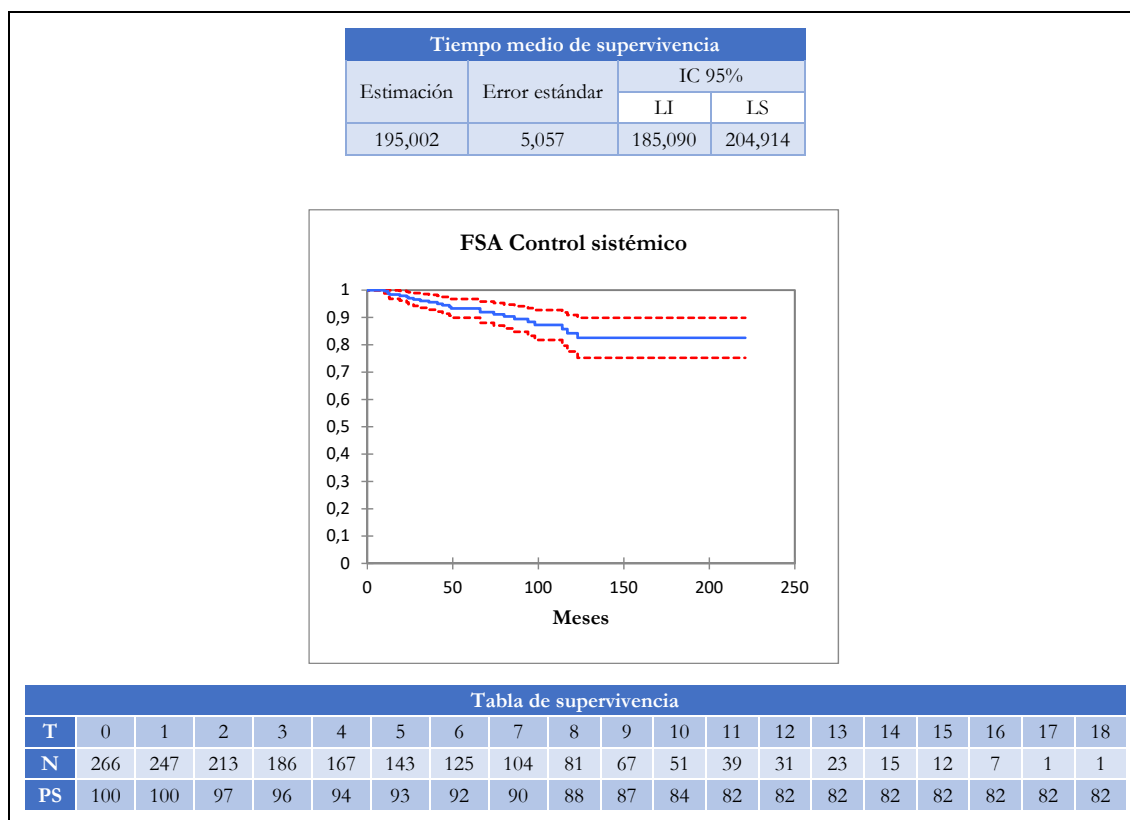
En la figura 26 se recoge el estudio de las curvas de supervivencia para las variables relevantes del estudio multivariable donde las curvas son separadas según el valor de la mediana para las variables cuantitativas y según su categoría en las cualitativas.

5. Influencia de la dosis radiobiológica en el control sistémico/supervivencia

5.1. Metástasis

Se han producido un total de 24 eventos afirmativos para la *detección clínica de metástasis*. Destacamos que en 4 ocasiones se encontró diseminación a distancia después de haber sido enucleado el paciente (1 por efectos secundarios y 3 por fallo en el control local). La regresión de Kaplan-Meier nos proporciona los siguientes valores: a 3 años la probabilidad de supervivencia es de un 96% (IC 94%-98%), a los 5 años de un 93% (IC 90%-97%), a los 10 años de un 84% (IC 76%-91%) y 82 % (IC 75%-90%) a los 15 años. El tiempo medio de supervivencia fue de 195 meses. El resultado de la regresión, los estimadores de tiempo y la tabla de supervivencia se pueden consultar en la figura 27.

Figura 27: Estudio de Kaplan-Meier para el control sistémico. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



En la tabla 21 se recogen los resultados de la regresión de Cox univariable para el observable de detección clínica de metástasis. Se han encontrado que son 8 las variables que serán incluidas en el estudio multivariable.

Tabla 21: Regresión de Cox univariable para el control sistémico. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Base (mm)		0,009	1,228	1,052	1,434
Actividad (mCi)		0,009	1,027	1,007	1,047
Dosis CO (Gy)		0,044	1,024	1,001	1,049
Tamaño (mm)		0,001	1,548	1,232	1,946
TNM	1 (Ref)	0,002			
	2	0,876	0,917	0,307	2,736
	3	0,65	1,296	0,423	3,97
	4	0,001	19,817	3,653	107,489
Tamaño COMS (Grande vs Mediano)		0,043	3,041	1,036	8,922
Tipo de Placa	COMS	0,129			
	ROPES	0,043	0,356	0,131	0,968
	Rutenio	0,976	0,000	0,000	0,000

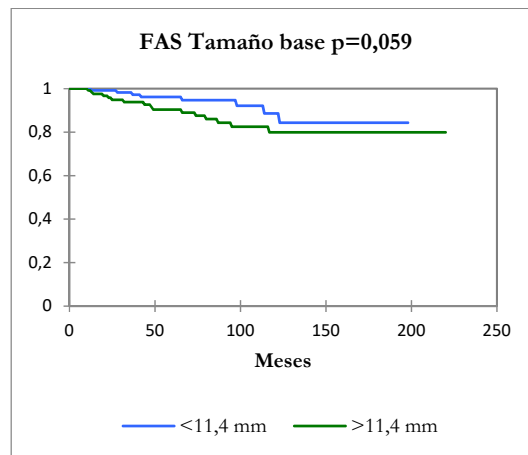
Para la regresión de Cox multivariable se han incluido todas las variables significativas en el estudio univariable y la edad. Los resultados están recogidos en la tabla 22.

Tabla 22: Regresión de Cox multivariable para la detección clínica de metástasis. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Base (mm)	0,038	1,351	1,017	1,794

El análisis de riesgos proporcionales nos muestra única variable que actúa como desfavorables para este observable es el mayor tamaño de la **base** HR=1,351 (IC 1,017-1,794 p=0,038).

Figura 28: Resultado del estudio de Log Rank de las variables significativas en la regresión de Cox multivariable haciendo una separación por medianas en las dos variables cuantitativas de las que depende el estudio de riesgos proporcionales multivariable.



Concluimos este apartado con el estudio de las funciones de supervivencia de la variable que han resultados significativas separándolas por sus valores medianos (ver figura 28). Las curvas presentan significación clínica por debajo de $p < 0,1$ sin llegar a ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

5.2. Supervivencia global

Se han producido un total de 28 fallecimientos en la cohorte de pacientes. Los estudios arrojan unos valores de supervivencia global de un 94% (IC 91%-97%) a los 3 años, un 93% (IC 90%-97%) a los 5 años un 78% (IC 70%-87%) a los 10 años y finalmente un 73% (IC 63%-84%) a los 15 años. El tiempo medio de supervivencia es de 187 meses y el mediano no se puede estimar por el bajo número de fallecimientos registrados. Los resultados del método del análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global, los estimadores del tiempo y la tabla de mortalidad se recogen en la figura 29

5.3. Supervivencia específica

El observable de fallecimiento debido a melanoma se ha producido en un total de 13 ocasiones. Los resultados de la supervivencia específica son que a los 3 años sobreviven un 96% (IC 93-99%), a los 5 años 95% (IC 92%-99%), a los 10 años un 90% (IC 84%-96%) y a los 15 años de un 87% (IC 80%-95%). El tiempo medio de supervivencia se estima en 204 meses y el mediano no se puede establecer debido a los escasos eventos registrados. Los resultados de las curvas de Kaplan-Meier están recogidos en la figura 30.

Figura 29: Estudio mediante el método de Kaplan-Meier de la supervivencia global. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.

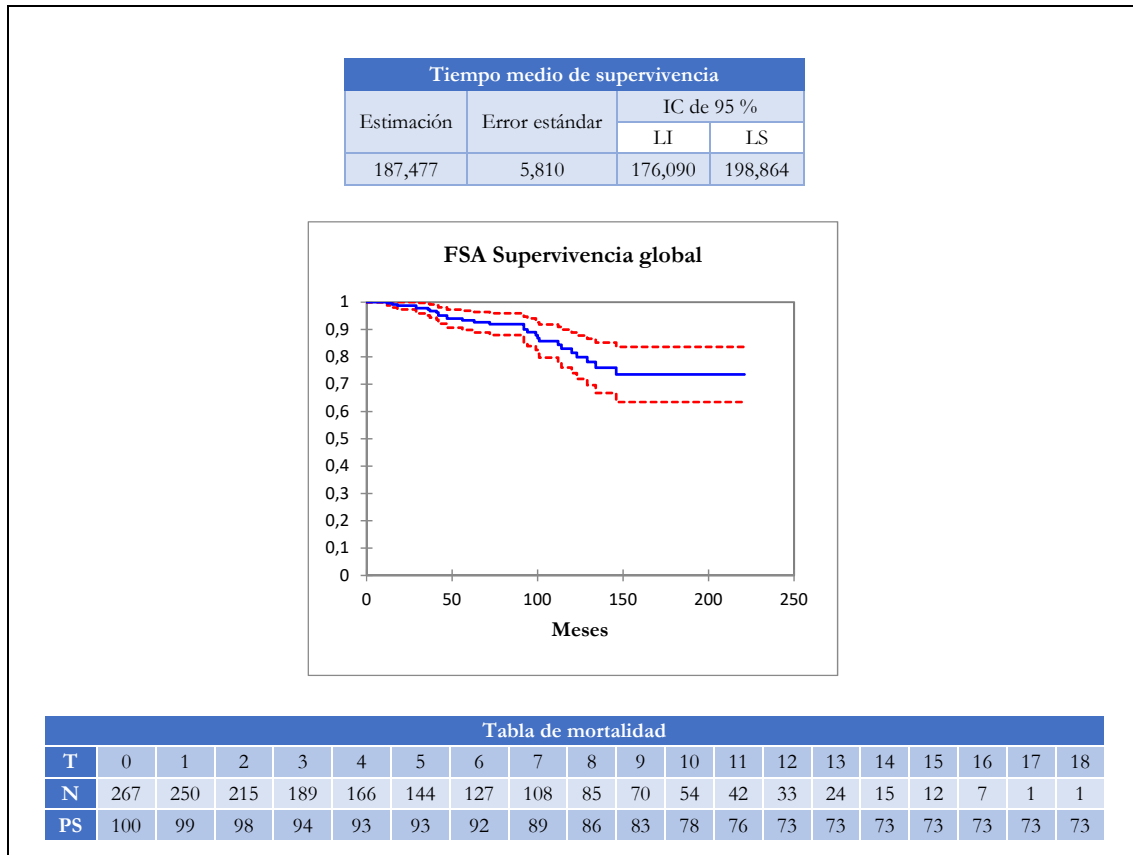
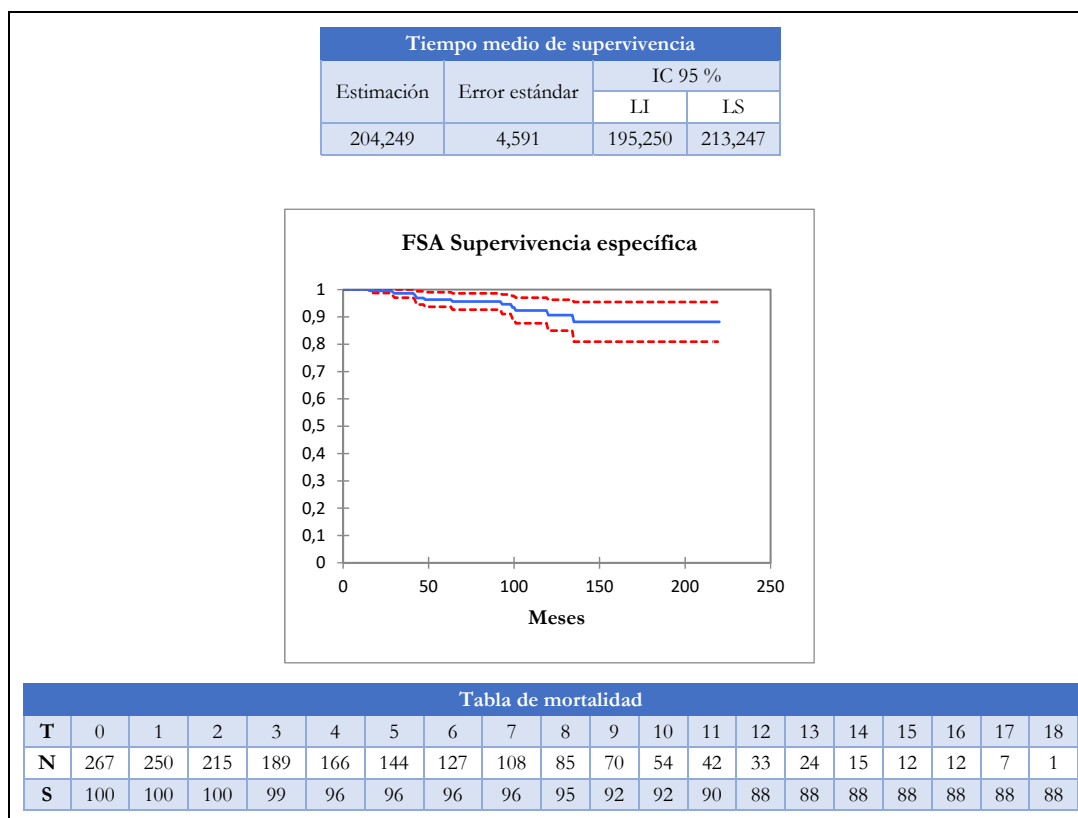


Tabla 23: Regresión de Cox univariable para la supervivencia específica. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Base (mm)		0,033	1,261	1,023	1,566
Actividad (mCi)		0,003	1,042	1,012	1,077
Dosis CO (Gy)		0,022	1,043	1,011	1,079
Dosis COMS (Gy)		0,039	1,014	1,001	1,036
Tamaño (mm)		0,003	1,653	1,182	2,294
TNM	1 (Ref)	0,063			
	2	0,607	1,525	0,312	7,543
	3	0,627	1,527	0,286	8,362
	4	0,010	25,589	2,149	305,627
Color del iris	Azul-gris (Ref)	0,237			
	Marrón	0,331	0,521	0,144	1,942
	Verd-avell	0,090	0,301	0,073	1,219

Los resultados de la regresión de Cox univariable se recogen en la tabla 23. En ella se han mostrado las variables que han resultado estadísticamente significativas con una significación estadística $p < 0,1$. Ninguna dosis de las registradas a los órganos de riego ha resultado ser significativa en este análisis.

Figura 30: Estudio de Kaplan-Meier para la supervivencia específica. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



La tabla 24 recoge el resultado del análisis multivariable de riesgos proporcionales para las variables de la tabla anterior incluyendo la edad.

Tabla 24: Regresión de Cox multivariable para la supervivencia específica. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Base (mm)	0,019	1,304	1,045	1,626

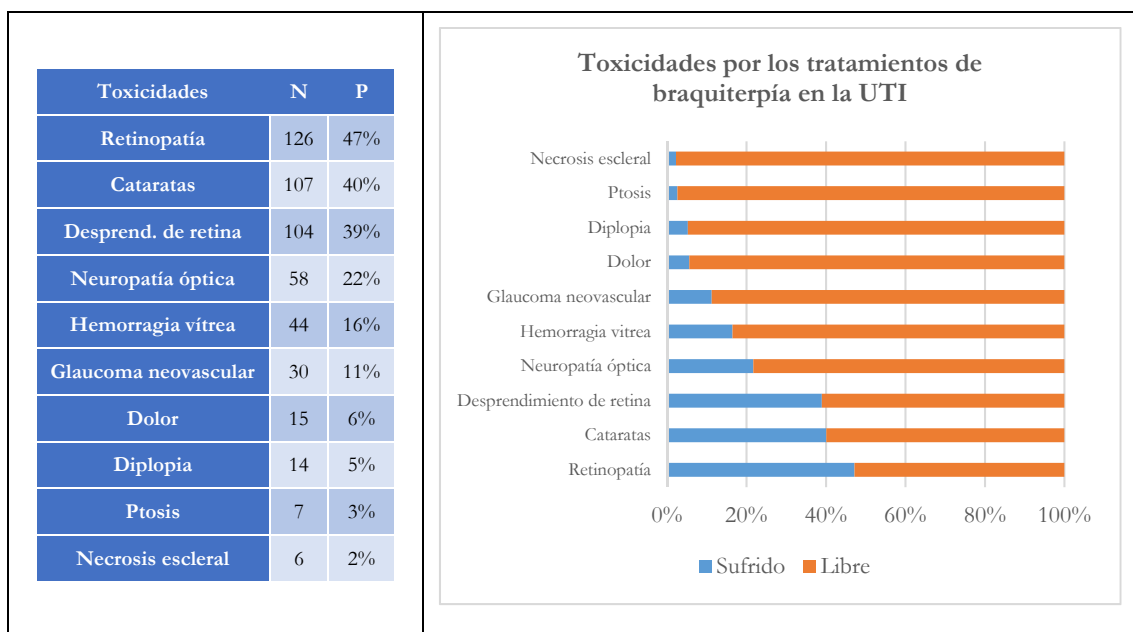
La única variable significativa en la regresión de Cox multivariable ha sido el tamaño de la **base** HR=1,304 (IC 1,045-1,626 $p=0,019$).

6. Influencia de la dosis radiobiológica en los efectos secundarios muy frecuentes

6.1. Estudio de los efectos secundarios.

Los distintos efectos adversos para nuestra muestra de 267 pacientes a lo largo de todo el tiempo seguimiento se recogen en la figura 31 donde se proporciona tanto su número absoluto como el porcentaje de la cohorte de pacientes que se ha visto afectado. Siendo los 6 primeros aquellos que hemos definido como muy frecuentes por afectar a más de un 10% de la cohorte.

Figura 31: Frecuencias de las toxicidades registradas en los tratamientos de braquiterapia episcleral



En cuanto a la acumulación de efectos secundarios para los eventos muy frecuentes (retinopatía, cataratas, desprendimiento de retina, neuropatía óptica, hemorragia vítrea y glaucoma neovascular) en nuestra muestra de pacientes encontramos que el 27% no experimenta ningún efecto secundario de los aquí estudiados, el 21% presenta uno, el 22% presenta dos, el 14% presenta 3, el 8% presenta 4, el 6% presenta 5 y el 2% de la cohorte presenta los 6.

6.2. Retinopatía por radiación

El observable de *retinopatía por radiación* se dio en un total de 126 pacientes. La tabla de supervivencia, los estimadores de tiempo y la gráfica de Kaplan-Meier se recogen en la figura 32. La supervivencia libre del evento a los 3 años del tratamiento es de un 59% (IC 52%-66%), a los 5 años de un 48% (IC 42%-54%) a los 10 años de un 35% (IC 27%-44%) y finalmente a los 15 años de 25% (IC 8%-39%).

Figura 32: Estudio de Kaplan-Meier de la retinopatía por radiación. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.

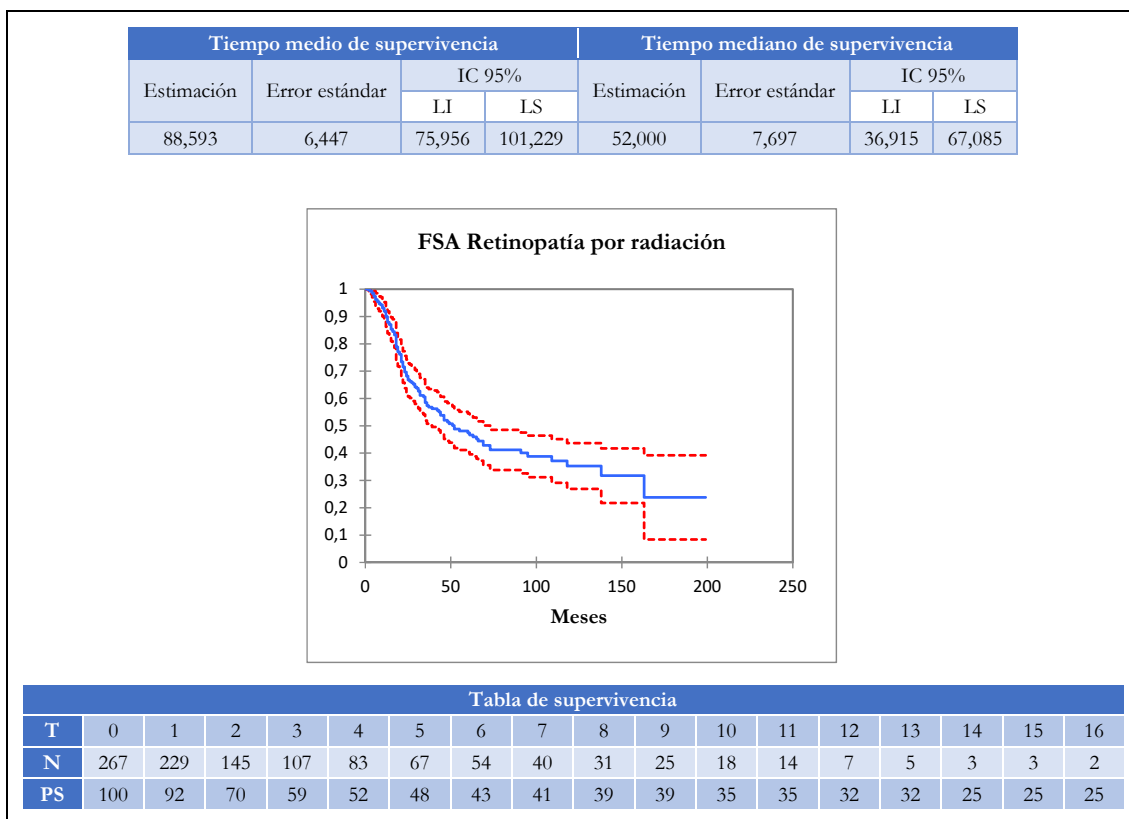


Tabla 25: Regresión de Cox univariable para la retinopatía por radiación. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,000	0,975	0,962	0,987
Altura (mm)	0,007	1,105	1,028	1,189
Base (mm)	0,008	1,095	1,024	1,172
Tamaño (mm)	0,002	1,135	1,047	1,230
Actividad (mCi)	0,010	1,011	1,003	1,020
Dosis NO (Gy)	0,011	1,006	1,001	1,010
BED NO (Gy)	0,110	1,001	1,000	1,002
Dosis Foveola (Gy)	0,000	1,006	1,004	1,009
BED Foveola (Gy)	0,000	1,001	1,001	1,002
Dosis CO (Gy)	0,016	1,013	1,002	1,023
Dosis COMS (Gy)	0,007	1,005	1,001	1,009
Dosis esclera (Gy)	0,073	1,001	1,000	1,002
Borde anterior	CC (Ref)	0,037		
	Ecuad-ora	0,016	3,097	1,234
	Post-ecua	0,010	3,282	1,324

La tabla 25 recoge los resultados de la regresión de Cox univariable para el observable de retinopatía por radiación. Son 13 las variables cualitativas y cuantitativas con una significación estadística por debajo de $p < 0,1$ que entrarán a formar parte del modelo multivariable. La tabla 26 recoge los resultados de la regresión.

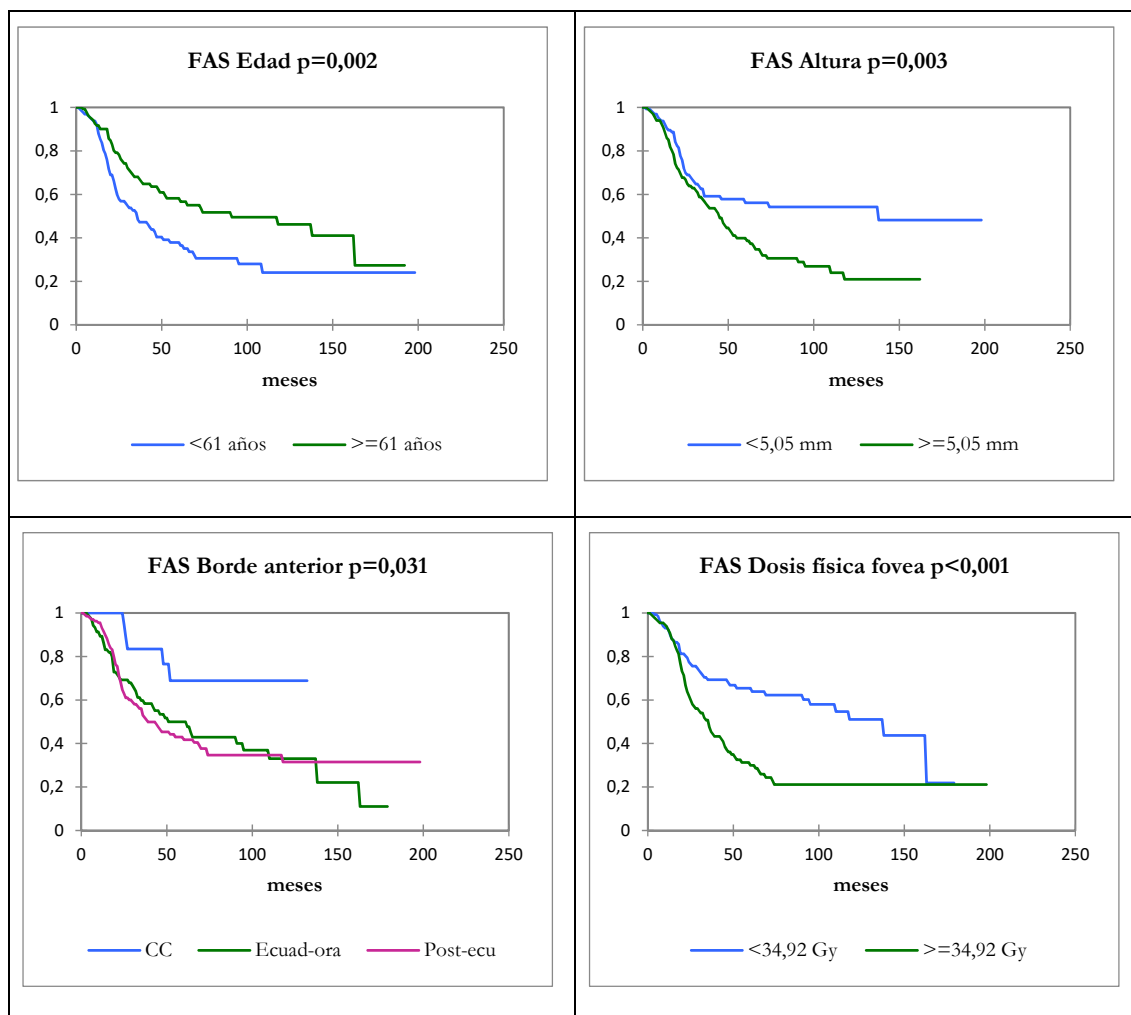
Tabla 26: Regresión de Cox multivariable para el observable de retinopatía por radiación. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Edad (años)		0,002	0,979	0,965	0,992
Altura (mm)		0,059	1,092	0,997	1,196
Borde anterior	CC (Ref)	0,046			
	Ecuad-ora	0,017	3,105	1,225	7,871
	Post-ecua	0,014	3,321	1,269	8,689
Dosis Foveola (Gy)		0,001	1,005	1,002	1,008

El estudio multivariable concluye con que la mayor **edad** actúa como factor protector HR=0,979 (IC 0,965-0,992 $p=0,002$). Como factores que empeoran el pronóstico tenemos la **altura** HR=1,092 (IC 0,997-1,196 $p=0,059$) la **localización del borde anterior** del tumor siendo protectora la localización en cuerpo ciliar frente a la localización Ecuador-ora HR=3,105 (IC 1,225-7,871 $p=0,017$) y Post-ecua HR=3,321 (IC 1,269-8,689 $p=0,014$). Finalmente, la mayor **dosis física en la foveola** HR=1,005 (IC 1,002-1,008 $p=0,001$) también actúa como elemento desfavorable.

Las variables significativas en el estudio de Cox multivariable han resultado de naturaleza cuantitativa y cualitativa. Realizamos el estudio de las funciones de supervivencia para las variables anteriores separando por el valor de su mediana aquellas variables cuantitativas y por su categoría las cualitativas. El resultado se recoge en la figura 33 donde se puede comprobar que todas las variables presentan diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$.

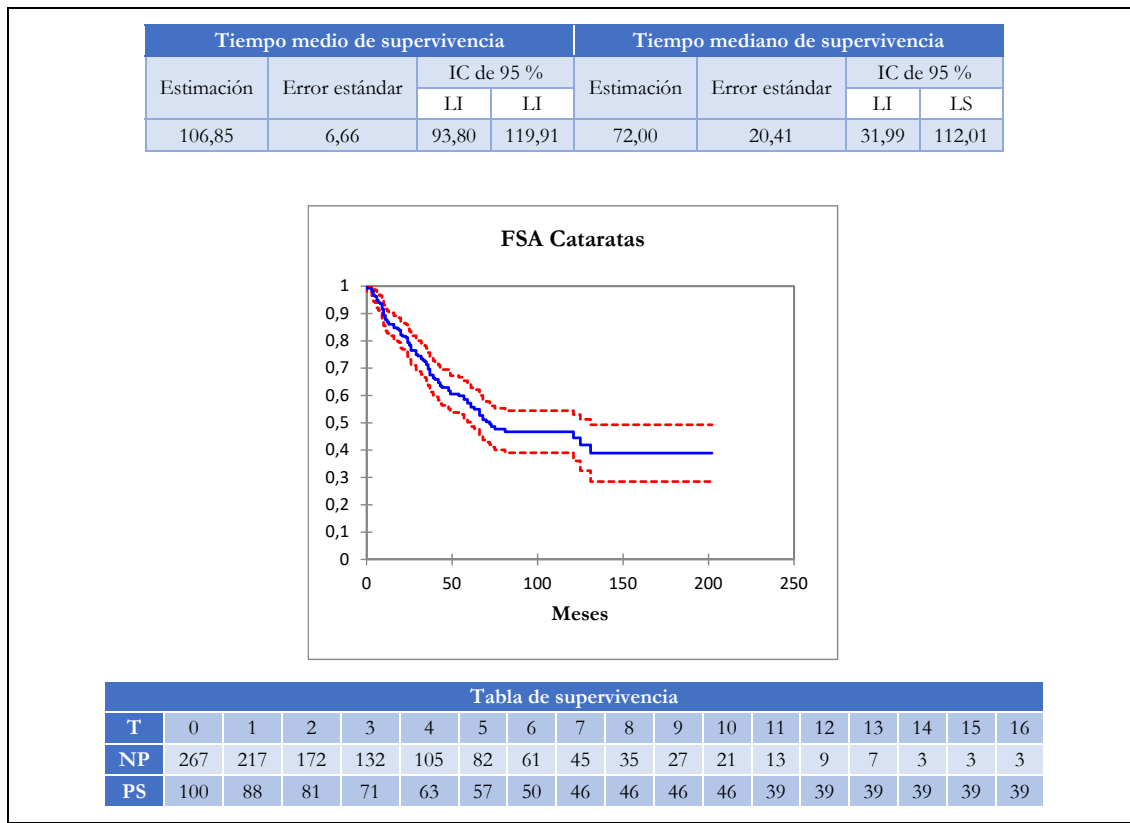
Figura 33: Estudio de las curvas de supervivencia y estimador de Log-rank para las variables significativas en la regresión de Cox multivariable para el observable de retinopatía por radiación. Estudio hecho separando por mediana las variables cuantitativas y por categorías las cualitativas.



6.3. Cataratas radioinducidas

El observable afirmativo de *catarata* se ha registrado en un total de 107 ocasiones en nuestra cohorte de pacientes. El análisis de los estimadores de supervivencia libre media y mediana, las curvas de Kaplan-Meier y las tablas de supervivencia se recogen en la figura 34. Los resultados de supervivencia libre del evento son: a los 3 años de un 71% (IC 65%-76%), a los 5 años de 57% (IC 50%-64%) a los 10 años de un 46% (IC 39%-53%) y un 39% (IC 28%-49%) a los 15 años. La supervivencia libre media ha sido aproximadamente de 107 meses y la mediana de 72 meses.

Figura 34: Estudio de Kaplan-Meier para el observable de cataratas. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



Los resultados de la regresión de Cox en el estudio univariable se recogen en la tabla 27. Todas las variables con significación $p < 0,1$ han sido incluidas en el análisis multivariable además de la edad.

Los resultados de la regresión de Cox para el estudio multivariable se recogen en la tabla 28. El resultado se ha obtenido incluyendo en el modelo las 22 variables anteriores y la edad. Finalmente serán cuatro las variables finales que presentan significación estadística.

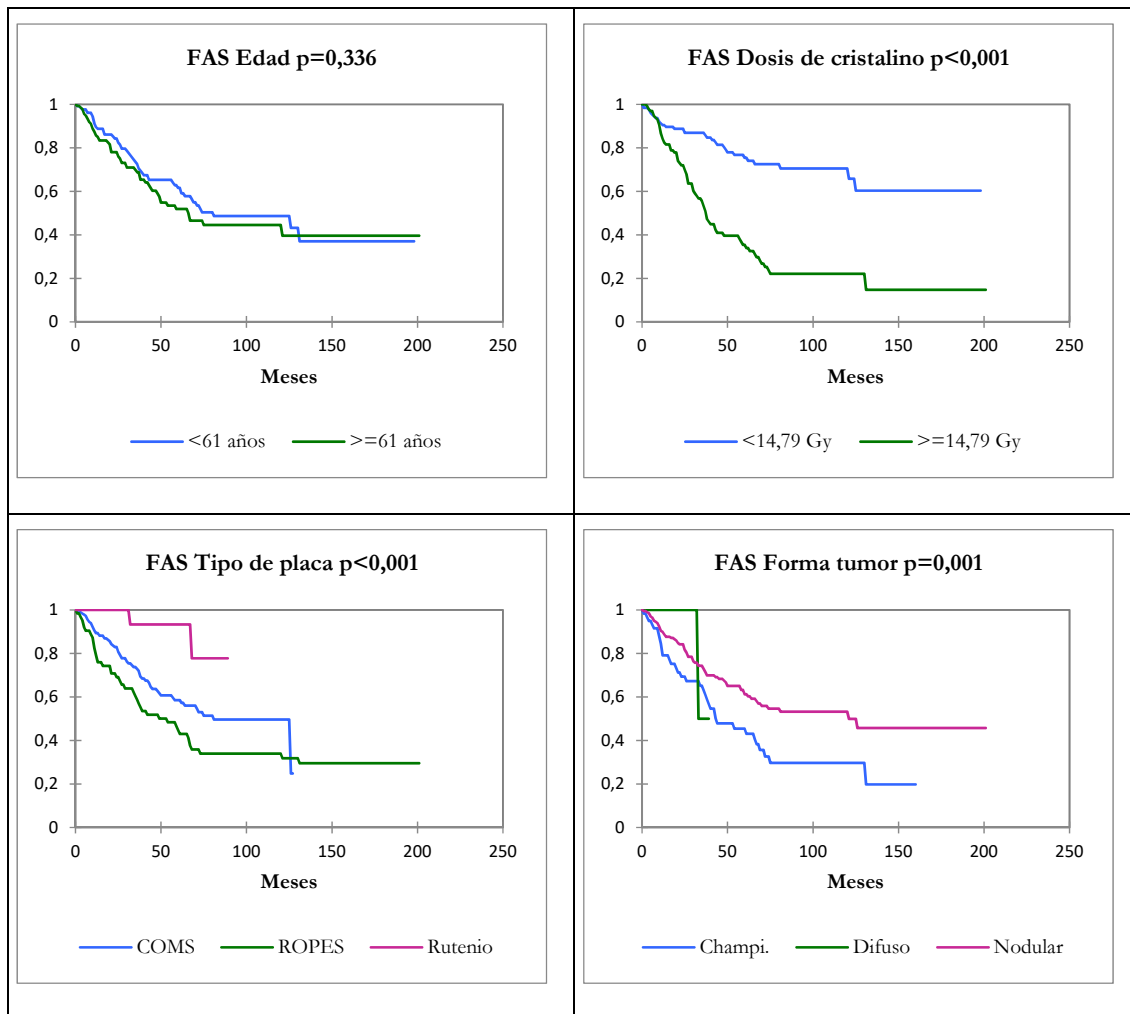
Tabla 27: Regresión de Cox univariable para la formación de cataratas. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	95,0% CI para HR		
			LI	LS	
Altura (mm)	0,000	1,260	1,165	1,363	
Base (mm)	0,000	1,145	1,066	1,229	
Actividad (mCi)	0,000	1,018	1,008	1,027	
Duración (h)	0,000	1,008	1,004	1,011	
Tamaño (mm)	0,023	1,110	1,015	1,213	
BED Ápex (Gy)	0,000	0,969	0,954	0,984	
Dosis Cristalino (Gy)	0,000	1,009	1,004	1,014	
BED cristalino (Gy)	0,000	1,015	1,011	1,019	
Dosis CO (Gy)	0,000	1,029	1,019	1,040	
Dosis esclera (Gy)	0,000	1,003	1,002	1,005	
BED esclera (Gy)	0,000	1,000	1,000	1,000	
Dosis COMS (Gy)	0,000	1,012	1,008	1,016	
Borde posterior	<1 mm NO (Ref)	0,003			
	>1mm NO	0,001	0,130	0,431	
	CC	0,023	0,380	0,166	0,874
	Ecuad-ora	0,512	1,935	0,231	16,183
COMS (Grande vs Mediano)	0,027	2,099	1,088	4,046	
Longitud (Temporal vs Nasal)	0,054	0,667	0,442	1,007	
Borde anterior	CC (Ref)	0,000			
	Ecuad-ora	0,013	0,476	0,265	0,854
	Post-ecua	0,000	0,270	0,149	0,489
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,010			
	Difuso	0,544	1,557	0,372	6,513
	Nodular	0,005	0,559	0,372	0,839
Isótopo (¹²⁵ I vs ¹⁰⁶ Ru)	0,031	4,662	1,150	18,905	
Forma placa (Escotada vs No escotada)	0,026	0,441	0,214	0,907	
Tipo de Placa	COMS (Ref)	0,010			
	ROPES	0,035	1,540	1,032	2,299
	Rutenio	0,052	0,247	0,060	1,010

Tabla 28: Regresión de Cox multivariable para el observable de Cataratas. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	95,0% CI para HR		
			LI	LS	
Edad (años)	0,049	1,015	0,999	1,030	
Dosis cristalino (Gy)	0,003	1,119	1,040	1,204	
Tipo de Placa	COMS (Ref)	0,010			
	ROPES	0,002	1,946	1,267	2,990
	Rutenio	0,960	0,000	0,000	0,000
Forma tumor	Nodular (Ref)	0,068			
	Difuso	0,023	6,009	1,285	28,109
	Champiñón	0,714	1,096	0,672	1,787

Figura 35: Estudio de Log-rank de las variables cualitativas y cuantitativas de la aparición de cataratas.



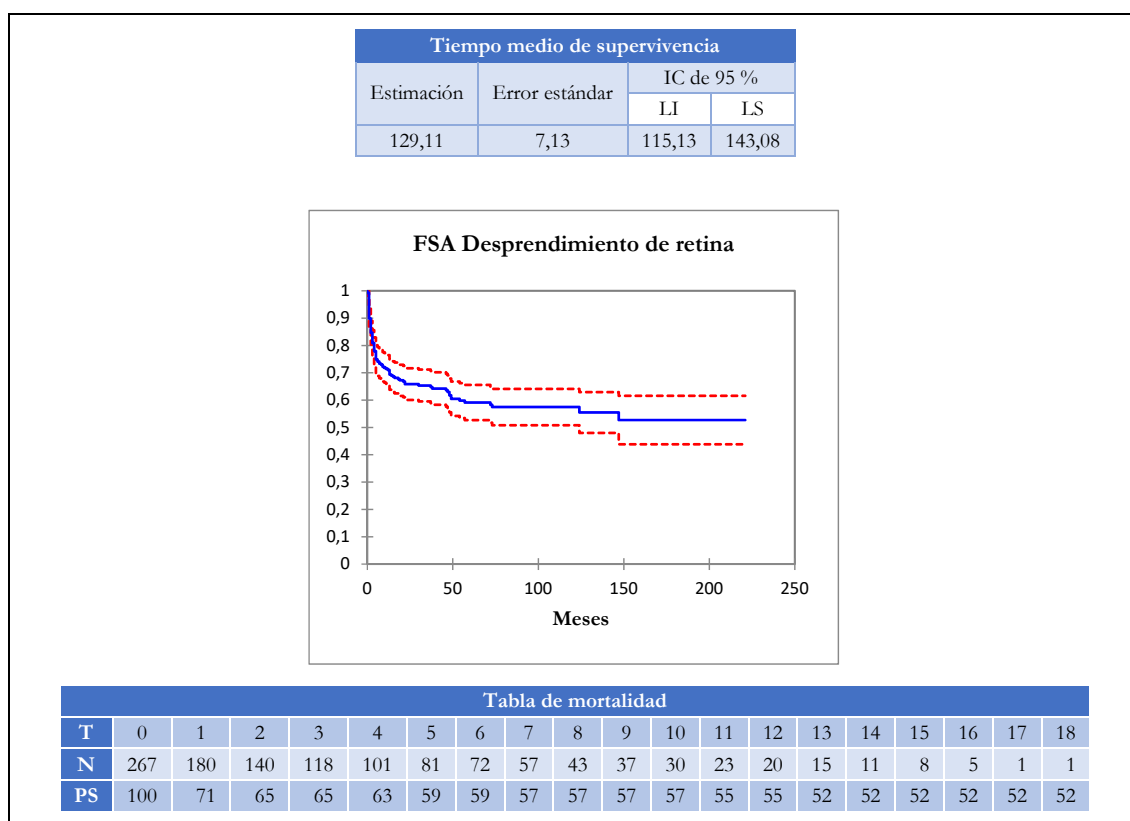
Los factores que aportan un peor pronóstico son la mayor **edad** HR=1,015 (IC 0,999-1,030 p=0,049), la mayor **dosis física en el cristalino** HR=1,119 (IC 1,040-1,204 p=0,003), el tipo de aplicador, resultando un peor pronóstico para el aplicador **ROPES** HR=1,946 (IC 1,267-2,990 p=0,002) comparado con el aplicador **COMS**. En el caso del aplicador de rutenio no podemos llegar a ninguna conclusión. Por otro lado, la forma del tumor **nodular** es un factor protector frente a la forma **difusa** HR=6,009 (IC 1,285-28,109 p=0,023) y la de **champiñón** HR=1,119 (IC 1,040-1,204 p=0,714) aunque esta última sin validez estadística.

A continuación, en la figura 35, se recoge en el estudio de Log-rank de las variables cuantitativas y cualitativas que han resultado estadísticamente significativas en el estudio multivariable de Cox. Todas las variables excepto la edad han resultado estadísticamente significativas.

6.4. Desprendimiento de retina

Nuestra muestra presenta 104 eventos afirmativos para el observable de *desprendimiento de retina*. La supervivencia a los 3 años es de un 65% (IC 59%-71%), a los 5 años de un 59% (IC 53%-66%) y los 10 años de un 57% (IC 49%-64%) y a los 15 años de un 52% (IC 44%-62%). La supervivencia media ha sido de 129 meses y la mediana no ha podido ser estimada por la falta de eventos. El resultado de la regresión de Kaplan-Meier, los estimadores de tiempo y la tabla de mortalidad pueden consultarse en la figura 36.

Figura 36: Estudio de Kaplan-Meier para el desprendimiento de retina. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



Los resultados de las variables con $p < 0,1$ en la regresión de Cox univariable para el observable de desprendimiento de retina se recogen en la tabla 29.

La regresión de Cox multivariable para las variables anteriores incluyendo la edad se recoge en la tabla 30. En dicho estudio sólo 3 variables han resultado estadísticamente significativas.

Las variables que aportan peor pronóstico son la mayor **altura** tumoral HR=1,203 (IC 1,079-1,341 $p=0,001$), la mayor **duración del implante** HR=1,005 (IC 1,000-1,011 $p=0,043$) y el mayor **tamaño de la placa** HR=1,221 (IC 1,067-1,399 $p=0,004$). Todas ellas con significación estadística por debajo de $p < 0,05$.

Tabla 29: Regresión de Cox univariable para el desprendimiento de retina. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

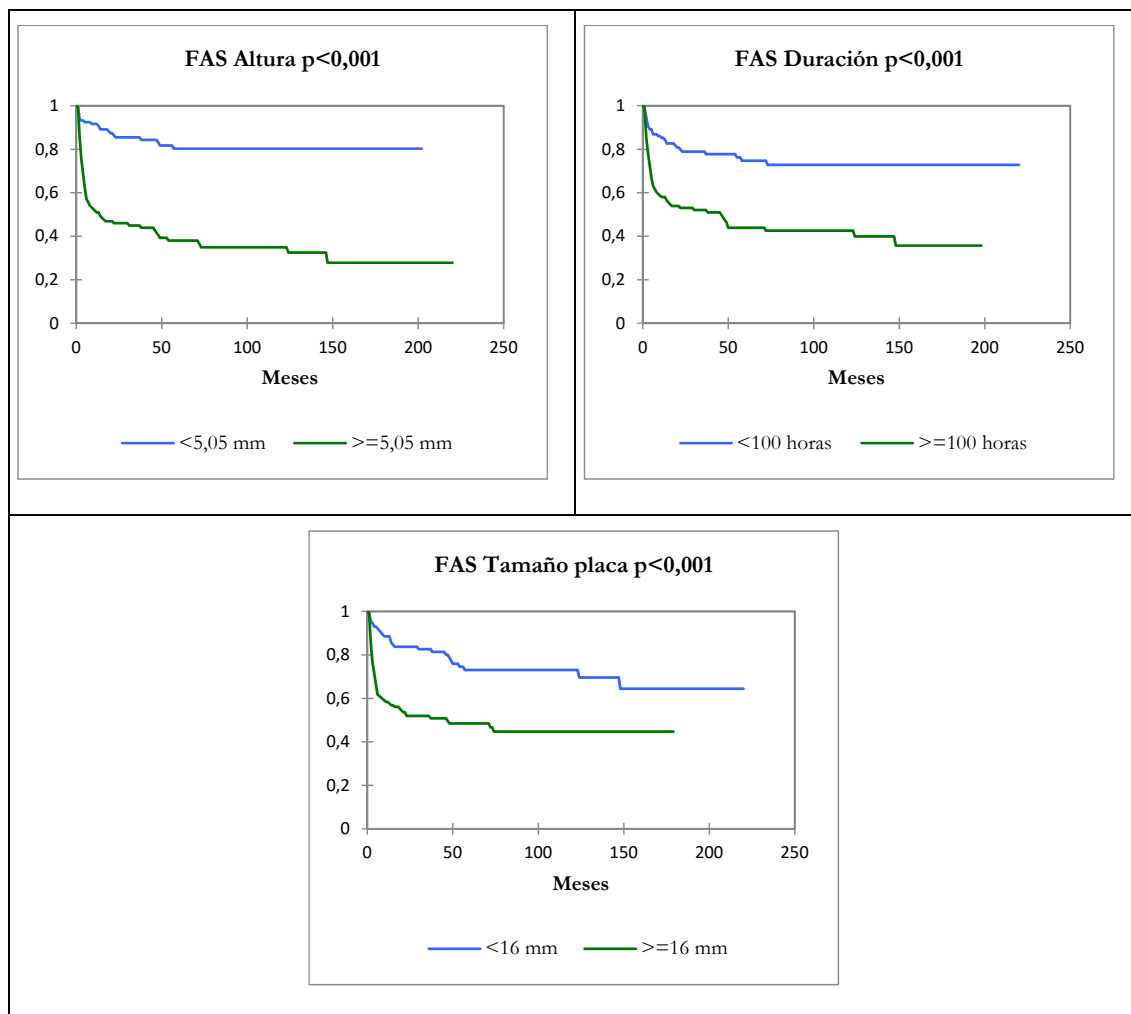
	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,017	0,983	0,970	0,997
Altura (mm)	0,000	1,347	1,248	1,454
Base (mm)	0,000	1,207	1,128	1,291
Actividad (mCi)	0,000	1,028	1,019	1,037
Duración (h)	0,000	1,010	1,006	1,014
BED Ápex (Gy)	0,000	0,966	0,951	0,981
Dosis NO (Gy)	0,003	1,007	1,002	1,012
Dosis Cristalino (Gy)	0,000	1,016	1,011	1,022
BED Cristalino (Gy)	0,000	1,002	1,001	1,004
Dosis Foveola (Gy)	0,023	1,004	1,000	1,007
Dosis CO (Gy)	0,000	1,041	1,030	1,051
Dosis esclera (Gy)	0,001	1,005	1,004	1,006
BED esclera (Gy)	0,000	1,001	1,000	1,001
Dosis COMS (Gy)	0,000	1,015	1,011	1,019
Tamaño (mm)	0,000	1,335	1,210	1,473
TNM	1 (Ref)	0,000		
	2	0,001	3,839	1,727 8,534
	3	0,000	11,909	5,392 26,302
	4	0,194	4,018	0,494 32,690
COMS (Grande vs Mediano)		0,000	3,033	1,716 5,358
Borde anterior	CC (Ref)	0,010		
	Ecuad-ora	0,709	1,137	0,578 2,239
	Post-ecua	0,161	0,610	0,306 1,218
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,000		
	Difuso	0,387	0,416	0,057 3,030
	Nodular	0,000	0,384	0,258 0,572
Isótopo (¹²⁵ I vs ¹⁰⁶ Ru)		0,036	4,486	1,106 18,190
Tipo de Placa	COMS (Ref)	0,034		
	ROPES	0,133	0,699	0,438 1,115
	Rutenio	0,026	0,202	0,050 0,824

Tabla 30: Resultado de la regresión de Cox multivariable para el observable de desprendimiento de retina. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,001	1,203	1,079	1,341
Duración Implante (h)	0,043	1,005	1,000	1,011
Tamaño placa (mm)	0,004	1,221	1,067	1,399

El estudio mediante las curvas de Log-rank para las variables anteriores donde los grupos se han elegido separando los datos cuantitativos por medianas confirma que en todos ellos las diferencias entre funciones de supervivencia son estadísticamente significativas. Ver figura 37.

Figura 37: Funciones de supervivencia acumuladas para las variables estadísticamente significativas del estudio multivariable clasificadas según sus medianas. La significación estadística de sus diferencias mediante la prueba de Log-rank esta recogida en el valor p



6.5. Neuropatía óptica

En 58 ocasiones se ha producido el evento afirmativo para el observable de *neuropatía óptica* debida a la radiación. Los valores de la supervivencia libre a 3 años son de un 87% (IC 81%-93%), a 5 años de un 79% (IC 73%-86%), a 10 años de un 67% (IC 59%-77%) y a los 15 años de un 57% (IC 37%-67%). El tiempo de supervivencia medio ha sido 154 meses y el mediano no ha podido ser establecido. El estudio de las curvas de Kaplan-Meier, los estimadores de supervivencia y las tablas de mortalidad se recogen en la figura 38.

Figura 38: Estudio de Kaplan-Meier para la neuropatía óptica. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.

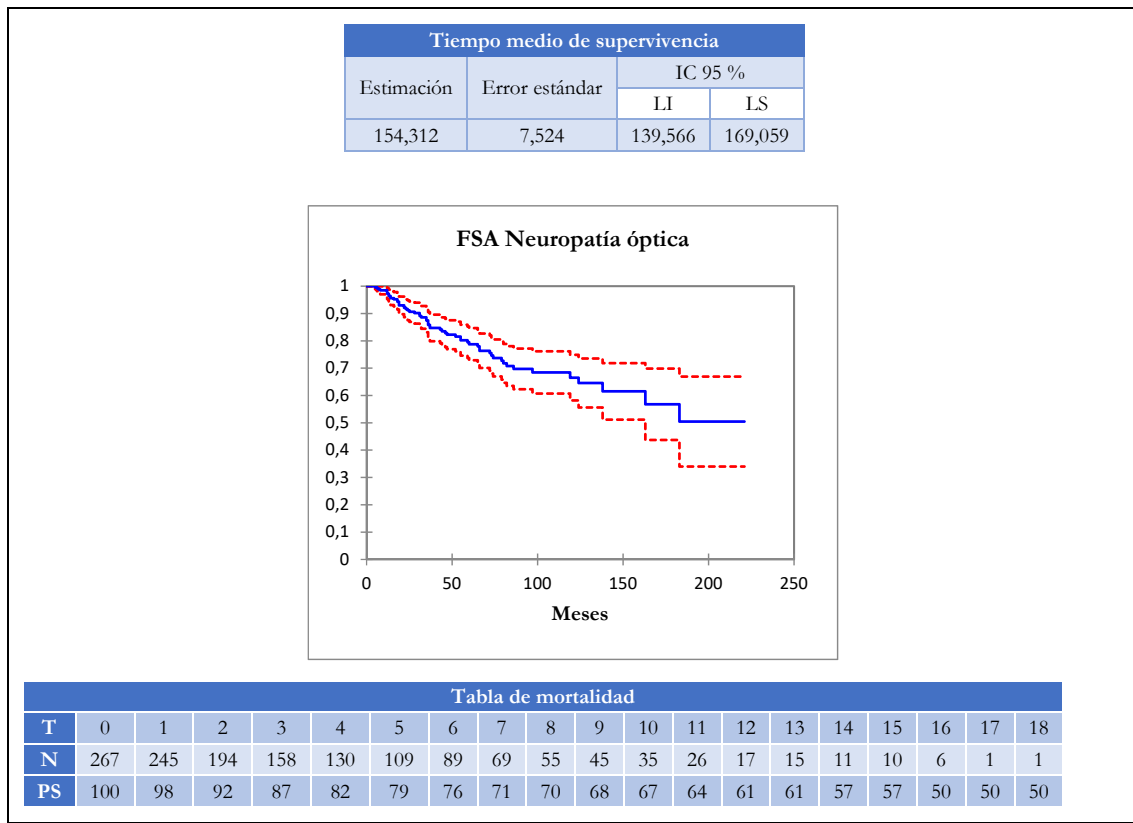


Tabla 31: Regresión de Cox univariable para la neuropatía óptica. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,002	0,972	0,954	0,990
Altura (mm)	0,014	1,138	1,026	1,261
Base (mm)	0,006	1,147	1,041	1,265
Dosis NO (Gy)	0,001	1,009	1,003	1,014
BED NO (Gy)	0,008	1,002	1,000	1,003
Dosis Foveola (Gy)	0,003	1,005	1,002	1,008
BED Foveola (Gy)	0,009	1,001	1,000	1,002
Dosis CO (Gy)	0,021	1,018	1,003	1,034
Tamaño (mm)	0,006	1,185	1,051	1,335
Sexo (Mujer vs Hombre)	0,070	0,617	0,366	1,041
TNM	1 (Ref)	0,010		
	2	0,386	1,407	0,650 3,042
	3	0,006	2,888	1,347 6,194
	4	0,089	6,161	0,758 50,058
Yuxtapapilar (Si vs No)	0,054	1,808	0,990	3,303
Forma de placa (Escotada vs No escotada)	0,035	1,985	1,048	3,758

Los resultados de la regresión de Cox univariable para el observable de neuropatía óptica se recoge en la tabla 31 donde se puede comprobar que 13 variables han resultado estadísticamente significativas con valores de $p < 0,1$.

El resultado de la regresión de Cox multivariable donde se han incluido los valores que han resultado estadísticamente significativos en las regresiones univariadas se recoge en la tabla 32.

Tabla 32: Regresión de Cox multivariable para el observable de neuropatía óptica. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,007	0,974	0,955	0,993
Base (mm)	0,007	1,146	1,037	1,267
BED NO (Gy)	0,003	1,002	1,001	1,003

El estudio multivariable concluye que la mayor **edad** actúa como un factor protector $HR=0,974$ (IC 0,955-0,993 $p=0,007$), y como factores desfavorables tenemos el mayor tamaño de la **base** $HR=1,146$ (IC 1,037-1,267 $p=0,007$) y la mayor **dosis biológica en el nervio óptico** $HR=1,002$ (IC 1,001-1,003 $p=0,003$).

El análisis de las funciones de supervivencia para las variables significativas en la regresión de Cox multivariable para el observable de neuropatía óptica se recoge en la figura 39 separando las variables cuantitativas por su valor mediano y cualitativas por su categoría. Todas las variables estudiadas presentan, según la prueba de Log-rank, diferencias estadísticamente significativas.

6.6. Hemorragia vítrea

Se han producido un total de 44 eventos afirmativos para el observable de *hemorragia vítrea*. Los datos presentan una media de 177 meses de supervivencia libre del evento y la estimación de la mediana no ha podido ser establecida. Los análisis de las funciones de supervivencia libre del evento señalan a los 3 años una probabilidad de supervivencia de un 88% (IC 83%-92%) a los 5 años de un 84% (IC 78%-89%) y a los 10 años de un 76% (IC 69%-84%) y de un 74% (IC 67%-82%) hasta los 15 años de seguimiento. Los resultados del análisis de Kaplan-Meier, los estimadores de tiempo y la tabla de mortalidad se recogen en la figura 40.

Figura 39: Análisis de Log-rank separando por medianas de las variables que han sido estadísticamente significativas en la regresión de Cox multivariable para la neuropatía óptica. En el título de las gráficas se aporta el valor del estadístico p mediante la prueba de Log-rank.

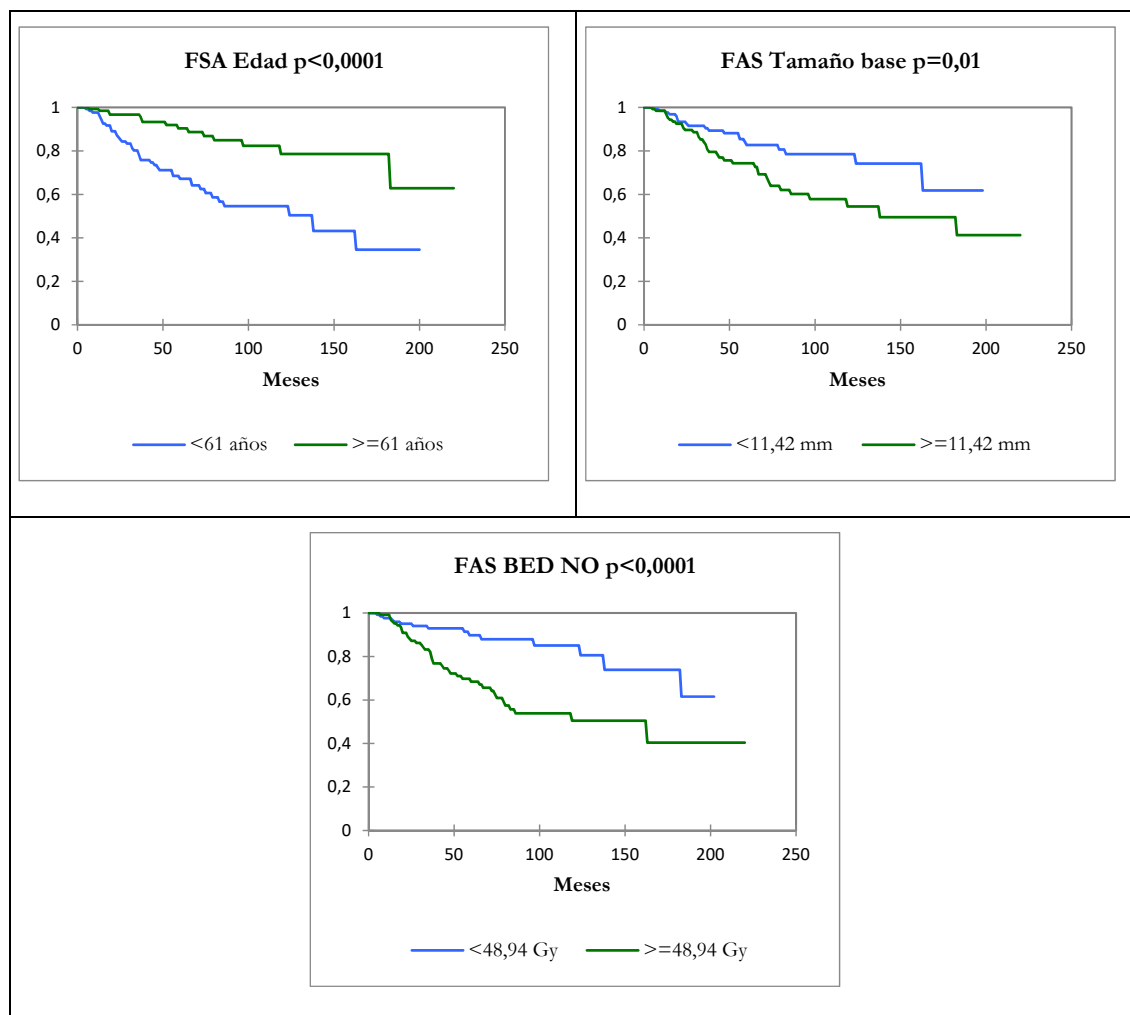


Figura 40: Estudio de Kaplan-Meier para hemorragia vítrea. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.

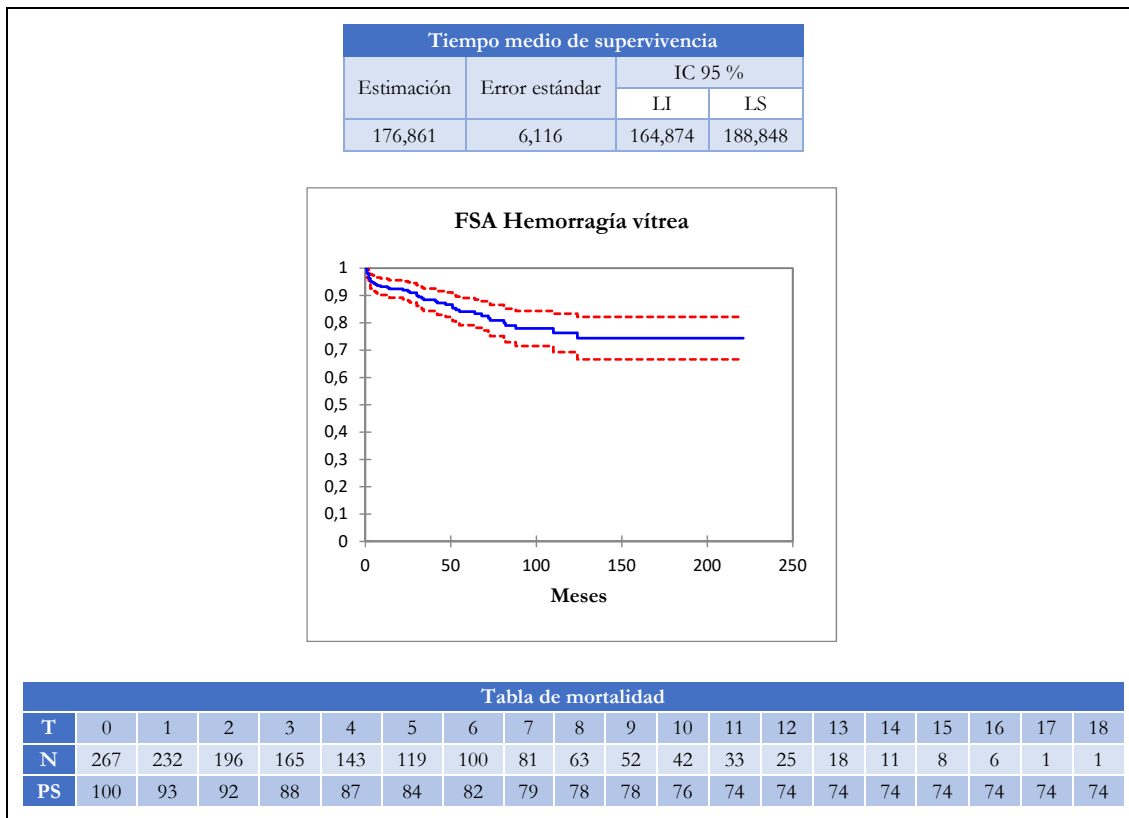


Tabla 33: Regresión de Cox univariable para hemorragia vítrea. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

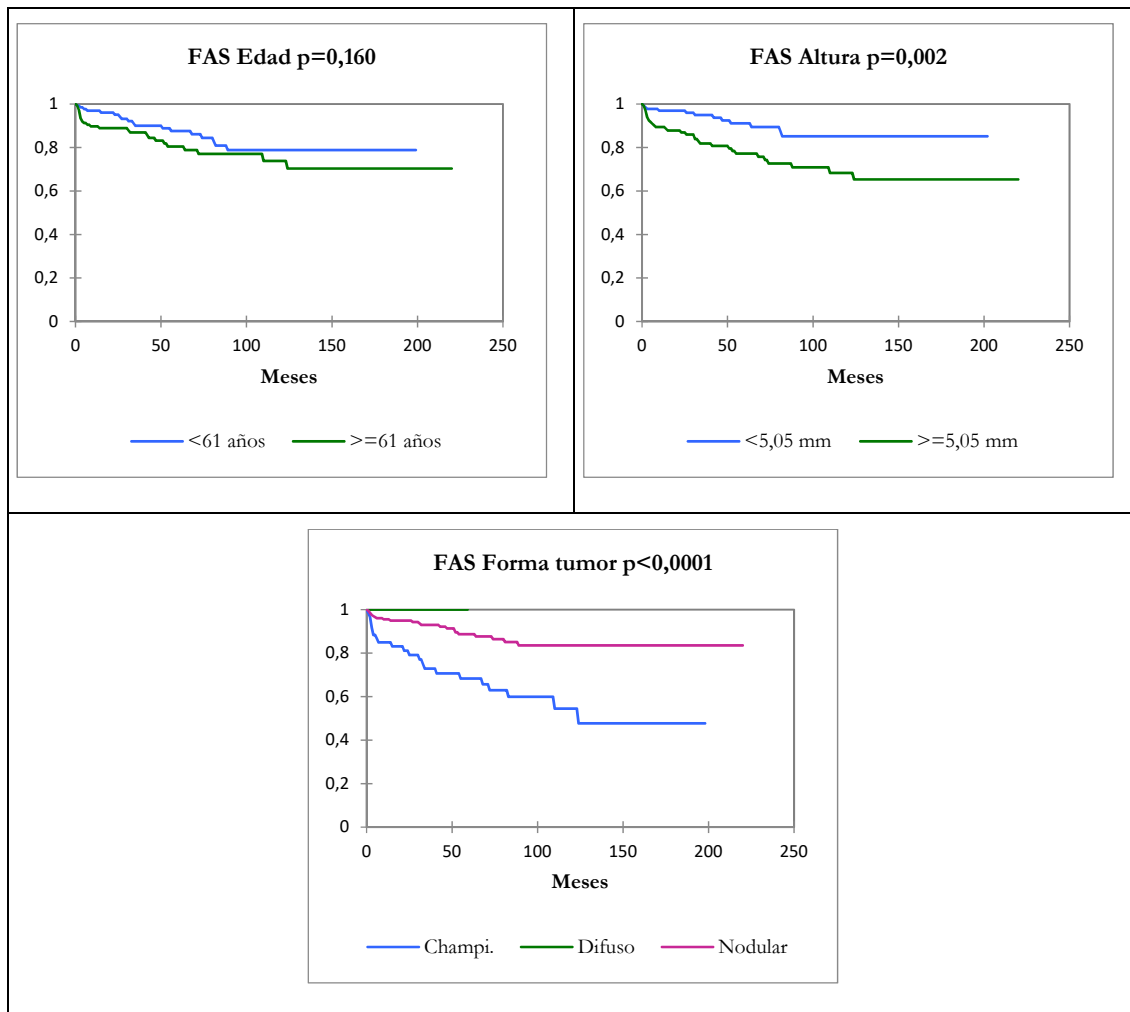
	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,082	1,021	0,997	1,045
Altura (mm)	0,000	1,255	1,114	1,413
Actividad (mCi)	0,008	1,019	1,005	1,033
Duración (h)	0,096	1,005	0,999	1,011
BED Ápex (Gy)	0,070	0,979	0,956	1,002
Dosis Cristalino (Gy)	0,001	1,018	1,007	1,028
BED Cristalino (Gy)	0,001	1,003	1,001	1,005
Dosis CO (Gy)	0,000	1,032	1,015	1,049
Dosis esclera (Gy)	0,000	1,004	1,002	1,006
BED esclera (Gy)	0,000	1,004	1,002	1,006
Dosis COMS (Gy)	0,002	1,010	1,004	1,016
TNM	1 (Ref)	0,090		
	2	0,255	1,703	0,680
	3	0,019	3,002	1,198
	4	0,981	0,000	0,000
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,000		
	Difuso	0,977	0,000	0,000
	Nodular	0,000	0,287	0,159

En la tabla 33 se muestran los resultados del estudio de Cox univariable en la que 13 de las variables presentan diferencias estadísticamente significativas con valores $p < 0,1$.

Tabla 34: Regresión de Cox multivariable para hemorragia vítrea. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,031	1,029	1,003	1,056
Altura (mm)	0,029	1,175	1,016	1,357
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,055		
	Difuso	0,978	0,000	0,000
	Nodular	0,016	0,421	0,208

Figura 41: Diferencias entre las funciones de supervivencia de las variables que han resultado estadísticamente significativas en la regresión de Cox multivariable para la hemorragia vítrea. En el título de las gráficas se aporta el valor del estadístico p mediante la prueba de Log-rank.



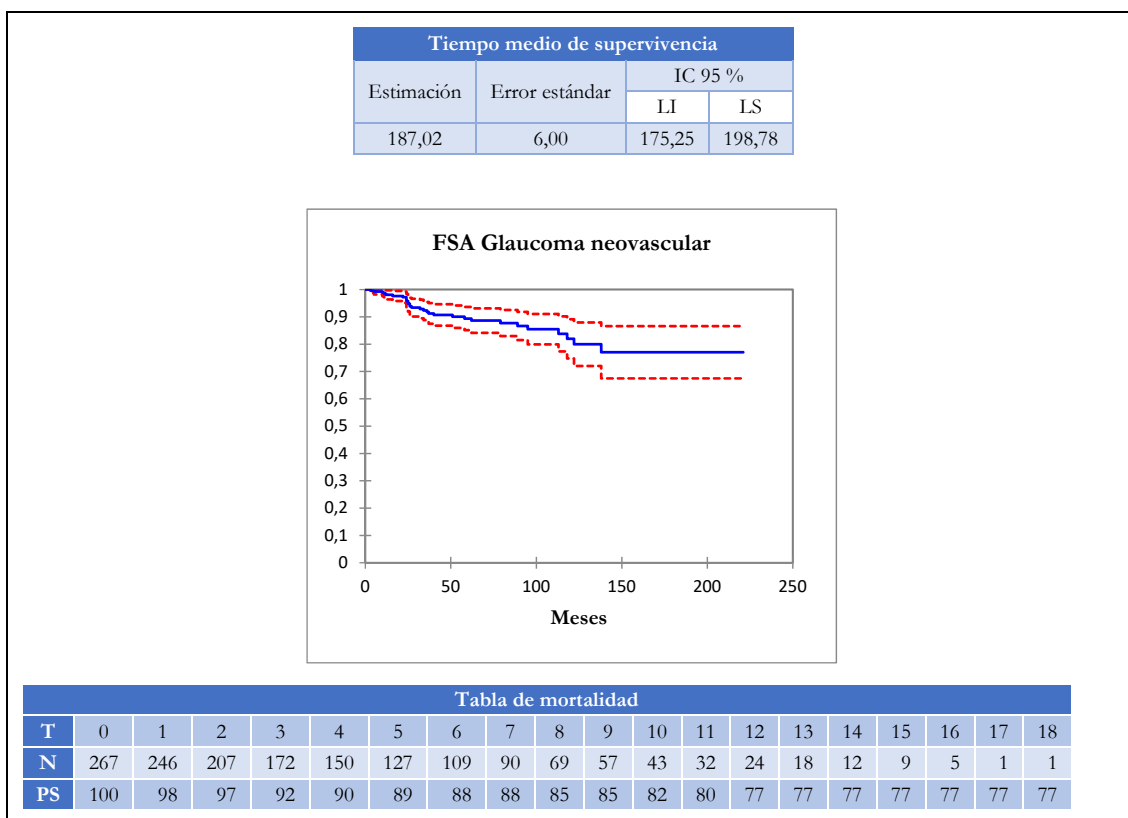
Los resultados de la regresión de Cox multivariable para el observable de hemorragia vítrea se recogen en la tabla 34.

Las variables que aportan peor pronóstico son una mayor **edad** HR=1,029 (IC 1,003-1,056 p=0,031), la mayor **altura** del tumor HR=1,175 (IC 1,016-1,357 p=0,029) y finalmente la forma de **champiñón** frente a la forma **nodular** HR=0,421 (IC 0,208-0,852 p=0,016). Con respecto a la forma **difusa** comparada con la de champiñón no podemos afirmar nada.

En la figura 41 se efectúa un análisis de las curvas de supervivencia de las variables significativas en el modelo multivariable mediante el método de Log-rank. Salvo para la variable edad con p=0,160, las gráficas de supervivencia vinculadas a la altura y a la forma del tumor presentan diferencias estadísticamente significativas.

6.7. Glaucoma neovascular

Figura 42: Estudio de Kaplan-Meier para glaucoma neovascular. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



Se han producido 30 casos afirmativos para el observable de *glaucoma neovascular*. Los resultados para la supervivencia libre del evento son a que 3 años existe una probabilidad del 92% (IC 88%-96%) a los 5 años de un 89% (IC 84%-94%), a los 10 años de un 82% (IC 74%-90%) y un 77% (IC 67%-87%) a los 15 años. El tiempo medio de supervivencia es de 187 meses. El

mediano no ha podido ser establecido. Los resultados de los tiempos estimados, el gráfico de Kaplan-Meier con sus intervalos de confianza y la tabla de mortalidad se recoge en la figura 42.

La tabla 35 recoge los resultados del estudio de Cox univariable para el glaucoma neovascular con estadístico asociado $p < 0,1$. Asimismo, los resultados del estudio de Cox multivariable se recogen en la tabla 36. En dicho estudio se han incluido todas las variables con significación estadística iguales o menores de 0,1 del estudio univariable.

Tabla 35: Regresión de Cox univariable para glaucoma neovascular. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

		p	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Altura (mm)		0,000	1,669	1,406	1,982
Base (mm)		0,003	1,223	1,069	1,399
Actividad (mCi)		0,000	1,040	1,023	1,058
Duración (h)		0,000	1,013	1,006	1,021
Dosis Ápex (Gy)		0,013	0,926	0,871	0,984
BED Ápex (Gy)		0,000	0,931	0,900	0,964
Dosis NO (Gy)		0,052	1,008	1,000	1,015
Dosis Cristalino (Gy)		0,001	1,014	1,006	1,022
Dosis Foveola (Gy)		0,046	1,005	1,000	1,010
BED Foveola (Gy)		0,093	1,001	1,000	1,002
Dosis CO (Gy)		0,000	1,063	1,042	1,084
Dosis esclera (Gy)		0,000	1,008	1,005	1,010
BED esclera (Gy)		0,000	1,001	1,001	1,001
Dosis COMS (Gy)		0,000	1,027	1,019	1,035
Tamaño (mm)		0,010	1,259	1,057	1,500
Sexo (Mujer vs Hombre)		0,031	0,433	0,203	0,926
TNM	1 (Ref)	0,000			
	2	0,442	1,853	0,385	8,918
	3	0,001	11,147	2,612	47,572
	4	0,984	0,000	0,000	
COMS (Grande vs Mediano)		0,000	8,015	3,345	19,203
Borde anterior	CC (Ref)	0,041			
	Ecuad-ora	0,159	4,246	0,567	31,822
	Post-ecua	0,583	1,776	0,229	13,763
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,000			
	Difuso	0,978	0,000	0,000	
	Nodular	0,000	0,162	0,077	0,341

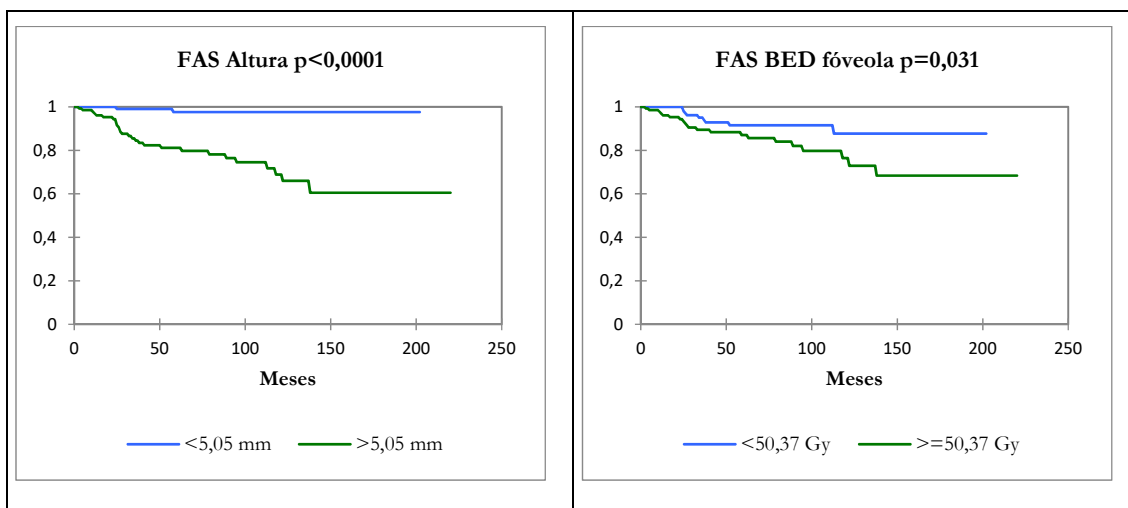
Tabla 36: Resultados del análisis de Cox multivariable para el glaucoma neovascular. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,000	1,710	1,428	2,047
BED Foveola (Gy)	0,003	1,001	1,000	1,002

Las variables pronóstico significativas en el análisis multivariable fueron dos: la mayor **altura** tumoral HR=1,710 (IC 1,428-2,047 $p=0,000$) y la **dosis biológica en la foveola** HR=1,001 (IC 1,000-1,002 $p=0,003$).

La figura 43 recoge el estudio de Log-rank con las distintas funciones de supervivencia donde las dos variables cuantitativas anteriores han sido separadas por medianas. Ambas graficas difieren significativamente pues presentan un estadístico asociado $p<0,05$.

Figura 43: Funciones acumuladas de supervivencia para las variables estadísticamente significativas en el modelo multivariable de riesgos proporcionales. Para evaluar la significación estadística de las diferencias se emplea la prueba de Log-rank.

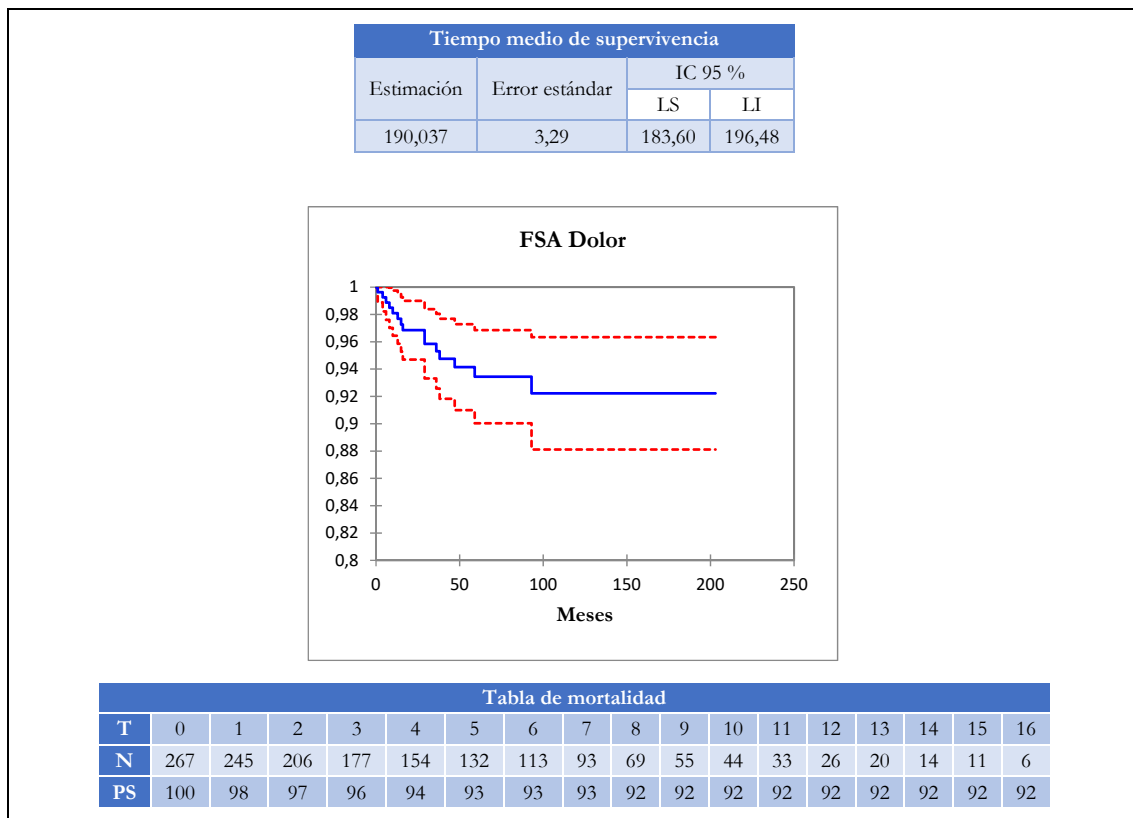


7. Influencia de la dosis radiobiológica en los efectos secundarios frecuentes.

7.1. Dolor

Para el observable definido como *dolor* encontramos a 15 pacientes con resultado afirmativo. Los valores para el evento de supervivencia libre de dolor son de un 96% (IC 93%-97%) a los 3 años, un 93% (IC 90%-97%) a los 5 años, un 92% (IC 88%-96%) a los 10 años y se mantiene igual a los 15 años. La supervivencia libre del evento es de 190 meses. Los resultados se recogen en la figura 44.

Figura 44: Estudio de Kaplan-Meier para dolor. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



Los resultados de la regresión de Cox univariable se recogen en la tabla 37. Serán 12 las variables con una significación estadística $p < 0,1$.

Tabla 37: Regresión de Cox univariable para el observable de dolor. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,006	1,333	1,087	1,636
Base (mm)	0,052	1,201	0,998	1,445
Actividad (mCi)	0,036	1,026	1,002	1,051
Dosis NO (Gy)	0,045	1,010	1,000	1,020
Dosis Foveola (Gy)	0,006	1,008	1,002	1,013
BED Foveola (Gy)	0,005	1,001	1,000	1,002
Dosis CO (Gy)	0,007	1,037	1,010	1,065
Dosis COMS (Gy)	0,004	1,015	1,005	1,026
TNM	1 (Ref)	0,073		
	2	0,370	2,671	0,312 22,868
	3	0,044	8,396	1,063 66,318
	4	0,985	0,000	0,000
Forma tumor	Champiñón (Ref)	0,129		
	Difuso	0,986	0,000	0,000
	Nodular	0,043	0,350	0,127 0,968
Tipo de Placa	COMS (Ref)	0,019		
	ROPES	0,005	4,725	1,598 13,971
	Rutenio	0,982	0,000	0,000

En la tabla 38 se recogen los resultados del estudio de Cox multivariable para todas las variables anteriores incluyéndose además la edad.

Tabla 38: Regresión de Cox multivariable para dolor. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,010	1,324	1,071	1,638
BED Foveola (Gy)	0,001	1,002	1,001	1,002

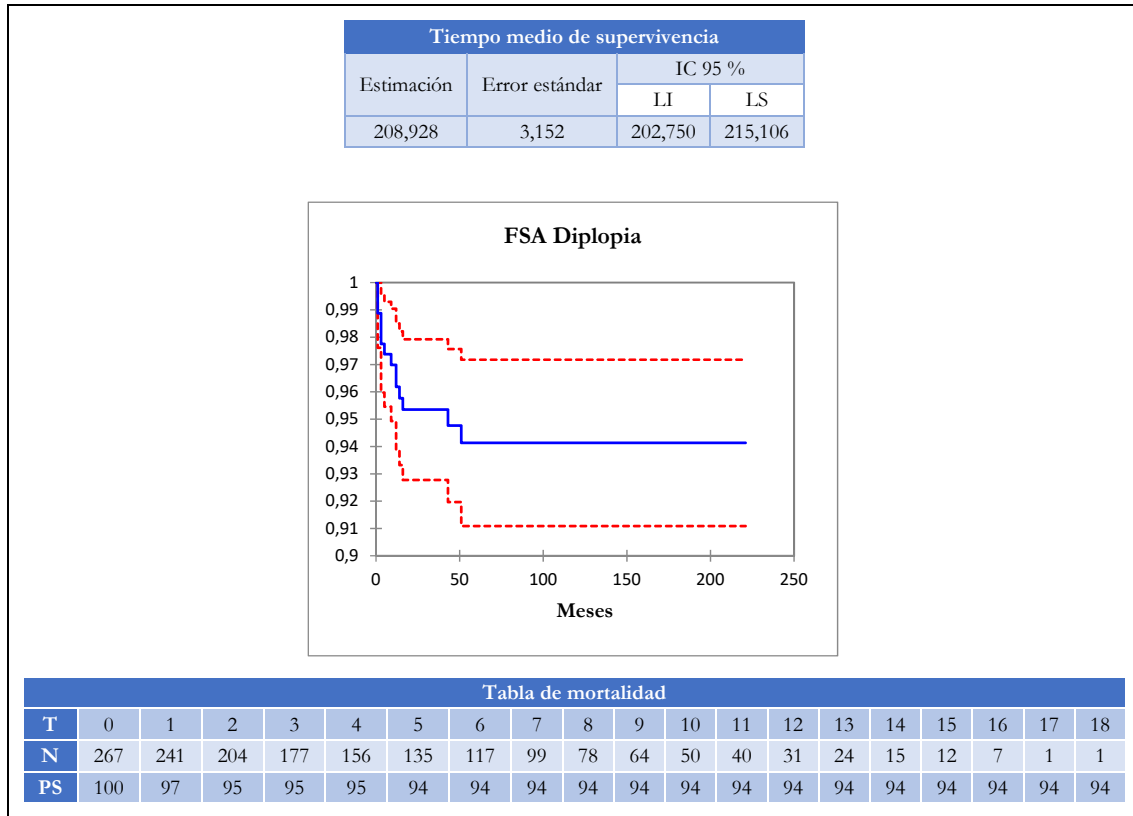
Únicamente dos de las variables presentan significación estadística aportando peor pronóstico: una mayor **altura** tumoral HR=1,324 (IC 1,071-1,638 p=0,010) y una mayor **dosis biológica en la foveola** HR=1,002 (IC 1,001-1,002 p=0,001).

7.2. Diplopia

Tenemos 14 eventos afirmativos para el observable de diplopia. La probabilidad de supervivencia libre a los 3 años es de un 95% (IC 92%-98%), a los 5, 10 y 15 años de un 94% (IC 91%-97%). La supervivencia libre media es de 209 meses y la mediana no ha podido ser

estimada. La figura 45 recoge el valor de los estimadores de tiempo, la curva de Kaplan-Meier y las tablas de mortalidad.

Figura 45: Estudio de Kaplan-Meier para diplopia. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



El resultado de la regresión de Cox univariable para las variables con una significación $p < 0,1$ se recoge en la tabla 39 donde se puede comprobar que la edad y la dosis biológica en la foveola son las dos únicas variables que han resultado estadísticamente significativas.

Tabla 39: Regresión de Cox univariable para el observable de diplopia. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,091	0,968	0,933	1,005
BED Foveola (Gy)	0,070	1,001	1,000	1,003

En la regresión de Cox multivariable incluimos las dos variables anteriores. Los resultados se muestran en la tabla 40. Se concluye que las variables que aportan peor pronóstico son la menor **edad** $HR=0,969$ (IC 0,932-1,006 $p=0,100$) y la mayor **dosis biológica en la foveola** $HR=1,001$ (IC 1,000-1,003 $p=0,055$). Ninguno de los estadísticos es inferior a $p < 0,05$.

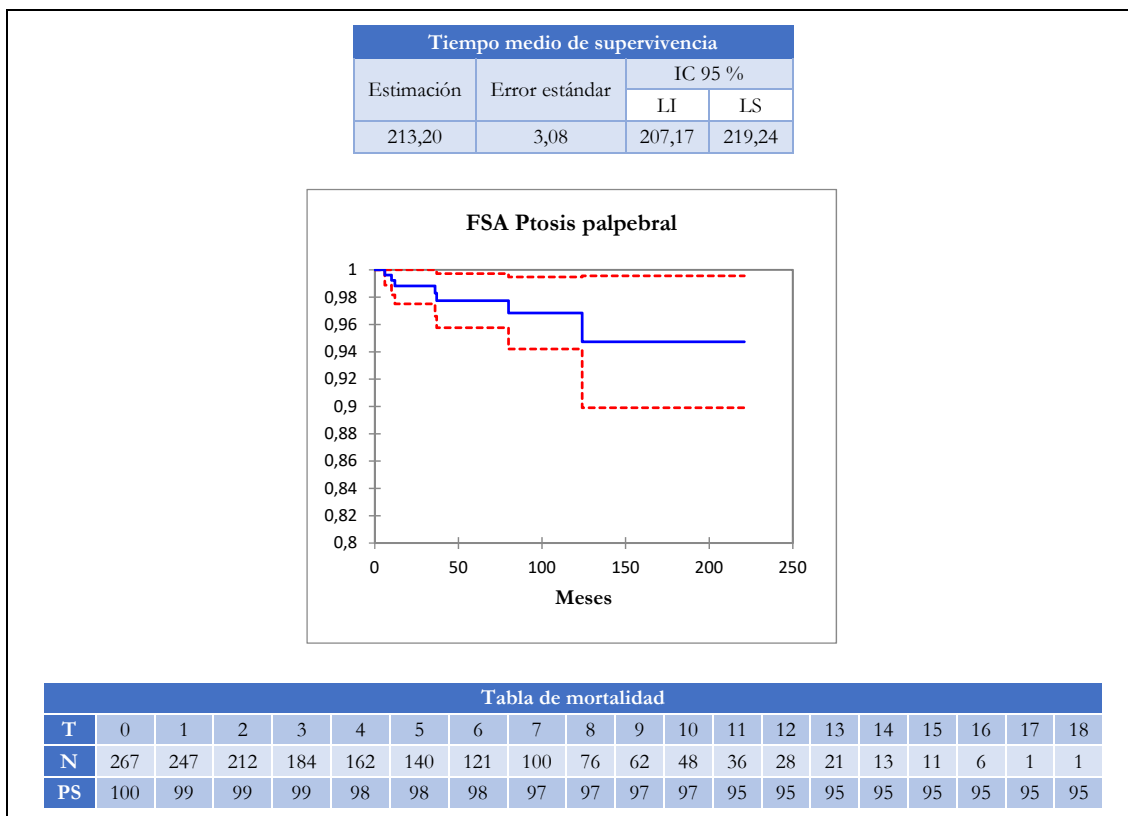
Tabla 40: Regresión de Cox multivariable para el observable de diplopia. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Edad (años)	0,100	0,969	0,932	1,006
BED Foveola (Gy)	0,055	1,001	1,000	1,003

7.3. Ptosis palpebral

Tenemos 7 eventos afirmativos para el observable de *ptosis palpebral*. Los valores de la supervivencia libre a los 3 años son de un 99% (IC 97%-100%), a los 5 años de un 98% (IC 96%-100%), a los 10 años de un 97% (IC 92%-100%) y de un 95% (IC 90%-100%) a los 15 años. La supervivencia libre es de 213 meses. Los resultados del estudio mediante las curvas de Kaplan-Meier, las tablas de supervivencia y los estimadores de tiempo se recogen en la figura 46.

Figura 46: Estudio de Kaplan-Meier para ptosis. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia



Los resultados de la regresión de Cox univariable se recogen en la tabla 41

Tabla 41: Regresión de Cox univariable para ptosis. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Base (mm)		0,091	1,272	0,962	1,682
Color del iris	Azul-gris (Ref)	0,037			
	Marrón	0,045	0,106	0,012	0,953
	Verd-avell	0,037	0,161	0,029	0,898
Longitud (Temporal vs Nasal)		0,069	0,249	0,056	1,115
Tipo de Placa	COMS (Ref)	0,227			
	ROPES	0,085	4,469	0,813	24,557
	Rutenio	0,988	0,000	0,000	

En la tabla 42 se recogen los resultados del estudio de Cox multivariable para las variables anteriores incluyendo la edad.

Tabla 42: Regresión de Cox multivariable para ptosis. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

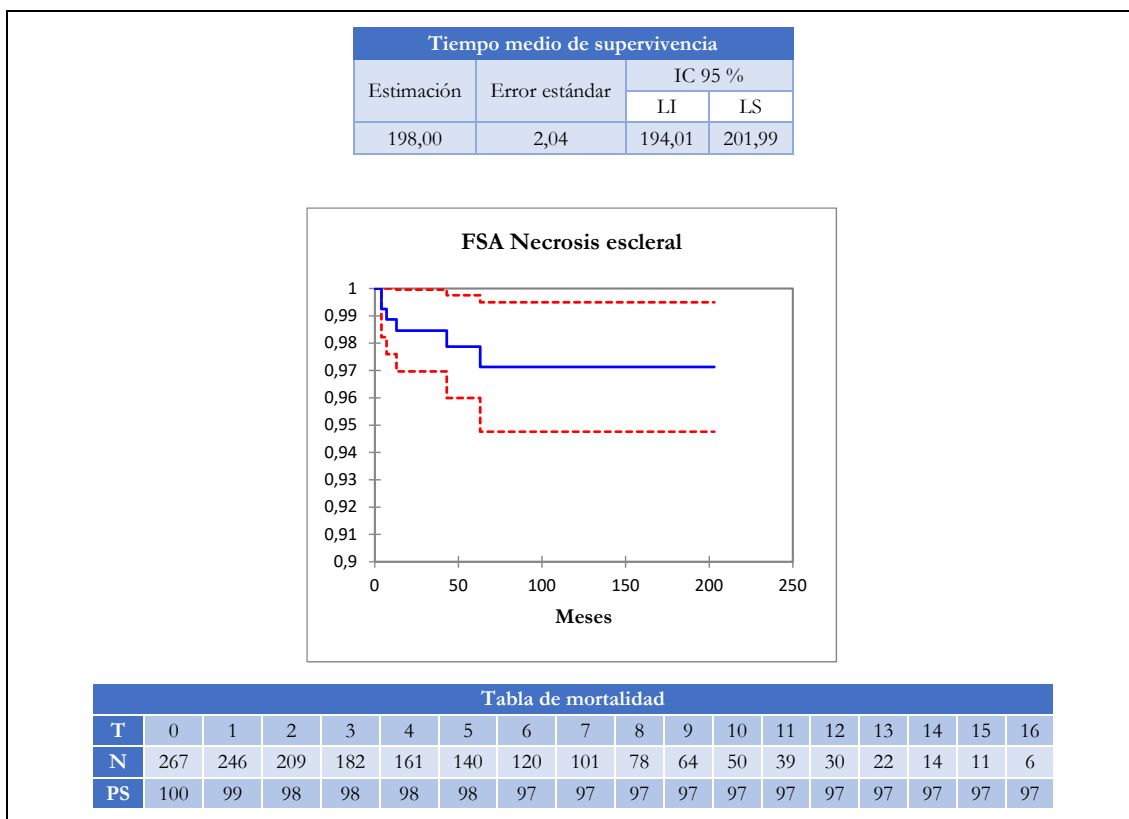
		P	HR	IC 95% para HR	
				LI	LS
Color del iris	Azul gris (Ref)	0,044			
	Marrón	0,053	0,108	0,011	1,026
	Verd-Avell	0,036	0,151	0,026	0,885
Longitud (Temporal vs Nasal)		0,063	4,276	0,925	19,768

Las variables que significativamente estadísticas en el análisis multivariable son la **localización temporal** HR=4,276 (IC 0,925-19,768 p=0,063) frente a la nasal y el **color del iris** (p=0,044). Siendo el color marrón HR= 0,151 (IC 0,026-0,885 p=0,053) y verde-avellana HR=0,151 (IC 0,026-0,885 p=0,036), elementos protectores respecto al color azul-gris.

7.4. Necrosis escleral

Encontramos que existen 6 eventos afirmativos para el observable de *necrosis escleral*. Los valores de la supervivencia libre son: a los 3 años un 98% (IC 97%-100%), a los 5 años de un 98% (IC 96%-100%) y a los 10 años de un 97% (IC 95%-99%) y se mantiene igual hasta los 15 años. La estimación de supervivencia media ha sido de 198 meses. Los resultados del estudio Kaplan-Meier se recogen en la figura 47.

Figura 47: Estudio de Kaplan-Meier para necrosis escleral. T es el tiempo de seguimiento en años, N, es el número de pacientes presentes por intervalo de tiempo y PS es la probabilidad de supervivencia.



La tabla 43 recoge los resultados de las variables con significación estadística $p < 0,1$ en el estudio de Cox univariable.

Tabla 43: Regresión de Cox univariable para necrosis escleral. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	IC 95% para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,044	1,405	1,010	1,954
Actividad (mCi)	0,045	1,040	1,001	1,081
Dosis Cristalino (Gy)	0,017	1,017	1,003	1,032
Dosis CO (Gy)	0,009	1,063	1,015	1,113
Dosis COMS (Gy)	0,015	1,021	1,004	1,038
Borde anterior	CC (Ref)	0,014		
	Ecuad-ora	0,031	0,140	0,023
	Post-ecua	0,010	0,052	0,005
Borde posterior	<1 mm (Ref)	0,021		
	>1 mm	0,988	0,000	0,000
	CC	0,002	0,066	0,012
	Ecu-hora	0,998	0,998	0,000

Los resultados de la regresión de Cox multivariable de las variables anteriores incluyendo además la edad están recogidos en la tabla 44.

Tabla 44: Regresión de Cox multivariable para necrosis escleral. P es el estadístico asociado, HR es el riesgo relativo, IC es el intervalo de confianza, LI el límite inferior y LS el límite superior.

	P	HR	95,0% CI para HR	
			LI	LS
Altura (mm)	0,050	1,459	0,996	2,137

La **altura** del tumor es la única variable con significación estadística en esta prueba siendo desfavorable su mayor valor con HR=1,459 (0,996-2,137 p=0,050).

8. Resumen general de los resultados

8.1. Resumen del método de Kaplan-Meier

En la tabla 45 podemos ver el resumen de las funciones de supervivencia de los observables: control local, conservación del globo, preservación de la AV, supervivencia global y supervivencia específica

Tabla 45: Resumen de las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los ítems de control local, conservación del globo, preservación de la agudeza visual, control sistémico, supervivencia global (SG) y supervivencia específica (SE). Se proporcionan datos de la función de supervivencia acumulada, así como de los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

	K-M 3 años	K-M 5 años	K-M 10 años	K-M 15 años
Control Local	96% (94%-98%)	94% (91%-97%)	93% (89%-97%)	88% (78%-98%)
Conserv. Globo	94% (91%-97%)	89% (85%-93%)	82% (75%-89%)	75% (64%-86%)
Agudeza Visual	59% (50%-68%)	45% (37%-53%)	28 % (17%-36%)	25 % (13%-36%)
Control sistémico	96% (94%-98%)	93% (90%-97%)	84% (76%-91%)	82% (75%-90%)
Supervivencia global	94% (91%-97%)	93% (90%-97%)	78% (70%-87%)	73% (63%-84%)
Supervivencia específica	99% (98%-100%)	96% (93%-99%)	92% (86%-98%)	88% (81%-96%)

En la tabla 46 se recogen los valores de las funciones acumuladas de supervivencia para los efectos secundarios muy frecuentes.

Tabla 46: Resumen de las curvas de Kaplan-Meier para los efectos secundarios muy frecuentes. Se proporcionan datos de la función de supervivencia acumulada, así como de los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

	K-M 3 años	K-M 5 años	K-M 10 años	K-M 15 años
Retinopatía	59% (52%-66%)	48% (42%-54%)	35% (27%-44%)	25% (8%-39%)
Cataratas	71% (65%-76%)	57% (50%-64%)	46% (39%-53%)	39% (28%-49%)
Desprendimiento de retina	65% (59%-71%)	59% (53%-66%)	57% (49%-64%)	52% (44%-62%)
Neuropatía óptica	87% (81%-93%)	79% (73%-86%)	67% (59%-77%)	57% (37%-67%)
Hemorragia vítrea	88% (83%-92%)	84 % (78%-89%)	76% (69%-84%)	74% (67%-82%)
Glaucoma neovascular	92% (88%-96%)	89% (84%-94%)	82% (74%-90%)	77% (67%-87%)

En la tabla 47 recogen los resultados de las funciones acumuladas de supervivencia para los efectos secundarios frecuentes.

Tabla 47: Resumen de los resultados de Kaplan-Meier para los efectos secundarios frecuentes. Se proporcionan datos de la función de supervivencia acumulada, así como de los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

	K-M 3 años	K-M 5 años	K-M 10 años	K-M 15 años
Dolor	96% (93%-97%)	93% (90%-97%)	92% (88%-96%)	92% (88%-96%)
Diplopia	95% (92%-98%)	94% (91%-97%)	94% (91%-97%)	94% (91%-97%)
Ptosis	99% (97%-100%)	98% (96-100%)	97% (92-100%)	95% (90-100%)
Necrosis escleral	98% (97%-100%)	98% (96%-100%)	97% (95%-99%)	97% (95%-99%)

8.2. Resumen del análisis de riesgos proporcionales

Las variables pronóstico que han resultado estadísticamente significativas en la regresión de riesgos proporcionales de Cox se encuentran resumidas en la tabla 48.

Tabla 48: Resumen de las variables pronóstico para el control local, la enucleación, la preservación de la agudeza visual, el control sistémico y la supervivencia específica.

Ítem	Dependencia
Control local	Base
	Yuxtapapilar
Enucleación	Base
	Forma tumor
	Borde anterior
	Dosis foveola
Preservación de la Agudeza visual	Altura
	Yuxtapapilar
	Tamaño placa
	Dosis foveola
Control sistémico	Base
Supervivencia específica	Base

En la tabla 49 se recoge el resumen de las variables pronóstico en el caso de los efectos secundarios muy frecuentes.

Tabla 49: Resumen de los resultados de la regresión de Cox para los efectos secundarios muy frecuentes

Efecto secundario	Dependencia	Efecto secundario	Dependencia
Retinopatía	Edad	Neuropatía óptica	Edad
	Altura		Base
	Borde anterior		BED NO
	Dosis Foveola		
Catarata	Edad	Hemorragia vítrea	Edad
	Forma tumor		Altura
	Dosis cristalino		Forma tumor
	Tipo de placa		
Desprendimiento retina	Altura	GNV	Altura
	Duración		BED foveola
	Tamaño		

Finalmente, en el caso de los efectos secundarios frecuentes las variables pronóstico pueden consultarse en la tabla 50.

Tabla 50. Resumen de los efectos secundarios frecuentes y las variables del pronóstico.

Efecto secundario	Dependencia
Dolor	Altura
	BED foveola
Diplopia	edad
	BED foveola
ptosis	Color del iris
	Longitud
Necrosis escleral	Altura

Discusión

1. Introducción

El melanoma de úvea, a día de hoy, sigue causando significativa morbilidad y mortalidad debido a la dificultad de un diagnóstico precoz y a su gran capacidad de diseminación. El empleo de opciones terapéuticas conservadoras ha significado una importante ganancia para el paciente sin empeorar su pronóstico quedando la enucleación indicada únicamente para los casos muy avanzados.

Aunque el estudio realizado es retrospectivo, la toma de los datos es anterior a los hechos registrados y los eventos de interés se registran a medida que van sucediendo. Nos encontramos por tanto ante una recogida de datos prospectiva. Este tipo de trabajos generalmente exigen un largo período de tiempo para generar resultados útiles, por lo que se vuelven arduos de realizar. A todo esto, hay que añadir la dificultad adicional de que tratamos una enfermedad rara con poca casuística. Otro factor muy importante a considerar es que analizamos una cantidad importante de variables tanto principales como secundarias. Por todo esto, se han necesitado cerca de 20 años y una acumulación importante de casos para presentar un estudio con la rigurosidad deseada.

Este trabajo se basa en las observaciones de un, relativamente importante, grupo de pacientes tratados en una única institución entre los años 1996 y 2016 y se han cumplido los objetivos planteados en un principio: se ha establecido una correspondencia para cada uno de los tratamientos de la dosis física y biológica en el tumor y en los órganos de riesgo. Además, se ha evaluado la significación estadística de las variables anteriores junto con otro conjunto de variables relativas al tratamiento y a las características del tumor en el momento del diagnóstico para los observables de control local, pérdida del globo, pérdida de AV, supervivencia y un cuantioso número de efectos secundarios posteriores al tratamiento.

El presente trabajo ha contribuido aportando luz y facilitando información a los facultativos y al propio paciente sobre el pronóstico, desarrollo y curso de la enfermedad después de un tratamiento de melanoma de úvea posterior mediante braquiterapia epiescleral.

La validez de estos estudios ha quedado avalada por 3 artículos publicados por la revista *Journal of Contemporary Brachytherapy* con un factor de impacto JCR de 2,146 que la sitúan entre los cuartiles Q2-Q3 de su campo, y 0,93 según el índice SJR emplazándola en el cuartil Q1. Los artículos presentan como especial novedad la inclusión de las dosis biológicas como nuevo elemento estadístico a considerar. En ningún momento se han obviado las dosis físicas, las características tumorales y las variables vinculadas al tratamiento por lo que, a nuestro juicio,

este trabajo resulta uno de los más ambiciosos y completos publicados. Resumiendo escuetamente las tres publicaciones por orden cronológico de aparición tenemos:

Un primer trabajo donde se realiza un análisis estadístico y absolutamente novedoso de la pérdida de la función visual donde se trabaja con una escala lineal de agudezas visuales y no con una decimal. Se estudia además la relación estadística de la pérdida de la función visual con todas las variables clínicas recogidas en la base de datos incluyendo las dosis biológicas [252].

En el segundo de los artículos se hace un estudio de supervivencia para las variables de control local, conservación del globo, supervivencia global y específica y se estudia mediante regresión de Cox univariable y multivariable la significación estadística de las variables estudiadas [253].

Finalmente, el tercero de los trabajos consiste en un estudio de los efectos secundarios, centrándonos en aquellos definidos en este estudio como muy frecuentes. Se realiza al igual que en el trabajo anterior un estudio de supervivencia y posteriormente una regresión de riesgos proporcionales univariable y multivariable [254].

2. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones que pasaremos a describir:

- i. Los pacientes tratados en una única institución presentan sesgos potenciales en cuanto a la recogida de datos, la selección de pacientes, los métodos de análisis, la definición de seguimientos y las características de inclusión de los pacientes [134]. Los resultados de este estudio proceden de la experiencia del equipo clínico y no deben extrapolarse de forma general a otros grupos de pacientes.
- ii. Una enfermedad rara, como es esta, no facilita la presencia de grupos homogéneos si no es mediante una acumulación importante de casos que sólo se logra después de un largo tiempo y una gran dedicación. De ello depende la robustez de la validez estadística. A medida que continúe la acumulación de casos y se prolongue el tiempo de seguimiento, los resultados aquí encontrados deberán de ser revisados.
- iii. El tiempo máximo de seguimiento ha sido de 18 años es decir 216 meses. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes es de 72,5 meses. Consideramos por tanto los resultados consolidados a 10 años. No obstante, será necesario continuar con el proceso de seguimiento para poder consolidarlos a más largo plazo.
- iv. Este estudio incluye no sólo elementos propios de la medicina sino también magnitudes físicas y biológicas con base experimental tanto para el tumor como para los tejidos. Algunos de los mecanismos de respuesta a las radiaciones no se conocen con absoluta certeza y pueden cambiar cuando se realicen revisiones o estudios más pormenorizados y avanzados en su campo. Puesto que los resultados mostrados están íntimamente ligados ellos, las variaciones, si son importantes, pueden condicionar una revisión de los resultados aquí obtenidos.
- v. Dado el escaso número de pacientes con evento positivo de recidiva local, fallecidos o con efectos secundarios frecuentes en la cohorte, la relevancia de las variables pronóstico que han resultado estadísticamente significativas puede ser limitada y la repercusión clínica puede estar sobreestimada.
- vi. Un valor fundamental muy repetido como variable pronóstica en los numerosos observables estudiados es la medida de la base tumoral. Generalmente la medida de la longitud del arco resulta el valor más preciso y reproducible. Esta medida contrasta con la medida de longitud de cuerda. En algunos casos la diferencia de valores puede ser

suficiente grande para que incluso se pueda modificar el estadiaje de la enfermedad. Debemos de tener esto presente cuando se interpreten los resultados y comparen con otros autores.

- vii. La dosis ICRU se empezó a registrar más tarde por lo que presenta un gran porcentaje de valores perdidos. Independiente de esto, y con los datos registrados, no ha resultado estadísticamente significativa en ninguno de los estudios realizados.
- viii. En nuestra base de datos no se registra la patología diabética por lo que no puede ser evaluada como posible factor de riesgo en los análisis de riesgos proporcionales. Algunos autores sí que han encontrado este hecho estadísticamente significativo para ciertos efectos secundarios aquí estudiados.
- ix. Debido a la falta de estudios en los que se incluye la dosis biológica la comparación de los resultados de otros autores resulta imposible. Esto representa una dificultad añadida al no poder efectuar un contraste directo con otras series que habitualmente proporciona un debate enriquecedor.

3. Fortalezas del estudio

Destacamos en nuestro estudio las siguientes fortalezas:

- i. Todo el proceso (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) se ha ejecutado conforme a un protocolo bien conformado desde sus orígenes que ha permanecido intacto desde los primeros pacientes tratados con braquiterapia epiescleral. Únicamente se han alterado los protocolos con objeto de adecuarlo a la legislación o para acoger adquisiciones de equipamiento.
- ii. Se ha procedido al diagnóstico ajustándolo a criterios establecidos por la comunidad científica internacional y los datos recabados forman una de las mayores muestras en España e incluso de Europa.
- iii. La cantidad de pérdidas de seguimiento han sido inferiores al 1%. Los registros clínicos y las variables recogidas en ellos no han sido modificados posteriormente. Desde este punto y con seguimientos que en algunos pacientes superan los 18 años, los resultados a 10 años están prácticamente consolidados.
- iv. Aunque se hayan empleado distintos aplicadores como los de ^{106}Ru y ^{125}I y, dentro de estos segundos, también se ha trabajado con dos tipos ROPES y COMS, el protocolo de dosimetría ha sido similar. Los criterios dosimétricos han sido análogos y se han tenido en cuenta las correcciones oportunas en la dosimetría según los cambios recogidos en el TG43 [174] y posteriores revisiones [175,255].
- v. El alto número de pacientes tratados, a pesar de tratarse de una enfermedad rara, incrementa la potencia para detectar diferencias estadísticas significativas que no hayan podido ser encontradas en muestras de pacientes más pequeñas.
- vi. Puesto que los pacientes han sido derivados para su tratamiento desde distintos puntos de la geografía de la península ibérica los resultados de este estudio pueden ser representativos de los tratamientos del melanoma de úvea posterior en nuestro país.

4. Método estadístico

El riesgo probabilístico en medicina se define como la probabilidad, en algún momento del estudio, de que una persona bajo observación tenga un evento afirmativo previamente definido. Es decir, representa la tasa de eventos instantánea para un paciente que ha sobrevivido hasta un determinado momento [247].

En este contexto, el de la estimación del riesgo, se ha realizado un análisis de supervivencia donde la variable de interés es el tiempo hasta que ocurre un determinado suceso. El modelo de Cox surge de la necesidad de modelar no sólo la relación entre la tasa de supervivencia y el tiempo como hace el análisis Kaplan-Meier sino también la posible relación con las variables de estudio recogidas para cada sujeto [247].

La regresión de Cox y la de Kaplan-Meier asumen algunos supuestos comunes como que el suceso debe ser irreversible, su ocurrencia debe darse sólo una vez y la censura de los datos no debe ser informativa [248,256]. De este modo, las probabilidades de supervivencia para los diferentes valores de tiempo proporcionan una información fundamental y muy condensada del momento del evento.

Los dos aspectos más importantes para evaluar la calidad de un estudio de supervivencia son [249]:

- i. Las pérdidas durante el seguimiento estimadas con la proporción de casos perdidos.
- ii. La duración del seguimiento estimada mediante la mediana del seguimiento.

En los dos supuestos nuestra muestra es suficientemente robusta: las pérdidas, como hemos comentado, son menores del 1% y el tiempo de seguimiento es lo suficientemente prolongado para que no represente un problema.

Una de las desventajas de los métodos de máxima similitud es la falta de precisión frente a valores atípicos que se salgan de la normalidad. Otro de los inconvenientes de los que precisamente se ve afectado este estudio sucede cuando se tienen pocos eventos afirmativos para un observable. En este caso puede haber sesgos en la aplicación de la regresión de Cox frente a un número grande de covariables [247]. La esperanza de un mejor entendimiento de los observables estudiados nos ha llevado a forzar el modelo omitiendo la regla de un evento por cada diez pacientes [257] para algunos de los análisis efectuados. En este sentido los resultados encontrados para algunos observables deben de ser tomados con precaución.

A pesar de que el método empleado pensamos que es el más apropiado, en muchos de los observables estudiados no hemos sido capaces de obtener la mediana de supervivencia (tiempo en el que el 50 % de los pacientes no han desarrollado el evento estudiado) por la falta de eventos afirmativos registrados.

Se ha optado por acompañar a las curvas de Kaplan-Meier con la correspondiente tabla de supervivencia realizando por tanto un análisis actuarial donde se divide el tiempo en intervalos -de un año en nuestro caso- y se calcula la supervivencia en cada intervalo. Dicho método implica dos premisas para los datos [248,249]:

- i. Los abandonos durante ese intervalo de tiempo dado ocurren aleatoriamente.
- ii. La supervivencia puntual depende de la supervivencia en todos los períodos previos.

La primera de las condiciones no representa un sesgo importante debido a que los intervalos son suficientemente cortos y los abandonos inferiores al 1%. La segunda de las proposiciones hace referencia a la metodología de este método estadístico y establece como válido que la probabilidad de supervivencia para un periodo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos. Lo cual es perfectamente válido para nuestros propósitos.

Una última aclaración de nuestro método estadístico, debemos ser prudentes al interpretar los resultados. En primer lugar, la decisión de bifurcar el análisis comparativo de las curvas de supervivencia en las variables estadísticamente significativas es una función de las características de la cohorte y no de un criterio absoluto. En segundo lugar, las curvas de Kaplan-Meier se pueden comportar erróneamente en las colas y la fiabilidad de las estimaciones es escasa cuando quedan menos del 10% de la cohorte de pacientes por lo que los resultados deben de ser interpretados con cautela a partir de ese momento [249].

Para el análisis de la regresión de la AV se ha empleado el método de las medias móviles con objeto de realizar un suavizado de la componente aleatoria y poder establecer la tendencia secular del comportamiento. El análisis se completa con un ajuste por el método de mínimos cuadrados de las medias por trimestres. Se ha tenido la precaución de realizarlo de este modo ya que los valores provenientes de las medias móviles están correlacionados y su independencia resulta una condición obligatoria si queremos realizar las regresiones de manera rigurosa.

El método de mínimos cuadrados es un procedimiento prácticamente estándar cuando se pretenden ajustar datos experimentales a funciones matemáticas puesto que es un método objetivo, reproducible y con un pequeño error relativo [258].

5. Criterios de exclusión

Como se ha descrito en nuestro apartado de material y métodos los criterios de exclusión para nuestra muestra de pacientes fueron:

Tumores localizados en el iris.

Pacientes sometidos a tratamiento con termoterapia transpupilar.

Pacientes sin un seguimiento mínimo de 3 meses, así como los tratados en otros centros o sin datos dosimétricos.

La supresión de los pacientes con tumores en el iris fue motivada por el hecho de que su comportamiento clínico es marcadamente diferente a los melanomas de coroides y cuerpo ciliar. En la revisión de **Kaliki** [9] se establece como hipótesis del buen pronóstico la menor actividad y tamaño de los tumores de iris por su temprana detección por lo que es una práctica habitual que estos tumores queden excluidos de los estudios de melanomas uveales generales y se traten estadísticamente por separado.

La exclusión de pacientes con tratamiento de TTT se ha visto motivada por la necesidad de uniformizar a los pacientes tratados con los mismos medios y por la influencia que este tratamiento adyuvante puede tener en las variables estudiadas.

Los pacientes con seguimiento menor de 3 meses se han excluido puesto que, bajo nuestro criterio, es el seguimiento mínimo considerado para documentar la respuesta del tratamiento a la enfermedad y la posible aparición de algún efecto secundario tardío.

6. Estudio de la cohorte de pacientes

6.1. Características demográficas

La cohorte de pacientes es de raza caucásica con tipología del sur de Europa y presenta una ligera predominancia del sexo femenino (53% frente a 47%). Sus valores son consecuentes con los hallazgos de algunos estudios epidemiológicos europeos e israelíes [93,259,260]. Sin embargo, existen otras series de pacientes donde el sexo predominante es el masculino [21,24,92,261–263]. Recordemos que para solventar estas discrepancias, el estudio COMS eligió igual valor de hombres y mujeres con una media de edad de 60 años [218]. Los análisis estadísticos empleados en este estudio son lo suficientemente robustos como para no realizar este tipo de sesgo en el muestreo.

La edad media de diagnóstico sin tener en cuenta el factor sexo es de 60,1 años al igual que en otras series publicadas en las que sitúan la mayor incidencia entre la 6^a-7^a década de la vida [24,36,261]. Destacamos que, en nuestro estudio, el paciente más joven tenía 16 años a pesar de que el tumor es infrecuente en niños y adolescentes [95,97,262].

El color predominante del iris es el verde-avellana acumulando el 43% de los casos seguido del marrón y el azul-gris con un 38% y 19% de los casos, respectivamente. Este punto sí que presenta discrepancia con otras cohortes de pacientes. Así, en las series estadounidenses y nórdicas prevalece el color azul sobre los demás. En los trabajos de **Regan** [264], para una muestra de 1162 pacientes con melanoma diagnosticado, el 50% aproximadamente presentaba color de iris azul-gris.

6.2. Presentación del tumor

Si comparamos nuestra serie de pacientes con la del grupo de trabajo **COMS** [218] podemos afirmar que, descartando aspectos raciales, ambas series presentan características de base similares en cuanto a presentación del tumor y localización:

La cantidad de pacientes con melanomas de tamaño pequeño, mediano y grande en el estudio **COMS** era de un 19%, un 79% y un 2%, respectivamente. En nuestro estudio tenemos un 0,75%, un 92,13% y 7,12%, respectivamente.

La localización mayoritaria del borde anterior ha sido entre el ecuador y la ora serrata y post ecuatorial que representan el grueso de los casos con un 52% y un 39%, respectivamente. La otra localización, cuerpo ciliar, presenta un porcentaje mucho más

pequeño (8,6%). En el estudio **COMS** el 55 % de los tumores eran posteriores al ecuador, el 34% estaban situados entre ecuador y ora serrata y el 11% en cuerpo ciliar.

La forma del tumor predominante es la nodular seguida de la forma de champiñón y finalmente la difusa acumulando un 76%, 22% y un 2% de los casos, respectivamente. Estos datos son muy similares a los del grupo **COMS** donde el 77% de los tumores tenían forma nodular. La localización no yuxtapapilar es la predominante frente a la que sí lo es con unas proporciones de un 86 % de la primera frente a un 14% de la segunda.

6.3. Tratamiento

En este estudio, la dosis en el ápex del tumor presenta un valor medio de 85 Gy (correspondiente al valor de prescripción) que resulta ser muy similar a los valores medios de otros autores. En la tabla 51 comparamos los tamaños tumorales y las dosis medias al ápex de los principales trabajos consultados.

Tabla 51: Dosis entregadas al tumor por otros autores en tratamientos de ¹²⁵I y ¹⁰⁶Ru.

Autor	Isot	N	Base (mm)	Altura (mm)	Dosis ápex (Gy)	Comentario
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	11,2 (4,3-21)	-	Media 104	Prescripción a 5 mm del tumor
Pogrzebielski [266]	¹²⁵ I	147	8,1 máx.	-	Media 100	Menor de 8 mm altura
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	16,5	10,7	Media 87	Grandes 64% CC
Aziz [267]	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	374	11,0	3,1	Mediana 85	Mayoría medianos
Gündüz [268]	¹⁰⁶ Ru	630	10	4	Media 91,2	Cercanos a mácula
Marconi [269]	¹⁰⁶ Ru	83	9,3	4,3	Media 100	
Verschuere [270]	¹⁰⁶ Ru	425	10,9 (4,8-15,9)	4,2 (1,2-9,3)	-	Prescritos a la esclera
Damato [271,272]	¹⁰⁶ Ru	458	10,6 (5-16,6)	3,2 (0,7-7)	Rango 80-100	
Presente trabajo	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	267	11,42 (2,7-11,4)	5,05 (2,5-5,5)	Media 85	

En cuanto a la dosis administrada a los órganos de riesgo conviene evaluarla de forma separada. La tabla 52 recoge los tres estudios más numerosos de pacientes que incluyen dosis en los órganos de riesgo y se comparan con los de este estudio. Dos de los trabajos escogidos son para tratamientos con ¹²⁵I y un tercero para tratamientos con ¹⁰⁶Ru.

En la serie de este estudio, a diferencia de las otras, existe un porcentaje importante de tumores de tamaño grande que hacen aumentar la dosis global recibida a todos los tejidos del globo ocular. Resulta destacable comprobar que las dosis medias al ápex y al cristalino son similares a las del resto de autores mientras que las dosis medias para los tejidos relativos al nervio óptico

y la mácula son considerablemente menores en nuestros tratamientos. Esto se debe fundamentalmente a la individualización de la dosimetría y al énfasis de la Unidad de Tumores Intraoculares en proteger los órganos de riesgo durante el tratamiento sin comprometer el volumen de tratamiento. Es conocido que dosis más altas en las estructuras del ojo pueden implicar incrementos en la morbilidad, agravar la pérdida de la agudeza visual final e incrementar del número de complicaciones [273].

Tabla 52: Dosis a los órganos de riesgo de los estudios con mayor número de pacientes.

Variable	Shields [274] N=1300	Melia [218] N=623	Gündüz [268] N=630	Presente trabajo N=267
Isotopo	¹²⁵ I	¹²⁵ I	¹⁰⁶ Ru	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru
Duración media (h)	120,6	141,2	120,0	123,7
Tasa de dosis media(cGy/h)	70,5	80,0	80,0	69,5
Dosis media ápex (Gy)	85,0	95,2	91,2	85,43
Dosis media NO (Gy)	52,1	70,6	59,0	34,95
Dosis media cristalino (Gy)	15,6	24,1	11,7	19,16
Dosis media en mácula (Gy)	79,0	86,9	122,1	51,6
Dosis media en esclera (Gy)	-	-	-	287,5

7. Control local de la enfermedad

En cualquier tratamiento conservador, el éxito en el control local debe de ser el factor más significativo a considerar. Además, el diagnóstico del melanoma y sus posibles consecuencias conlleva un elevado estrés para el paciente por lo que la preservación del órgano visual fruto de las terapias conservadoras añade un importante refuerzo psicológico positivo [275]. Más aún, el fallo en el mismo está asociado a un peor pronóstico de supervivencia [268,276] por lo que su logro y el entendimiento de su fracaso resultan fundamentales.

En el trabajo del **COMS** [134] se describió el fracaso en el control local como la progresión de la altura del tumor en un 25%, el aumento de alguno de sus márgenes o la presencia de extensión extraescleral. De forma similar a dicho estudio, en este trabajo se ha evaluado la respuesta al tratamiento tanto de forma clínica como ecográfica para determinar la existencia o no del fallo en el control local.

Los resultados de nuestro estudio se muestran excelentes en cuanto a control local a pesar de tener un número de tumores clasificados como grandes de un 7% -con su correspondiente peor pronóstico-. De nuestra cohorte de 267 pacientes el diagnóstico clínico de recidiva se ha documentado en 14 ocasiones lo que representa poco más del 5%. A pesar de los valores encontrados, las tasas de supervivencia para este observable no serán, en general, completamente comparables a otros estudios debido fundamentalmente a diferencias en la selección de pacientes, características tumorales, estadiaje y los distintos enfoques estadísticos realizados.

Es importante observar que las tasas para el fallo en el control local en los análisis de Kaplan-Meier permanecen casi constantes hasta los 10 años y están por debajo del 6%, en este punto se elevan de manera notable hasta llegar al 12 % a los 15 años. Ya hemos comentado que a partir de 10 años el número de pacientes en seguimiento decrece drásticamente con lo que los resultados estadísticos pueden variar si este mismo estudio se realiza más adelante con un seguimiento más elevado y un mayor número de pacientes que acceda a los tramos de seguimiento más prolongados de forma que hagan más fiables los resultados estadísticos.

Los valores encontrados son equivalentes a los recogidos por otros autores donde las tasas de control local se sitúan entre un 98% y un 85% de los pacientes con intervalos de tiempo variable entre 2 y 15 años. La tabla 53 muestra un resumen de estos resultados.

Tabla 53: Resultados de otros autores para el control local.

Series	Isot.	N	RL %	Tiempo evento	Seguimiento	Comentario
COMS [134]	¹²⁵ I	638	10	5 a	Máximo 12 a	
Jensen [265]	¹²⁵ I	165	8	5 a	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Pérez [277]	¹²⁵ I	190	9	5 a	Mínimo 6 m	Grupo 65 Gy
Correa [278]	¹²⁵ I	120	12 y 27	5 y 8 a	Medio 50,4 m	
Bosworth [279]	¹²⁵ I	58	12	Final	Rango 23-112 m Mediana 48,7 m	
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	2	Final	Medio 2,4 a Mínimo de 1 a	
Potter [276]	¹⁰⁶ Ru	93	15	Mediana 41 m	Medio 78 m	Yuxtapapilares
Damato [271]	¹⁰⁶ Ru	458	1, 2 y 3	2, 5 y 7 a	Medio 3,9 a	
Gündüz [268]	¹⁰⁶ Ru	630	9	5 a	Rango 16-224m Mediana 63 m	Cercanos a mácula
Bellerive [281]	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	375	5,6	Final	Rango 12-156 m Medio 47 m	Mayoría 5 primeros años
Shields [282]	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	354	9 y 13	5 y 10 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Presente trabajo	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	267	6 y 12	10 a y 15 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

RL: Recidiva Local.

Concretamente, para tumores de tamaño mediano, los estudios han notificado incidencias de recidiva tumoral local que van del 6% al 15% a los 5 años del tratamiento. De forma general numerosos trabajos coinciden en que el control local de la enfermedad se logra entre en un 90% y un 95% a los 5 años [134,283]. En este sentido nuestros resultados son compatibles con los del resto de autores ratificándose además que el hecho de que haber incluido en nuestra muestra melanomas de distintos tamaños no ha implicado un peor pronóstico que aquellos que han escogido cohortes homogéneas.

Las causas de los fallos en cuanto control local pueden ser variadas. Una de ellas, si no la principal, será la proporción de células no sensibles a la radiación presentes en el tumor. Bien sea por sus características genéticas o por su bajo índice mitótico. Este hecho ha sido postulado por autores como **Kaiserman** [284]. Existe otra posible causa que puede estar relacionado con los márgenes del tumor: la isodosis de referencia rodea la base tumoral con 2 mm de margen por lo que habitualmente empleamos unos tamaños de placa superiores al tamaño al mayor diámetro de la base, sin embargo, los patrones de crecimiento del tumor pueden ser desiguales. Esto puede conducir a una reducción en la cobertura del CTV si añadimos el hecho de que la placa puede tener un ligero movimiento de posicionamiento. Para este segundo factor, intentamos minimizar su impacto de dos maneras: en primer lugar, ampliando el margen de seguridad de posicionamiento del aplicador y, en segundo lugar, verificando la posición del

mismo por parte de un oftalmólogo de la UTI a lo largo de los días de hospitalización mediante imagen ecográfica. En este sentido **Chang** [285] en una revisión de 14 trabajos aporta una media de recidivas de 9,6 % donde destaca el papel de la imagen guiada por ultrasonidos de forma intraoperatoria por sus menores recidivas.

El análisis multivariable concluyó como variables significativas para el fallo en el control local el tamaño de la base, que presentaba un factor de riesgo por cada milímetro de $HR=1,27$ y la localización yuxtapapilar, que triplica el riesgo de fallo. Por lo tanto, no existe asociación directa entre el control local y las dosis físicas y/o biológicas que se administran específicamente al tumor para su destrucción según nuestro protocolo.

Una de las posibles causas para explicar este hecho puede ser que la dosis de prescripción es muy superior al valor umbral de destrucción del tumor. Parece razonable pensar que si nos encontráramos próximos a dicho umbral esta variable sí que se vería reflejada en los análisis estadísticos de modo que pequeñas variaciones en la dosis entregada al ápex podrían tener una repercusión estadísticamente significativa, pero esto no sucede. Reafirmando esta hipótesis nos encontramos algunas experiencias en la literatura acerca un desescalamiento de la dosis de prescripción. Autores como **Fontanesi** [286], **Saccon** [287] y **Pérez** [277] han publicado trabajos sugiriendo que una reducción de dosis puede mantener las mismas tasas de control local mejorando los efectos secundarios.

A continuación, vamos a hacer una revisión de algunos de los trabajos más relevantes en cuanto al control local y su dependencia con las variables pronóstico analizadas en cada caso:

El grupo **COMS**, en su *report n19*, analizan los resultados de control local y enucleación a 5 años [134] para un grupo grande de pacientes. Los factores predictores de un peor pronóstico para el control local en el análisis multivariable fueron la mayor edad de los pacientes, las mayores alturas apicales, la menor dosis al ápex, así como la proximidad del tumor a la zona avascular a la foveola. Además, encontró que la diabetes mellitus concomitante estaba asociada a control local favorable en el análisis univariable. Esta asociación parece ser incongruente, teniendo en cuenta que la diabetes mellitus es susceptible de producir vasculopatías que inhiben la reoxigenación. La falta de detalles sobre la gravedad y duración de la diabetes de los pacientes puede explicar parte de esta aparente incompatibilidad. Nuestro estudio recoge la localización yuxtapapilar como variable pronóstica que es compatible con la localización posterior y la cercanía a la fovea. El tamaño de la base no ha sido estadísticamente significativo en el estudio

COMS. Tampoco ha resultado estadísticamente significativo en nuestro trabajo la menor dosis al ápex del tumor.

Damato [271] en su serie de pacientes con ^{106}Ru encuentra que la recurrencia local del tumor se correlaciona positivamente con la dimensión del tamaño basal, hecho que efectivamente nosotros hemos encontrado.

Aziz [267] en su trabajo determina, mediante un estudio univariable, que la mayor edad, el uso de TTT y el mayor tamaño del diámetro de la base como elementos que aportaban un peor pronóstico en cuanto a control local. Únicamente esta última variable resulta compatible con nuestros resultados.

Quivey [288] en su análisis multivariable, muestra que existe correlación significativa entre el fracaso local y el diámetro máximo, la cercanía a la fovea, la dosis de radiación más baja y la menor altura tumoral. Llama la atención este último hecho. Una posible explicación es que la muestra de su estudio tenga una proporción importante de tumores de tipo infiltrativo que presentan peor pronóstico, el autor no hizo mención explícita de esto. En este caso al igual que en nuestro trabajo la dimensión del tumor sí que presenta significación estadística y la localización yuxtapapilar es compatible con la cercanía a la foveola.

Gündüz [268] en su estudio encontró que las variables que aportaban peor pronóstico con significación estadística fueron la distancia del margen del tumor, menor a 2 mm del nervio óptico, y la invasión retinal. El estudio fue realizado con melanomas de tamaño grande. En el presente trabajo hemos encontrado la primera de las asociaciones, la segunda, sin embargo, no ha sido aquí estudiada.

Potter [276] en su análisis multivariable concluyó que la mayor edad del paciente y la localización superior del tumor eran variables predictivas para la recurrencia local. Esta asociación no ha sido encontrada por nosotros.

En cuanto a la modalidad de tratamiento **Wilson** [289] en una publicación de una serie retrospectiva de 597 pacientes en la que se compara el tratamiento con placas de ^{125}I , de ^{106}Ru y protonterapia concluyó que existe un mayor riesgo de recurrencia local para los pacientes tratados con ^{106}Ru . Este hecho no ha sido observado en nuestra cohorte.

8. Conservación del ojo

A lo largo del tiempo de vida de esta Unidad especializada, aproximadamente el 70% de los pacientes han sido tratados con terapias conservadoras. La elección de la braquiterapia como tratamiento en el caso del melanoma de úvea posterior sigue fundamentalmente criterios clínicos [13,73], aunque, sobre todo en el caso de melanomas grandes, también tiene en cuenta la preferencia del paciente.

Es importante señalar que la retención ocular está ligada en gran medida al éxito en el control local, no obstante, este no es el único factor, ya que los efectos secundarios ulteriores al tratamiento pueden condicionar la posterior enucleación aún alcanzado el control local deseado [134,290]. El glaucoma, es una enfermedad relativamente frecuente en los ojos que posteriormente son enucleados como así se afirma en trabajos de **Jampool** [134] y **Fili** [290]. En nuestra cohorte la enucleación se dio en más de un tercio de los pacientes que desarrollaron glaucoma. El dolor ocular no controlado también puede constituir, por sí solo o acompañado de otra sintomatología, una causa de enucleación.

En nuestra cohorte de pacientes se han producido un total de 31 eventos de enucleación (11% del total de la cohorte) repartidos de la siguiente manera: 17 (6%) para efectos secundarios y 14 (5%) eventos motivados por una recidiva local. Con lo cual, la tendencia se ha invertido y son los efectos secundarios los que han condicionado en mayor número los casos de enucleación. Aunque ciertamente la proporción es muy similar.

Las tasas de conservación del globo ocular en nuestra cohorte de pacientes son muy elevadas y únicamente fueron enucleados el 13% de los pacientes a los 5 años, este valor se duplica cuando analizamos este suceso a 15 años del tratamiento. Concluimos, por tanto, que la enucleación no es un evento característico de los primeros años y puede darse en cualquier momento posterior al tratamiento. El estudio **COMS** en su *report 19* [134] proporciona unos resultados de enucleaciones de un 12,5% a los 5 años. El 43% de las mismas por efectos secundarios y el 57% por fallo en el control local. Lo que muestra unas cifras muy similares a las nuestras.

A continuación, en la tabla 54 se recogen algunos de los resultados más concluyentes en cuanto al observable de enucleación. Como se puede comprobar los valores típicos de conservación a los 5 años están comprendidos entre un 85% y un 90% en la mayoría de los casos. Las tasas de enucleación son similares para tratamientos de ^{106}Ru y ^{125}I (e incluso con aquellos tumores tratados con iridio). Llama la atención el 3% a los 5 años de pacientes enucleados por **Berry** [283] empleando aplicadores Eye Physics o el 6% también a los 5 años de **Jensen** [265].

Podemos afirmar, en este sentido, que el número de enucleaciones de nuestra cohorte es comparable al documentado en otras series de pacientes similares.

Tabla 54: Principales resultados de enucleación recogidos por diversos autores.

Series	Isot.	N	Enucleación %	Tiempo evento	Seguimiento	Comentario
COMS [134]	¹²⁵ I	638	12,5	5 a	Máximo 12 a	
Petrovich [291]	¹²⁵ I	85	15	37 m	Rango 6-96 m Medio 37m	Dosis media de 102 Gy
Correa [278]	¹²⁵ I	120	10	8,4 a	Medio 50,4 m	
Berry [283]	¹²⁵ I	82	3	5 a	Rango 1-171 m Medio 46,8 m	Aplicadores <i>Eye Physics</i>
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	6,8	Final	Medio 2,4 a	
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	6	5 a	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Gündüz [268]	¹⁰⁶ Ru	630	11	5 a	Mediana 63 m Rango 16-224m	Cercanos a mácula
Damato [271]	¹⁰⁶ Ru	458	1%	Final	Rango 0-9.7 a Medio 3,9 a	
Fili [290]	¹⁰⁶ Ru	962	20 y 28	5 y 10 a	Máximo 24 a	
Marconi [269]	¹⁰⁶ Ru	83	15,9	5 a	Medio 39 m Rango 6-89m	
Shields [282]	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	354	24 y 34	5 a y 10 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Bergman [292]	¹⁰⁶ Ru	579	17	5 a	Mínimo 6 m	
Krohn [293]	¹²⁵ I	56	12,5	5 a	Máx. 13 a Mediana 36 m	BT Vs enucleación
Presente trabajo	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	267	13,26	5 y 10 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

Para el evento de enucleación encontramos que el mayor diámetro de la base, la forma de champiñón, la localización en CC y la mayor dosis física a la foveola fueron las variables estadísticamente significativas que la favorecen. Esta última es la única que tiene relación con las características del tratamiento. Recordemos que la forma de champiñón está relacionada con tumores que han traspasado la membrana de Bruch, por tanto, es lógico pensar que, con anterioridad al tratamiento, se han producido severos cambios en las estructuras del ojo por lo que la tolerancia del tratamiento será potencialmente más baja. El diámetro de la base tiene gran importancia en nuestro análisis de forma que aumentos de 1mm en la misma aumentan las probabilidades de enucleación en más de un 20% (HR 1,21). En el escaso margen donde nos movemos es un factor importante a considerar. La localización en el CC está asociada a un peor pronóstico. Recordemos que una de las causas más probables para la enucleación es la aparición de glaucoma y, al parecer, esta localización es susceptible de favorecerlo por encontrarse más próxima al iris.

La mayor dosis en la foveola también está asociada a un peor pronóstico. Este suceso, unido al análisis de la diferencia de las curvas de supervivencia mediante el método de Log-rank, que no

aporta un resultado estadísticamente significativo, no ha podido ser explicado pero algunos autores también han encontrado este resultado. A continuación, detallamos algunos de ellos:

El estudio **COMS** [134] encontró que presentaban peor pronóstico para la conservación del órgano visual aquellos pacientes de edad más avanzada, mayor anchura de base y con mayor proximidad del tumor a la fovea. Exceptuando la primera de ellas, los dos restantes son compatibles con los resultados aquí hallados.

Pérez [277] en una serie de 190 pacientes encontró unas tasas de enucleación más altas a medida que aumentaba la dosis en el ápex del tumor. Esta asociación no ha sido encontrada en nuestro trabajo posiblemente debida a que la variabilidad de dosis en el ápex tumor que, en nuestro estudio, es mucho más reducida que en el citado trabajo.

Saconn [287] en su estudio con diferentes tasas de dosis no encuentra esta variable como factor pronóstico para la enucleación, **Fili** [290] en su serie con ^{106}Ru observó que para los tumores tratados con tasas de dosis más altas las enucleaciones aumentaban. En el presente trabajo no hemos observado este hecho si asumimos que una mayor tasa de dosis está relacionada con una mayor dosis biológica.

9. Regresión de la agudeza visual

En oftalmología, la medida más habitual de la correcta función visual es la agudeza visual. De su determinación podemos saber en qué estado se encuentran la integridad de los sistemas ópticos que conforman la luz (humores y cristalino) y de los mecanismos y tejidos neurológicos implicados en la función visual (mácula, retina y nervio óptico) [294].

Aunque la preservación del órgano se logra con la mayoría de los pacientes un número elevado de ellos experimenta una disminución severa en la agudeza visual secundaria al tratamiento [218]. No se debe perder la perspectiva de que la pérdida de la visión puede tener muchas causas, incluyendo las no referentes a la radiación. Enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad o la catarata senil son más probables en pacientes de avanzada edad [295].

En cuanto a las causas que propiamente se deben al tratamiento existen muchos factores que contribuyen al deterioro de la visión, las principales son: la hemorragia del vítreo, la catarata radioinducida, la retinopatía, la maculopatía y la neuropatía óptica asociadas a la radiación, solas o en combinación [157,183,286,296,297].

Nuestra muestra base de pacientes tiene una edad media próxima a los 60 años. Se debe entender entonces que alguno de los resultados obtenidos en este apartado puede estar sobrestimado al no poder separar aquellos efectos producidos propiamente por la edad de los ocasionados por la radiación. Para intentar solventar este hecho, en todo momento se ha forzado a la variable edad a que aparezca en las regresiones de riesgo proporcionales de los estudios multivariantes. Práctica que suele ser habitual en este tipo de estudio estadísticos [257].

Parece claro que los ojos con peor AV resultante después del tratamiento serán aquellos con mayor edad, mala visión antes del tratamiento, tumores de gran tamaño y/o cercanos a estructuras críticas -como el nervio óptico o la mácula- y con desprendimiento de retina previo. Algunos autores recogen que el hecho de ser diabético e hipertenso pueda ser causa de pérdida de AV debido a la posibilidad de que los trastornos vasculares sistémicos puedan potenciar los daños ocasionados por la radiación [168,298].

Resulta complicada la comparación con otros trabajos, no sólo por la disparidad en las muestras de pacientes, tiempos de seguimiento e isótopos de tratamiento, sino por la variabilidad en la forma de expresar la agudeza visual de los pacientes. La expresión de la AV se puede evaluar según distintos métodos y no hay estándares específicos relacionados con el tipo de uso para el que se diseña la prueba [299]. Esto subraya las dificultades para comparar estudios de diferentes

poblaciones en distintas instituciones. Sólo un ejemplo, en Europa, en general, se emplea el método decimal y en los países anglosajones se utiliza habitualmente la notación de Snellen modificada para dejar el numerador en un valor estándar. Los valores típicos son 6 para el Reino Unido ó 20 en el caso de los Estados Unidos. De esta manera, intentar establecer una comparación estricta resulta prácticamente inabordable.

En cualquier caso, las escalas lineales no son empleadas para registros clínicos, pero sí son necesarias para los análisis estadísticos aquí efectuados. Recordemos que las linealizaciones de la escala convierten la progresión logarítmica de la AV en una lineal empleando la ley de Weber-Fechner [234]. El ajuste a una función matemática resulta importante, en especial cuando el coeficiente de la regresión encontrado es próximo a 1 como es nuestro caso, porque vamos a tener una información bastante acertada de cómo va a ser la evolución del paciente en este importante parámetro.

Nuestro estudio realizado mediante la técnica de las medias móviles concluye que los pacientes, en promedio, pierden agudeza visual a medida que pasa el tiempo desde el tratamiento reafirmando multitud de estudios previos [218,265,300–302]. El ajuste realizado a 5 años, que presenta un buen coeficiente de correlación, estima que el tiempo para reducir un 25% la VAS es de 12 meses y para reducir el 50% es de 54 meses. Confirmando de este modo lo que se venía evidenciando en las sucesivas consultas de revisión y es que, en promedio, los pacientes experimentan una disminución importante de agudeza visual en un tiempo no excesivamente alto.

Recordemos que perder el 50% en escala lineal equivale en un paciente con agudeza visual normal (VAS=100) a entrar en el límite de ceguera legal (VAS=50), por supuesto, este hecho es sólo es un promedio de todos los pacientes de la muestra.

La pérdida tan marcada en la AV deducida de las gráficas de regresión anteriores se confirma cuando realizamos los estudios de supervivencia donde comprobamos que, a los 10 años, aproximadamente sólo un cuarto de los pacientes conserva la visión en el órgano afecto. En pacientes con buena AV inicial el tiempo que permanecen con valores de VAS>50 es mayor en promedio que aquellos pacientes con una AV inicial más baja.

En concordancia con otros estudios que pretenden explicar el mantenimiento y la progresión de la función visual [268] los pacientes con VAS ≤ 50 en la exploración realizada antes de la braquiterapia no fueron incluidos en el análisis. Somos conscientes de que esto representa un sesgo importante en el estudio ya que algunos de estos pacientes, como consecuencia del

tratamiento, ganan AV mejorando la marca de la exploración inicial. Otro sesgo importante sucede cuando la pérdida de la AV después del tratamiento resulta ser por una catarata. La intervención puede ayudar al paciente a recuperar una parte importante de la AV perdida, lamentablemente en el tipo de análisis de supervivencia aquí empleado, una vez que se ha producido el evento a estudiar, el sujeto sale del estudio y no puede volver a formar parte del análisis.

Los datos demográficos de los pacientes y las características oftalmológicas y tumorales están en consonancia con los de los pacientes que fueron incluidos en los estudios COMS. No obstante, la comparación directa entre los resultados y otros estudios publicados puede ser problemática debido a las diferencias en la definición de la AV que en la mayoría de los casos están recogidos en escalas no lineales. **Caminal** [280] evalúa que 13,5% de los pacientes presenta baja visión en el momento del diagnóstico, cifras muy similares a las nuestras.

Bajo nuestro criterio, son muy pocas las referencias que reflejan la evolución visual de los pacientes con el detalle aquí presentado. A continuación, se muestra en la tabla 55 los principales estudios en cuanto a la preservación de la AV en los pacientes.

Las variables que han resultados significativas para el observable de $VAS \leq 50$ son la altura del tumor, el tamaño de la placa, la localización yuxtapapilar y la dosis física en la foveola.

Las dos primeras están vinculadas al tamaño tumoral. Cuanto mayor sea el mismo más probable es que los cambios producidos en las estructuras oculares sean más graves por lo que su capacidad de recuperación será menor. Además, la cantidad de radiación recibida de forma global será mayor por lo que la AV se verá potencialmente perjudicada. La localización yuxtapapilar está unida en gran medida a los casos de invasión al nervio óptico y por tanto está inexorablemente asociada a una mayor dosis en el mismo, la foveola por cercanía también recibirá en promedio más dosis y como consecuencia de ello la pérdida de visión será más pronunciada. Llama especialmente la atención los análisis de las curvas de supervivencia separadas por medianas de las variables con significación estadística en el estudio multivariable para el parámetro de la dosis en la foveola. De la muestra de pacientes con dosis superiores a la foveola de 32 Gy el 93% presenta una agudeza visual por debajo de 0,1 en escala decimal al finalizar el estudio.

Tabla 55: Preservación de la agudeza visual según distintos estudios.

Series	Isot.	N	Pérdida de AV %*	Tiempo de evento	Seguimiento	Comentario
COMS [218]	¹²⁵ I	638	43	3 a	Rango 1-3 a	
Quivey [172]	¹²⁵ I	235	58	Final	Media 35 m	
Wegner [300]	¹²⁵ I	88	36	Final	Medio 48,9m Máx. 256 m	Visión útil clínica
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	56	Final	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Fontanesi [286]	¹²⁵ I	144	41	90 m	Rango 25-90 m Medio 46 m	
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	54	Final	2,4 a	
Krohn [293]	¹²⁵ I	52	44	13 a	Máx. 13 a Mediana 36 m	Menor a 2 líneas Snellen. Mayor los primeros 3 a.
Stack [243]	¹²⁵ I	84	26	Final	Medio 35m Rango 4-86 m	Caída ≥2 líneas Snellen
Jones [303]	¹²⁵ I	43	58	Final	Medio 36 m	
Mameghan [304]	¹²⁵ I	53	60	3,3 a	Máx. 3,3 a Medio 1,3 a	
Bosworth [279]	¹²⁵ I	58	62	Final	Medio 48,7 m	
Garretson [305]	¹²⁵ I	26	54	6 a	Mínimo 2 a Medio 45 m	
Packer [168]	¹²⁵ I	64	45	-	Medio 64,9 m	
Shields [282]	¹⁰⁶ Ru, ¹²⁵ I	354	57 y 89	5 y 10 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm Caída ≥5 líneas Snellen
Khan [301]	¹⁰⁶ Ru, ¹²⁵ I	189	75	3 a	-	VA ≤0.1
Marconi [269]	¹⁰⁶ Ru	83	44	Final estudio	Medio 39 m Rango 6-89m	
Damato [302]	¹⁰⁶ Ru	458	20, 33, 45	2, 5, 9 a	Medio 3,9 a	
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru, ¹²⁵ I	267	41, 55, 72	3, 5, 10 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

*Según el criterio de cada trabajo

Los análisis de variables pronóstico para la preservación de la agudeza visual no abundan demasiado en la literatura especializada. Los estudios consultados que han establecido un análisis de las posibles variables pronóstico en la pérdida de la AV se describen a continuación:

COMS [218] concluye que la mayor altura apical del tumor (>4,5 mm) y la menor distancia entre el tumor y la zona avascular de la fovea (FAZ) están ligadas a la pérdida de la AV. Compatible con nuestro resultado pues la localización posterior cerca de la fovea resultó significativa en nuestro estudio.

Khan [301] en su estudio multivariable obtuvo como factores desfavorables la mayor edad, el aumento en altura del tumor y una dosis total mayor a la fovea como elemento de riesgo. De nuevo compatible con dos de las variables pronóstico que en este trabajo han resultado estadísticamente significativas.

Wagner [300] en un estudio multivariable encontró que la preservación de la agudeza visual era dependiente del tamaño tumoral, de la dosis en la mácula, en el nervio óptico, en la esclera y de la dosis a 5 mm del tumor, aunque ninguno de ellos con una significación estadística por debajo de $p=0,1$. Las dos primeras de estas variables son compatibles con los resultados aquí encontrados. Para las otras variables, sin embargo, no hemos encontrado la misma asociación estadística.

Puusaari [208] predice como factores desfavorables para la pérdida de la AV la mayor dosis en la mácula que coincide con una de las variables pronóstico aquí encontradas.

Aziz [267] en su trabajo con pacientes tratados con ^{125}I y ^{106}Ru obtiene como factores desfavorables el mayor diámetro de la base, la mayor dosis en la fovea, la menor edad, la mayor dosis en el nervio óptico y la peor agudeza visual inicial. Las dos primeras coinciden con las encontradas en el presente trabajo, las restantes no han sido estadísticamente significativas en el presente trabajo.

Shields [282], en cuya serie había pacientes tratados con ^{125}I y ^{106}Ru , encontró una disminución de la agudeza visual que se relacionó con la mayor edad y la proximidad al nervio óptico del tumor (<2 mm) y la invasión retiniana por el melanoma previa al tratamiento. La única variable estadísticamente significativa que coincide en nuestro trabajo es la localización yuxtapapilar compatible con la menor distancia al nervio óptico.

Naseripour [306] en su estudio con pacientes de ^{106}Ru encontró relevante la forma del tumor, la forma de la placa y la distancia al nervio óptico sin embargo, el autor no realizó un estudio de las dosis a los órganos de riesgo. El único que es común a los resultados del presente trabajo es la menor distancia al nervio óptico compatible con la localización yuxtapapilar.

Jensen [265] estableció que tasas de dosis entre 90 y 100cGy/h estaban asociadas con un mayor número de complicaciones (pero el control sistémico era mejor). La proximidad a la mácula y al nervio óptico estaba asociada a una pérdida de la agudeza visual. En nuestro trabajo efectivamente se ha encontrado la localización yuxtapapilar como variable estadísticamente significativa. La proximidad a la mácula será compatible con una mayor dosis a la misma.

Lumbroso-Le Rouic [298] encontró como factores desfavorables el mayor tamaño tumoral, la forma de champiñón, la proximidad a la mácula, la diabetes mellitus y el desprendimiento macular seroso. Para las tres primeras hemos encontrado la misma asociación estadística. Las restantes variables no han sido analizadas al no estar documentadas en nuestra base de datos.

Jones [303] presenta como valores de peor pronóstico la mayor dosis a la mácula y al nervio óptico. Además, tasas de dosis por encima de 111 cGy/h estaban relacionadas con un 50% del riesgo de empeoramiento de la agudeza visual. La tasa de dosis no ha sido analizada en este trabajo.

Quivey [172] relaciona el peor pronóstico con el mayor tamaño tumoral y la distancia menor a 3 mm al nervio óptico o la fovea sin analizar las dosis individuales a los órganos de riesgo. La localización yuxtapapilar sí que ha sido significativa en nuestro análisis. Además, podemos interpretar que una mayor proximidad a la fovea implica necesariamente una mayor dosis de forma general por lo cual resulta compatible con nuestros resultados.

Bosworth [279] encontró que, en tumores de tamaño mediano y grande, las lesiones cercanas a la mácula presentaban peor pronóstico. Todas las variables significativas coinciden con las aquí encontradas.

Garretson [305] relaciona el peor pronóstico con la situación cercana al nervio óptico, a la fovea o a ambas. De nuevo compatible con nuestros resultados.

Packer [168] relaciona un peor pronóstico con la diabetes y con el mayor diámetro de la base del tumor. La variable diabetes no se encuentra recogida en nuestra base de datos por lo que no puede ser evaluada, sin embargo, la segunda variable pronóstico es compatible con nuestros resultados.

10. Control sistémico/supervivencia

A pesar del desarrollo de terapias locales efectivas, las tasas de supervivencia a 5 años (~80%) no han cambiado en las últimas tres décadas [3]. Recordemos que, una vez diagnosticada la enfermedad metastásica, aproximadamente el 80% de los pacientes fallece al cabo de 1 año y el 92% a los 2 años [6,7]. Este es el motivo por el que los observables de diseminación a distancia y fallecimiento por melanoma están íntimamente ligados siendo en la mayoría de los casos dos eventos consecutivos próximos en el tiempo.

La identificación temprana de pacientes, después del tratamiento de la enfermedad primaria, que están en alto riesgo de metástasis puede ser de valor y podría permitir una gestión personalizada de los mismos. Múltiples estudios, entre los que se incluyen los llevados a cabo por el grupo **COMS** y otros autores han encontrado expresamente que el tamaño tumoral es el factor pronóstico más importante con influencia en la mortalidad [58–60,86].

10.1. Metástasis

El número de eventos afirmativos para metástasis para nuestra muestra ha sido de 24. El tiempo medio de supervivencia libre del evento fue de 195 meses.

Varios trabajos han aportado su experiencia en el estudio del desarrollo de metástasis y sus resultados están recogidos en la tabla 56. Como puede comprobarse los valores de supervivencia libre de metástasis de nuestra cohorte son muy similares a los obtenidos por otros autores. Llama la atención los valores de **Shields** [282] en su estudio para melanomas grandes, con una incidencia del 30 % a los 5 años, que resulta indicativo, de nuevo, de que el tamaño tumoral está íntimamente relacionado con el control sistémico.

Podría pensarse que los melanomas uveales que se presentan en una localización más anterior presentan mayor riesgo de alcanzar la conjuntiva y extenderse a los ganglios linfáticos regionales. No hemos encontrado esta asociación. Únicamente ha aparecido como variable predictora del evento afirmativo de metástasis el mayor tamaño de la base.

Tabla 56: Comparación con otros autores para el observable de metástasis

Series	Isot.	N	Metástasis %	Tiempo evento	Seguimiento	Comentario
COMS [83]	¹²⁵ I	1317	10	5 a	Al menos 5 a	
Pérez [277]	¹²⁵ I	190	10	5 a	Al menos 6 m	65Gy para algunos
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	15,5	Final	Medio de 2,4 a	
Petrovich [291]	¹²⁵ I	85	12 y 16	5 a y 8 a	Rango 6-96 m Medio 37m	
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	10 y 27	5 y 10 a	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Krohn [293]	¹²⁵ I	56	13,4 y 23,8	5 y 10 a	Máx. 13 a Mediana 36 m	
Quivey [288]	¹²⁵ I	239	12	5 a	Medio 35 m	
Shields [282]	¹²⁵ I ¹⁰⁶ Ru	354	30 y 55	5 y 10 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Berry [283]	¹⁰⁶ Ru	82	11	5 a	Rango 1-171 m Medio 46.8 m	Aplicadores <i>Eye Physics</i>
Gündüz [268]	¹⁰⁶ Ru	630	12 22	5 y 10 a	Mediano 63 m 16m-224m	Cercanos a mácula
Verschuereen [270]	¹⁰⁶ Ru	425	20 y 32	5 y 10 a	Rango 6-125 m Medio 50 m	
Potter [276]	¹⁰⁶ Ru	93	12	Final	Medio 78 m	Yuxtapapilares
Kleineidam [307]	¹⁰⁶ Ru	184	5 y 11	5 a y 10 a	Máximo 10 a	
Mossbock [308]	¹⁰⁶ Ru	45	13	5 a	Rango 16-114 m	
Presente trabajo	¹²⁵ I, ¹⁰⁶ Ru	267	7 y 16	5 y 10 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

En cuanto a los trabajos realizados por otros autores, los estudios multivariados efectuados han aportado las siguientes evidencias:

Jensen [265] encontró que dosis superiores al ápex del tumor se asociaron con tasas reducidas de metástasis a distancia pero también empeoraba la función ocular. En nuestro estudio no hemos encontrado directamente tales asociaciones.

Gündüz [268] en su estudio multivariable obtuvo los siguientes resultados: una altura del tumor superior a 4 mm y un tamaño basal superior a 10 mm eran los factores que hacían presentar un peor pronóstico. Al igual que nosotros el tamaño de la base sí que presenta asociación estadística.

En el trabajo de **Potter** [276] los factores predictivos para la metástasis a distancia fueron un tumor con un diámetro basal superior a 6,0 mm, la ubicación superior del tumor y el fallo en el control local. Únicamente la primera de ellas ha resultado estadísticamente significativa en nuestro estudio.

En el estudio de **Petrovich** [291] el análisis multivariable relacionó un mayor riesgo de enfermedad metastásica con el mayor tamaño de la base al igual que nosotros.

Para **Verschueren** [270] y **Kleineidam** [307] el tamaño de la base es el único factor que se encuentra en el modelo multivariable perfectamente compatible con nuestro estudio. Además, observa un posible efecto protector al tratar con menor tasa de dosis.

Kaiserman [284] en su serie de pacientes tratados con ^{106}Ru encontró que aquellos tumores que tenían un decrecimiento más rápido hasta su estabilización eran más susceptibles de metastatizar. Esta variable no ha sido analizada en nuestro estudio.

Mossbock [308] encuentra una diferencia significativa entre los grupos tratados con ^{106}Ru con una tasa de dosis mayor 4 Gy/h. Estos son valores muy altos comparados con los de nuestro estudio, pues representa en torno a 5 veces la tasa media de nuestros tratamientos. En el citado trabajo la mayor tasa de dosis actuaría como factor protector.

Shields [282] en su trabajo para melanomas grandes encuentra como factores que favorecen la aparición de metástasis la localización en el meridiano inferior temporal, la extensión anterior del tumor, el margen posterior < 2 mm y la base del tumor cercana al nervio óptico. Sólo esta última ha sido estadísticamente significativa en nuestro trabajo.

Finalmente, **Quivey** [288] en su análisis multivariable obtiene que la incidencia de metástasis a distancia muestra correlación significativa con diámetro máximo tumoral al igual que nosotros.

10.2. Supervivencia

En cuanto a la supervivencia específica las tasas se encuentran entre un 90% y un 95% a los 5 años y disminuye a los 10 años como consecuencia de las metástasis tardías [83,265]. Los melanomas uveales con afectación del cuerpo ciliar típicamente resultan ser de mayor tamaño con un nucléolo más grande y compuestos por células epitelioides o de tipo mixto, factores todos ellos que se asocian con una mayor mortalidad [22,23,88,90].

En este trabajo no se ha hecho un estudio de la supervivencia después del diagnóstico de la enfermedad metastásica. No obstante, en el estudio de **Rietschel** [85] se encontró que la edad (menor de 60 años), el sexo femenino, la primera metástasis en pulmón o tejido blando, un intervalo más largo de tiempo desde el diagnóstico inicial para el desarrollo de enfermedad metastásica y haber sido sometido a cirugía o quimioterapia intrahepática estaban correlacionados con una supervivencia más prolongada.

Actualmente no disponemos de datos de supervivencia de pacientes españoles diagnosticados de melanoma uveal. Huelga decir que en caso concreto de melanomas de úvea posterior como

en el que se centra nuestro estudio, tampoco. A pesar de esto, existen series publicadas referentes al estudio de la supervivencia en tratamientos de braquiterapia con isótopos de ^{125}I y ^{106}Ru aunque cabe destacar que son poblaciones muy diferentes a las nuestras por motivos raciales, de pigmentación y de latitud geográfica.

En los resultados de este estudio, podemos comprobar que a, medida que pasa el tiempo, la supervivencia global se separa marcadamente de la específica. Puesto que los pacientes diagnosticados de melanoma de úvea presentan una media de edad en torno a los 60 años, es razonable pensar que los fallecimientos por causas ajenas al melanoma en pacientes de avanzada edad serán numerosos produciendo una diferencia significativa en las gráficas de supervivencia.

Dada la desigual proporción de pacientes en distintos estadíos que se recogen en los estudios ortodoxamente sólo serán comparables aquellos realizados con una mayoría de tumores de tamaño mediano. En este sentido nuestro estudio encaja a la perfección con el estudio hecho por el **COMS** [78] donde se aporta unos valores de supervivencia global 90% y 82% a 5 y 10 años, respectivamente.

En nuestro caso sólo un 1% de los melanomas era pequeño, grande un 7% y el tamaño mediano representa más de un 92% de los casos. Esto debe de ser tenido en cuenta cuando se compare con otras muestras. En la tabla 57 se recogen los valores de la supervivencia global, media y específica de series de pacientes tratados con braquiterapia episcleral.

Tabla 57: Supervivencias. Comparación con otros autores

Series	Isot.	N	SG %	SLE %	Tiempo evento	Seguimiento	Comentario
COMS [78]	^{125}I	657	81	96,6	12 a		
Jensen [265]	^{125}I	156	80	91	Final	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Correa [278]	^{125}I	120	83,9 y 73,3	85,7	5 y 8 a	Medio 50,4 m	
Petrovich [291]	^{125}I	85	88	N/A	37 m	Rango 6-96 m Medio 37m	
Pérez [277]	^{125}I	190	84	N/A	5 a	> 6 m	65Gy
Jensen [265]	^{125}I	165	91 y 79	N/A	5 y 10 a		
Gündüz [268]	^{106}Ru	630	N/A	88	5,2 a	Rango 16-224m Mediano 63 m	Cercanos a mácula
Heindl [309]	^{106}Ru	100	N/A	91	N/A	-	Prescripción 100Gy
Presente trabajo	^{106}Ru ^{125}I	267	94, 93 y 78	96, 95 y 90	3 a 5 a y 10 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre específica

Los resultados son bastante homogéneos y sus valores oscilan entre el 86% y un 91% a los 5 años a pesar de la disparidad en la metodológica, tamaño de las muestras y tiempos de

seguimiento. Concluimos que los datos de supervivencia específica obtenidos en este trabajo muestran cifras similares a los publicados en otras poblaciones tratadas mediante braquiterapia.

Las variables relevantes en la regresión de Cox multivariable incluyendo la edad para el evento estudiado ha sido únicamente el tamaño de la base. Puede establecerse de nuestro trabajo que por cada milímetro que la base aumente las posibilidades de supervivencia disminuye un 30%. Esto es compatible, con que, en el análisis multivariable, el observable de metástasis también depende del tamaño de la base.

En cuanto a los estudios realizados por otros autores para la supervivencia tenemos:

En el *report 18* del grupo **COMS** [78] se estableció que los pacientes con diámetros basales no mayores de 11 mm, independientemente de la edad, eran los que mejor supervivencia tenían. Estos resultados coinciden con los nuestros.

Petrovich [291] y **Shields** [263] en sus análisis relacionaron la disminución en la supervivencia con el mayor tamaño tumoral al igual que nosotros.

McLean [101] realizó un estudio Cox univariable y encontró asociación significativa entre la afectación del cuerpo ciliar y la mortalidad. Al utilizar un modelo multivariable comprobó que la afectación del cuerpo ciliar ya no era una variable estadísticamente significativa. En el presente trabajo no hemos encontrado tales asociaciones.

El estudio multivariable aparentemente arroja resultados sólidos compatibles con el resto de estudios, sin embargo, como ya hemos argumentado, con 14 eventos afirmativos la tasa de incidencia es menor de un 5%. Con esta incidencia tan baja no debe de perderse la perspectiva de que su fiabilidad puede ser, cuanto menos, cuestionable.

11.Efectos secundarios muy frecuentes

Los melanomas de úvea posterior son relativamente radioresistentes por lo que las dosis necesarias para erradicar estos tumores están asociadas con un riesgo sustancial de daño por radiación a las estructuras anexas del globo ocular, principalmente el cristalino, la retina, la foveola y el nervio óptico [157,183,286,296,297,310,311].

La porción del volumen dentro del globo ocular sobre la que crece y apoya el tumor se encuentra inevitablemente dentro del 100% de la isodosis de prescripción, por lo que esta porción de área subyacente -retina y esclera- generalmente sufren una atrofia total debida a la radiación. Estos efectos son particularmente importantes en tumores que involucren situaciones cercanas a la mácula y/o el nervio óptico. Además, el tejido tumoral necrótico después de la braquiterapia resulta ser un irritante poderoso que se une a los daños ocasionados por la propia radiación y a la delicadeza de las estructuras oculares. Todo esto tiene como consecuencia que pequeñas áreas necróticas puedan provocar reacciones inflamatorias importantes en determinadas situaciones.

Por tanto, si bien es cierto que hay complicaciones que son atribuibles a la radiación otras estarán condicionadas por la localización geográfica del tumor, la morfología del mismo y el grado de progresión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Es por esto que nuestro análisis estadístico no obvia ninguna de las variables recogidas de la cohorte de pacientes pues todas en su conjunto son susceptibles de proporcionar información relevante.

La clasificación para cada efecto secundario en cuanto al número de casos afirmativos se ha establecido según la escala de CIOMS [250,251] con la consideración de que esta escala originalmente resulta aplicada a complicaciones debidas a medicamentos. Esto se ha hecho así debido a que no existe ninguna escala de clasificación atribuible a efectos secundarios posteriores a los tratamientos con braquiterapia y/o radioterapia.

Los efectos secundarios muy frecuentes ordenados por número de apariciones han sido: la retinopatía por radiación, las cataratas radioinducidas, el desprendimiento de retina, la neuropatía óptica, la hemorragia vítrea y el glaucoma neovascular. En todos ellos la proporción de eventos afirmativos en nuestra cohorte de pacientes supera el 10%.

11.1. Retinopatía

Es conocido que la radiación puede producir varios efectos directos e indirectos en la retina, así como en su vasculatura, con lo que se puede ocasionar una pérdida sustancial de la agudeza visual. Los cambios más habituales que se perciben en la retinopatía son hemorragias,

microaneurismas, telangiectasias, neovascularización, exudados duros y/o algodinosos y edema macular [236–239]. **Archer** [184] atribuyó el proceso de retinopatía a la sensibilidad diferencial entre células endoteliales de la retina y pericitos. También argumentó que dicha sensibilidad puede estar relacionada con la exposición directa a un ambiente de altas concentraciones de hierro y oxígeno de la sangre lo que genera radicales libres y por tanto daños celulares. Por su parte, **Gragoudas** [239] sugiere que los pacientes con diabetes parecen estar en mayor riesgo, posiblemente debido a una circulación vascular de la retina comprometida por la enfermedad. Puesto que nuestra base de datos no incluye el registro de la posible enfermedad diabética del paciente este hecho no ha podido ser comprobado.

En la cohorte estudiada la retinopatía se dio en un total de 126 pacientes. Aproximadamente el 40% de los pacientes la presenta a los 3 años y continúa aumentando progresivamente llegando hasta el 75% a los 15 años de seguimiento. La primera conclusión que extraemos es que la retinopatía por radiación no se detiene con el paso del tiempo, aunque se produce en una proporción importante durante los primeros 3 años posteriores al tratamiento.

La incidencia de la retinopatía por radiación varía ampliamente según los autores y presenta como característica principal que se trata de una vasculopatía de lenta evolución con una manifestación recogida en grados variables. La ambigüedad en cuanto a su definición puede ocasionar falta de precisión a la hora de fijar el diagnóstico y registrarlo como tal. En la tabla 58 se recogen los principales resultados para múltiples isótopos, localizaciones y tamaños.

La regresión de riesgos proporcionales en el modelo multivariable encuentra la mayor edad y la localización más anterior del tumor como factores protectores. Concretamente la localización del borde anterior en el CC presenta 3 veces menos de riesgo que si este está situado en los segmentos más posteriores del ojo. Como factores desfavorables encontramos la mayor altura del tumor y la mayor dosis en la foveola. Por supuesto, una localización más anterior, alejada de la fovea, es compatible con una menor dosis en la misma.

Entre los autores que han realizado estudios similares a los nuestros tenemos:

Stack [243] encontró un mayor riesgo de maculopatía/retinopatía de radiación cuando la dosis a la mácula superaron 90 Gy con un incremento en el riesgo importante (HR=1,63). Una distancia menor a la fovea y el sexo masculino también se asoció con una disminución de tiempo de aparición. Además, las dosis de radiación más alta y los tumores con un espesor mayor de 4mm aumentaron los riesgos de padecer maculopatía por radiación lo que resulta compatible con nuestros resultados.

Jensen [265] encontró una relación entre el evento y la edad siendo los menores de 60 años más propensos a padecerla. En este trabajo se ha reencontrado este resultado.

Potter [276] encontró como factores predisponentes de esta toxicidad la diabetes y la mayor edad. En el presente trabajo no hemos encontrado esta asociación.

Tabla 58: Análisis de otros autores de la retinopatía por radiación.

Series	Isot.	N	ROR %	Tiempo evento	Seguimiento	Comentario
Pogrzebielski [266]	¹²⁵ I	147	52	1a	Rango 1-12 m	
Tann [312]	¹²⁵ I	48	25	2 a	Medio 21,6 m	Aplicadores <i>Eye Physics</i>
Stack [243]	¹²⁵ I	96	23	7 a	Rango 4-86 m Medio 35 m	
Krema [313]	¹²⁵ I	300	30	2 a	Rango 18-192 m Medio 48 m	
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	52	5 a	Rango 0,3-10,4 a Mediano 3,5 a	Melanomas grandes
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	49	86 m	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Jones [303]	¹²⁵ I	43	62,8	46 m	Medio 36 m	
Fontanesi [286]	¹²⁵ I	144	22	Final	Rango 25-90 m Medio 46 m	Dosis 75 Gy
Bosworth [279]	¹²⁵ I	58	10	112 m	Medio 48.7 m	
Correa [280]	¹²⁵ I	58	17	-	Medio 2,4 a	
Wegner [300]	¹²⁵ I	88	22	Final	Medio 48,9m Máx. 256 m	
Sagoo [314]	⁶⁰ Co, ¹⁰⁶ Ru, ¹²⁵ I, ¹⁹² Ir	650	66 (P) 24 (NP)	284 m	Rango 3-240 m Medio 40 m	Yuxtapapilares
Shields [282]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	354	25	5 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Takiar [315]	¹⁰⁶ Ru	40	50	5 a	Mediano 67 m	
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru, ¹²⁵ I	267	41, 52, 65, 75	3, 5, 10, 15 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

ROR: retinopatía óptica por radiación; P: Proliferativa; NP: No proliferativa

Wegner [300] encontró asociación entre la retinopatía por radiación y la dosis a 5 mm de la base, la dosis en la esclera, la altura tumoral y la dosis en al ápex. Únicamente la variable de altura tumoral es compatible con nuestros resultados.

McLean [23] encontró que una distancia mayor a 3 mm a la mácula era protectora frente a la retinopatía. De manera similar **Krema** [313] en el estudio multivariable encontró como factores predictivos la menor edad, la diabetes y la hipertensión. Además, llegó a la conclusión de que los factores relacionados con la localización del tumor fueron la cercanía al nervio óptico y la proximidad a la fovea. De una manera similar, las dimensiones del tumor pretratamiento y la dosis de radiación total no demostraron riesgos estadísticamente significativos para desarrollar retinopatía de radiación. El primero de los factores es el único que se encuentra en nuestro trabajo el resto no aparecen o son contrapuestos a los nuestros.

En nuestro estudio hemos encontrado correlación estadística entre la aparición de retinopatía y la situación geográfica del tumor, siendo la localización anterior del tumor un factor protector. **Finger** [316] y **Gündüz** [296] en distintos trabajos encontraron un riesgo menor de retinopatía en tumores más anteriores al igual que nosotros. Por último, **Wen** [317], concluye que los tumores de localización nasal desarrollan retinopatía con menos frecuencia que aquellos con localización temporal.

La dosis en la foveola es el único factor que, en la medida de lo posible, podemos controlar por lo que su optimización puede tener repercusiones clínicas favorables para el paciente. Incluso cuando se puede disminuir el riesgo de neuropatía óptica por radiación mediante una dosimetría personalizada y una planificación del tratamiento, hay ciertas condiciones como son la altura del tumor y la localización del borde anterior que no resultan controlables.

11.2. Cataratas

El trastorno de las cataratas es un efecto secundario muy frecuente en este tipo de tratamientos. Se conoce que las radiaciones ionizantes dañan las fibras ecuatoriales del cristalino. La mitosis compensatoria produce una alteración en la organización celular y conduce a la deposición de células de Weld en la superficie posterior lo que finalmente condiciona su transparencia [240].

Concretamente, en nuestra cohorte, la catarata se hizo efectiva en 107 pacientes. Aproximadamente un tercio de los mismos la sufrió a los 3 años aumentando progresivamente hasta el 60% a los 15 años.

A pesar de su gran aparición, la intervención de cataratas después de la radioterapia es un procedimiento completamente seguro sin más riesgos adicionales que una operación convencional [288].

Como se puede ver en la tabla 59, la formación de cataratas tras la braquiterapia varía entre un 8% en la mejor de las situaciones y un 69% en el peor de los casos según autores (dependiendo fundamentalmente del tiempo de seguimiento). Bien es cierto que autores como **Puusaari** [208] y **Shields** [282] presentan incidencias mucho más desfavorable que el resto -sus trabajos están hechos con cohortes de pacientes con melanomas grandes que son susceptibles de recibir dosis más altas en general-. **Marconi**[269], por su parte, señala que el número tiende a aumentar con el tiempo sin hacer un mayor análisis estadístico.

Tabla 59: Comparación con otros autores. Catarata

Series	Isot.	N	Cataratas %	Tiempo evento	Seguimiento	comentario
COMS [189]	¹²⁵ I	532	68	5 a	Al menos 5 a	
Wegner [300]	¹²⁵ I	88	25	Final	Medio 48,9 m	
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	69	5 a	Rango 0,3-10,4 a Medio 3,5 a	Melanomas Grandes
Fontanesi [286]	¹²⁵ I	144	30	Final	Rango 25-90 m Medio 46 m	Dosis 75 Gy
Lumbroso-Le Rouic [298]	¹²⁵ I	136	21 y 50	2 a y 5 a	Mediano 62 m	
Quivey [288]	¹²⁵ I	236	14	-	Medio 35m	
Bosworth [279]	¹²⁵ I	58	22	Medio 48,7 m	Medio 9 a	
Garretson [305]	¹²⁵ I	26	12	Medio 64,9 m	Mínimo 2 a medio 45 m	
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	34	final	Medio 2,4 a	
Pogrzebielski [266]	¹²⁵ I	147	18,5	1a	Rango 1-12 m	
Stack [243]	¹²⁵ I	96	11	final	Máximo 7 a Mediana 31m	
Krohn [293]	¹²⁵ I	56	30	final	Medio 52 m Max 13 años	100Gy en ápex
Browne [318]	¹⁰⁶ Ru	15	33	5 a	Rango 10-120 m Medio 33 m	
Marconi [269]	¹⁰⁶ Ru	83	16	5 a	Rango 6-83 m Medio 39 m	
Gündüz [268]	¹⁰⁶ Ru	630	32	Final	Rango 16-224 Medio 63 m	
Shields [282]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	354	66	5 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	29, 43 54, 61	3, 5, 10, 15 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

Entre los parámetros que en el análisis de riesgos proporcionales han resultado estadísticamente significativos y que aportan peor pronóstico son la mayor edad, la forma de champiñón del tumor, la mayor dosis en el cristalino y el tipo de aplicador ROPES.

Destacamos que el fenómeno de la catarata se dio en un número muy significativo de pacientes incluyendo aquellos que recibieron dosis bajas en los cristalinos, lo que reafirma que se trata de un evento altamente estocástico. No obstante, resulta notable que los pacientes que habían recibido dosis de más de 15 Gy en el cristalino presentaban incidencias de catarata que cuadruplicaban a los que habían recibido menos de esta cantidad al final del estudio. A pesar de ello, una dosis baja no supone en absoluto una probabilidad nula, aunque disminuye la probabilidad de aparición del evento.

Por lo que se refiere a otros trabajos con pacientes tratados con braquiterapia epiescleral la mayoría coincide en asociar la mayor dosis en el cristalino a una mayor toxicidad:

El estudio **COMS** en su *report* 27 [189] hace un estudio del proceso de las cataratas. El 18% pacientes que recibieron dosis de 24 Gy o mayores desarrollaron cataratas mientras que solo el

4% de aquellos con dosis por debajo de 12 Gy la tuvieron. Resultados en cierto modo compatibles con los nuestros.

Stack [243] establece unos valores para la dosis sin hacer un completo estudio estadístico. Así dosis de 20 Gy aportan un riesgo de un 40% mientras que dosis de 25 Gy lo aumentan hasta un 44%. Puesto que en nuestro estudio el HR=1,12 aumentar 5 Gy la dosis en cristalino implicaría un 60% de aumento de riesgo y no un 10% como en el citado artículo si sólo tenemos en cuenta, únicamente, la dosis en el cristalino, pero como ya se ha comprobado aquí existen otros factores a considerar.

Wegner [300] encontró una correlación en su estudio multivariable entre la aparición del evento y la mayor la dosis en cristalino al igual que **Krohn** [293] que estableció que estableció que las dosis media de los ojos que desarrollaron catarata era de 31 Gy. Resultados ambos compatibles con los nuestros.

Lumbroso-Le Rouic [298] encontró que la edad superior a 65 años, el sexo masculino y el diámetro del tumor superior a 10 mm eran factores pronóstico desfavorables. En el presente trabajo no hemos encontrado dichas asociaciones.

Puusaari [208] en su estudio para melanomas grandes sí que obtuvo que la dosis en cristalino era un factor a tener en cuenta así como la afectación del polo posterior. Resultados compatibles con los nuestros. Además, encontró que una mayor altura tumoral aumentaba la incidencia y acortaba el tiempo para el desarrollo de las cataratas. Este hecho no ha sido estudiado en el presente trabajo.

Existen también algunos resultados contrapuestos, así, **Finger** [316] encontró que la localización posterior del tumor presentaba mayores probabilidades de desarrollar cataratas mientras que **Fontanesi** [286] observó un desarrollo precoz de cataratas en tumores de localización anterior. Aunque no realiza un estudio de la dosis en los órganos de riesgo resulta comprensible que esta localización es susceptible de que el cristalino se irradie más.

11.3.Desprendimiento de retina

El desprendimiento de retina, si es leve, se resuelve a menudo espontáneamente en los primeros 6 meses después de la radioterapia. En algunos casos puede ser persistente posiblemente debido a la gran inflamación en la zona del tumor irradiada y al daño vascular que se produce como consecuencia del tratamiento.

La aparición de este efecto secundario puede poner en riesgo la función visual contribuyendo al desarrollo de un glaucoma neovascular. Además, se debe de prestar atención al mismo pues, como señalan algunos autores, un desprendimiento de retina persistente o recurrente después la radioterapia puede ser signo de actividad de la enfermedad [135,319] e incluso constituye por sí mismo un factor pronóstico para el fallo de control local y la enucleación [134,319]. Este hecho en concreto no ha sido estudiado en el presente trabajo.

Los estudios del **COMS** informan que existe desprendimiento de retina en el momento de diagnóstico de un 56% para tumores de tamaño mediano [320] como son la mayoría de los tumores de nuestro estudio. En nuestro caso, la aparición de desprendimiento de retina fue alta. Los resultados positivos para este evento son de 104, es decir, más de un tercio de los pacientes lo presentó. La supervivencia del evento a los 3 años fue de unos dos tercios aproximadamente, y la mitad de los pacientes lo había sufrido a los 10 años. Estabilizándose su cifra a partir de este punto.

La gran incidencia durante el primer año, casi un 30% de los pacientes, se debe a que muchos de ellos presentan desprendimiento de retina anterior al tratamiento que se conserva durante las primeras revisiones y que a menudo se resuelve favorablemente durante los primeros meses. Debido a las características del análisis estadístico una vez que se ha producido el evento el paciente sale del estudio por lo que el número de real de pacientes afectados por un desprendimiento de retina mantenido a lo largo del tiempo puede estar sobreestimado. Además, en nuestra base de datos se han incluido los desprendimientos de retina exudativos resultado de una retinopatía por radiación y son frecuentes en la evolución asociada a la necrosis tumoral y regresión del mismo y que van desapareciendo posteriormente a lo largo de los años. Para analizar con mayor precisión este evento se debería de registrar prospectivamente distinguiendo los diferentes tipos de desprendimiento de retina y estudiar específicamente la resolución, o no, del mismo.

La tabla 60 recoge los resultados obtenido para el evento de desprendimiento de retina encontrados por otros autores. La proporción es muy variable alcanzándose en general unos valores inferiores a los nuestros. Llama la atención la alta incidencia encontrada por **Puusaari** [208] en sus estudio con pacientes con melanomas de tamaño grande.

Tabla 60: Comparación con otros autores. Desprendimiento de retina

Series	Isot.	N	DR %	Tiempo evento	Seguimiento	comentario
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	71,4	5 a	Rango 0,3-10,4 a Medio 3,5 a	Mayoría grandes
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	3	5 a	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Khan [301]	¹²⁵ I	56	34	36 m	36 m mediana Rango 2-52 m	
Bold [321]	¹²⁵ I	650	15,9	final	8 años Max	Medianos
Correa [278]	¹²⁵ I	120	4,1	5 y 8 a	50,4 m	
Lumbroso-Le Rouic [298]	¹²⁵ I	136	1,7 y 3	2 y 5 a	Mediana 62 m	
Saconn [287]	¹²⁵ I	62	13	5 a	Mediano 58,2 m	
Stack [243]	¹²⁵ I	92	35	Final	Medio 35m Rango 4-86 m	
Presente trabajo	¹²⁵ I ¹⁰⁶ Ru	267	35, 61, 63 y 68	3, 5, 10 y 15 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

DR: desprendimiento de retina

Los factores pronóstico desfavorables que contribuyen al desprendimiento de retina han sido la mayor altura del tumor, el mayor tamaño de la placa y la mayor duración del implante. Las dos primeras variables tienen relación con las dimensiones del tumor y la tercera de ellas resulta ser la única variable controlable a la hora de realizar la dosimetría e intentar paliar este efecto secundario. Resulta especialmente notable que la supervivencia libre del evento es tres veces más baja para los tumores con alturas por encima de los 5 mm que para los menores de este tamaño. Además, los tratamientos por debajo de las 100 horas de duración presentan 2 veces menos incidencia como se puede inferir fruto de los análisis de Log-rank.

En la literatura especializada, a diferencia de los efectos secundarios previamente analizados, se encuentran muy pocas referencias en cuanto al análisis de riesgo proporcionales que nos sirvan para comparar las variables pronóstico aquí encontradas con los resultados de otros autores. Ninguna referencia considera las dosis radiobiológicas en sus análisis y aquellas que analizan otras variables tampoco parecen estar demasiado de acuerdo entre sí ni con los resultados aquí encontrados. A continuación, los citamos:

Jensen [96] y **Kivelä** [322] coinciden en que la complicación está fuertemente asociada con el tamaño del tumor, la ubicación posterior y la presencia de bucles y redes microvasculares. La primera de ellas es similar a la asociación encontrada en nuestro trabajo. Las otras dos no han sido encontradas o estudiadas.

Jensen [265], en otro estudio, encuentra que la edad, <60 años, y una mayor tasa de dosis al nervio óptico estaban vinculadas a un mayor riesgo de padecerlo. En el presente trabajo no hemos encontrado dichas asociaciones.

Puusaari [208] relaciona el menor diámetro de la base y la participación del cuerpo ciliar con una disminución del riesgo. De nuevo tampoco hemos encontrado tales correspondencias.

11.4. Neuropatía óptica

La neuropatía óptica causa a menudo una pérdida de visión severa e irreversible para el paciente que la padece para la que, además, no existe un tratamiento eficaz. Parece lógico pensar, que los tumores adyacentes al nervio óptico recibirán altas dosis de radiación y serán más propensos al desarrollo de esta patología. En este sentido, en cuanto a la cercanía e invasión al nervio óptico, existen dos categorías: en una mayoría de los casos los tumores infiltran el nervio óptico por crecimiento y generalmente son tumores clasificados como grandes. Otra categoría son los tumores neurotróficos con crecimiento invasivo difuso que pueden afectar al nervio óptico independientemente de su localización primaria y no necesariamente próximos al mismo [323,324].

En cuanto a los tratamientos mediante aplicadores episclerales algunos autores como **Puusaari** sugieren que las dosis de tolerancia al nervio óptico se sitúa entre 40 y 60 Gy [209]. Otro número significativo de autores son más restrictivos en este sentido y se han sugerido umbrales de entre 30 y 50 Gy [206,238,239,325] para garantizar un tratamiento con una probabilidad baja de padecer neuropatía óptica.

En nuestro estudio, el evento se ha producido en 58 ocasiones lo que representa aproximadamente un quinto de los pacientes de la cohorte de nuestro estudio. El 18% de los pacientes la presenta después de 3 años y la cifra continúa aumentando hasta el 50% a los 15 años de seguimiento. Por lo cual se puede afirmar que el evento de neuropatía óptica no se detiene pasado un determinado periodo de tiempo.

En la tabla 61 se recogen las incidencias de neuropatía óptica encontrada por otros autores. Con la excepción del estudio de **Bosworth** [279], en el cual ningún paciente desarrolló neuropatía inducida, otros trabajos han observado dicha reacción adversa en proporciones muy variables.

Tabla 61: Neuropatía óptica encontrada por otros autores

Series	Isot.	N	NOR %	Tiempo evento	Seguimiento	comentario
Lumbroso-Le Rouic [298]	¹²⁵ I	136	0,3 y 6	2 y 5 a	Medio 62 m	
Fontanesi [286]	¹²⁵ I	144	8	Final	Rango 25- 90 m Medio 45 m	Dosis 75 Gy
Bosworth [279]	¹²⁵ I	58	0	Final	Máx. 112 m media 48,7 m	
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	6,8	Final	Mediana 2,4 a	
Pogrzebielski [266]	¹²⁵ I	147	25,3	1 a	Rango 1-12 m	
Kronh [293]	¹²⁵ I	56	16	13 a	52 m	100Gy en el ápex
Wegner [300]	¹²⁵ I	88	3	Final	Medio 48,9m Máx. 256 m	
Stack [243]	¹²⁵ I	84	10	7 a	Máx. 86 m Mediana 31 m	
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	11	5 a	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Krohn [293]	¹²⁵ I	56	16	Final	Máx. 13 a Mediana 36 m	
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	39 y 46	3 y 5 a	Medio 3,5 Rango 0,3-10,4 a	Grandes 64% CC
Quivey [288]	¹²⁵ I	236	11	Final	Medio 35 m	
Mameghan [304]	¹²⁵ I	53	13	Final	Máx. 3,3 a Medio 1,3 a	
Browne [318]	¹⁰⁶ Ru	15	6,7	5 a	Rango 10-120 Medio 33 m	
Takiar [315]	¹⁰⁶ Ru	40	2,5	5 a	Medio 67 m	
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	13, 29, 33 y 43	3, 5, 10, 15 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

NOR: Neuropatía óptica por radiación.

En cuanto al análisis multivariable de riesgos proporcionales de nuestra cohorte de pacientes concluimos que la mayor edad actúa como un factor protector. Como factores que arrojan un peor pronóstico son el mayor tamaño de la base máxima y la mayor dosis biológica recibida en el nervio óptico. Resulta destacable que la afectación yuxtapapilar, que en muchos casos compromete al nervio óptico, no ha resultado estadísticamente significativa.

A continuación, comparamos nuestros resultados con los de algunos autores:

Wegner [300] encontró que la dosis en mácula y en nervio óptico tenía asociación, aunque con una significación estadística muy limitada. Resultado compatible con los nuestros, aunque en nuestro caso la asociación estadística sí que es robusta.

Puusaari [208] encuentra que la mayor cercanía al nervio óptico es un factor que favorece la neuropatía óptica. No analiza las dosis recibidas, pero hay una correlación directa entre la distancia al nervio óptico y la dosis recibida, en este sentido los resultados pueden considerarse similares a los nuestros.

Jensen [265] encontró que el evento de neuropatía óptica también fue más frecuente entre aquellos tumores próximos al nervio óptico, de menos diámetro, con desprendimiento de retina secundario y con dosis al nervio óptico superiores a 50Gy. Lo cual está relacionado con nuestros estudios.

Stack [243] obtuvo una vinculación con la edad y la separación del tumor de nervio óptico. Concluyó que separaciones menores a 4 mm presentaban un riesgo del 50% de contraerla. De nuevo la proximidad al nervio óptico estaría relacionada con una dosis mayor por lo que es compatible con los resultados aquí encontrados.

Krohn [293] estableció que los ojos que desarrollaron neuropatía óptica presentaban dosis superiores a 56 Gy en el nervio óptico sin hacer un análisis estadístico más riguroso. De nuevo compatible con nuestros resultados.

Ninguno de los autores citados anteriormente hace un estudio de las dosis biológicas por lo que la comparación directa de los resultados no se puede efectuar.

11.5. Hemorragia vítrea

La incidencia de hemorragia vítrea en el momento del diagnóstico es variable situándose entre un 3% y un 9 % [320] y en muchos casos está relacionada con la invasión de la membrana de Bruch y la posterior invasión de la retina subyacente [96,268]. Una vez se ha procedido al tratamiento con braquiterapia la hemorragia vítrea puede aparecer bien como consecuencia de la necrosis tumoral inducida o por las alteraciones vasculares producidas por la radiación. Es importante remarcar que un sangrado severo puede comprometer la visibilidad del fondo y obstaculizar la visión. Afortunadamente puede ser abordada con mucha eficacia por parte del equipo oftalmológico.

A los 3 años un 13 % de los pacientes la padeció, sin embargo, esta cifra se duplica cuando analizamos los resultados a los 10 años momento en el cual permanece constante y no se producen nuevos eventos registrados. La tabla 62 recoge las incidencias de hemorragia vítrea posteriores a la braquiterapia encontradas por otros autores. Su incidencia, aunque variable, es similar a la nuestra.

Nuestro estudio ha encontrado como variables desfavorables para la aparición de hemorragias vítreas la mayor edad, la mayor altura y la forma de champiñón. En cuanto a este último, al parecer la erosión en la membrana de Bruch (producida característicamente por un tumor con forma de champiñón) resulta vinculante, concretamente la razón de riesgo respecto a un

melanoma nodular es HR=2. No se han producido eventos afirmativos para los melanomas con forma difusa si bien es cierto que sólo representan el 1,5% de los casos.

Tabla 62: Comparación con otros autores. Hemorragia vítrea

Series	Isot.	N	HV %	Tiempo evento	Seguimiento	comentario
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	10,3	Final	Mediana 2,4 a	
Pogrzebielski [266]	¹²⁵ I	147	8,8	Final	Máximo 1 a	
Krohn [293]	¹²⁵ I	56	7	13 años	Máx. 13 a Mediana 36 m	100Gy al ápex
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	36	5 años	Medio 3,5 a Rango 0,3-10,4 a	Melanomas grandes
Shields [282]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	354	23	5 años	Máximo 20 a	Tumores >=8 mm
Gündüz [296]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I ⁶⁰ Co ¹⁹² Ir	630	9 y 18	5 a y 10 a	Rango 16-224m Mediano 63m	Cercanos a mácula
Stack [243]	¹²⁵ I	92	4%	Final	Rango 4-86 m Medio 35 m	
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	12, 16, 24 y 26	3, 5, 10, 15 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

HV: hemorragia vítrea.

En la literatura especializada sólo existen dos trabajos que intentan relacionar las variables de dosis con la aparición de la hemorragia vítrea. A continuación, se detallan:

Krohn [293] observa que las hemorragias vítreas se presentaron en aquellos ojos que había recibido altas dosis en esclera y cristalino. En el presente trabajo no hemos encontrado correlaciones con la dosis a los órganos de riesgo. **Puusaari** [208] en cambio no encuentra ninguna asociación con las dosis entregadas al igual que nosotros.

11.6. Glaucoma neovascular

El GNV también puede desarrollarse en ojos sanos no tratados, de forma espontánea. Su incidencia en el caso del tratamiento de braquiterapia resulta especialmente numerosa. La isquemia asociada a la retinopatía inducida por radiación puede originar proliferación de vasos nuevos en el iris y como última consecuencia el GNV aunque los mecanismos que conducen a la neovascularización del iris no se entienden completamente [136]. En cualquier circunstancia, el GNV causa a menudo una pérdida profunda e irreversible en la visión. Además, puede originar una gran sensación de dolor en el ojo y acabar finalmente con una enucleación secundaria. Los resultados de los análisis de supervivencia son a los 3 años una probabilidad de un 90%, a los 5 años de un 88%, a los 10 años de un 80% y se estabiliza en un 77% hasta los 15 años. De forma global, además, podemos afirmar que más de un tercio de los pacientes que desarrollaron glaucoma (cuyo número total fue de 30) han sido enucleados.

El número de GNV descrito por los autores varía ampliamente y se sitúa entre valores tan dispares como un 0% y un 45% (dependiendo del seguimiento). La tabla 63 recoge las tasas encontradas para este efecto secundario.

Tabla 63: Comparación con otros autores. Glaucoma neovascular

Series	Isot.	N	GNV %	Tiempo evento	Seguimiento	comentario
Puusaari [208]	¹²⁵ I	96	45	Mediana 62m	Mediana 3,5 a Rango 0,3-10,4 a	12% enucleados por GNV
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	6,8	Final	Mediana 2,4 m	
Pogrzebielski [266]	¹²⁵ I	147	20,5	1 a	Rango 1-12m	
Krohn [293]	¹²⁵ I	56	14	36 m	Máx. 13 a Mediana 36 m	Enucleados 4%
Fontanesi [286]	¹²⁵ I	144	5,5	Final	Medio 90 m	Dosis 75 Gy
Bosworth [279]	¹²⁵ I	58	7	Final	Medio 48,7 m Rango 23-112 m	3% enucleados
Packer [169]	¹²⁵ I	64	10,9	Final	64,9 m media	
Stack [243]	¹²⁵ I	92	1	Final	Rango 4-86 m Medio 35 m	
Lumbroso-Le Rouic [298]	¹²⁵ I	-	5,7 y 10,6	2 y 5 a		
Wegner [300]	¹²⁵ I	88	6	Final	Máx. 256 m Medio 48,9m	
Mameghan [304]	¹²⁵ I	53	6	Final	Máx. 3,3 a media 1,3 a	
Marconi [269]	¹⁰⁶ Ru	83	3	5 a	Rango 6-83 Medio 39 m	
Takiar [315]	¹⁰⁶ Ru	40	0	5 a	67 meses	
Shields [282]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	354	21	5 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	8, 11, 18 y 23	3, 5, 10, 15a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

GNV: glaucoma neovascular.

En cualquier caso, los valores de GNV para tratamientos de braquiterapia parecen estar por debajo de los valores publicados por los autores que utilizan partículas cargadas como los llevados a cabo por **Char** [326] y **Lindstadt** [327] con tasas de un 29% y un 36%, respectivamente. Llama la atención la no aparición de GNV encontrada por **Takiar** [315].

Los resultados de nuestro estudio multivariable de riesgos proporcionales han proporcionado como únicas variables pronóstico desfavorable la mayor altura tumoral y la mayor dosis biológica en la foveola. Llama especialmente la atención que, los tumores bajos, por debajo de 5 mm, apenas han producido este efecto secundario, un 98% de los pacientes no la había desarrollado frente al 61% de aquellos pacientes cuyo tumor superaba esta cuota.

Entre los resultados encontrados por otros autores tenemos:

Puusaari [208] encontró a los 5 años una tasa de glaucoma muy significativa de un 45%. El estudio fue realizado con melanomas grandes. Encontró una asociación entre la dosis en la retina opuesta y la aparición de glaucoma. Asimismo, una elevada presión intraocular preoperatoria y la existencia de un desprendimiento de retina previo se asociaban a un tiempo menor de aparición. Algunos de estos resultados efectivamente coinciden con los nuestros.

Naseripour [306] concluyó que un mayor tamaño tumoral está asociado a un incremento del riesgo en el desarrollo de aparición del glaucoma así como a un menor tiempo de aparición. En el presente trabajo también hemos encontrado esta asociación.

Caminal [328] encuentra al igual que nosotros que el tamaño parece ser el predictor más fuerte con incidencias de hasta de un 48% después de la braquiterapia con ^{125}I de tumores grandes junto con la vinculación del iris en la enfermedad.

Krohn [293] sin hacer análisis estadístico observó que los glaucomas presentaban altas dosis en esclera, cristalino y fovea. La asociación con la dosis en la foveola (centro de la fovea) sí que ha resultado ser estadísticamente significativa en nuestro trabajo.

Wegner [300] en su estudio encontró que la dosis en cristalino era relevante para el desarrollo del glaucoma. En este trabajo no se ha encontrado esta asociación.

Lumbroso-Le Rouic [298] encuentra una tasa de glaucomas superior en función del sexo. Ninguna de estas asociaciones han aparecido en este trabajo.

12.Efectos secundarios frecuentes

Los efectos secundarios frecuentes que hemos estudiado en el presente trabajo son el dolor, la diplopia, la ptosis y la necrosis escleral.

Es importante insistir que, cuando se producen pocos eventos como es el caso, la regresión de Cox puede ser insuficiente a la hora de establecer la correlación entre el suceso a estudiar y las variables de dependencia. Resultando en todo caso una sobrestimación de la influencia de las variables pronóstico así como un sobremodelado del análisis [257].

En la tabla 64 se describen los eventos recogidos en la literatura para los efectos secundarios detallados en este trabajo. Puesto que los registros no son demasiado numerosos en ninguna de las patologías estudiadas hemos optado por presentarlos en una misma tabla.

Tabla 64: Efectos secundarios frecuentes en braquiterapia epiescleral

Series	Isot.	N	Evento	Porcentaje evento %	Tiempo evento	Seguimiento	comentario
Jensen [265]	¹²⁵ I	156	Dolor	8	5 a	Medio 6,2 a	Mayoría medianos
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	Dolor	4 y 7	3 y 5 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	
Dawson [245]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	929	Diplopia	1,7	8 a	Mínimo 6 m	
Sener [329]	¹²⁵ I	20	Diplopia	5	1 a	Rango 14-40m Medio 24,5 m	
Caminal [280]	¹²⁵ I	58	Diplopia	8,6		Medio 2,4 a	Transitoria
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	Diplopia	5 y 6	3 y 5 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	
Shields [282]	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	354	NE	7 y 9	5 y 10 a	Máximo 20 a	Tumores ≥8 mm
Radín [190]	Co ¹²⁵ I	23	NE	13	Media aparición 70 m	Medio 115 m Rango 23-257 m	
Kaliki [330]	¹²⁵ I ⁶⁰ Co, ¹⁹² Ir ¹⁰⁶ Ru	5057	NE	1	Final	Medio 32 m	
Naseripour [331]	¹⁰⁶ Ru	163	NE	2	Final	Medio 24,5 m Rango 18-34 m	> 400Gy en esclera
Stack [243]	¹²⁵ I	84	NE	0	Final	Medio 35 m Rango 4-86 m	
Presente trabajo	¹⁰⁶ Ru ¹²⁵ I	267	NE	2	3 y 5 a	Rango 3-221 m Medio 74,5 m	

NE: necrosis escleral

A continuación, analizamos separadamente cada uno de estos efectos secundarios. En este apartado seremos sensiblemente más breves que en las secciones anteriores.

12.1.Dolor

La sensación de dolor en el globo ocular a veces presenta un origen desconocido, en otras ocasiones sin embargo se puede dar como producto de un GNV. Cuando el ojo ha perdido

completamente la visión por GNV y el dolor resulta incontrolable entonces se recomienda la enucleación [332].

El observable afirmativo de dolor se ha producido en 15 pacientes lo que representa un 8% del total registrados todos ellos durante los primeros 7 años posteriores al tratamiento. Posteriormente a este tiempo no se registraron más casos afirmativos.

En el análisis multivariable tenemos que las variables que han presentado significación estadística como elementos que aportan peor pronóstico son la mayor altura del tumor y la mayor dosis biológica en la foveola.

Jansen [265] relacionó el dolor con tasas de dosis más altas de 100 cGy/h al punto de prescripción, altas tasas de dosis a la esclera y tumores más pequeños. Esta última coincide con nuestros análisis estadísticos.

En la literatura no se han encontrado más estudios estadísticos que relacionen el dolor con ninguna variable recogida.

12.2. Diplopia

La experiencia clínica es que una proporción significativa de pacientes desarrollan diplopia temporal después del tratamiento con braquiterapia. Esta situación suele ser transitoria y, por lo general se resuelve dentro de los primeros meses de postoperatorio.

Recordemos que en muchos casos el tratamiento requiere de la desinserción y el posterior reposicionamiento de alguno de los músculos que mueven el globo ocular. Por este motivo resulta difícil evaluar si los eventos afirmativos de diplopia son atribuibles solamente al proceso radiactivo o a la lesión mecánica que se produce en los músculos durante la colocación del aplicador. En el caso en que la diplopia se origine como consecuencia de la intervención quirúrgica un tándem de factores interviene a menudo. A saber: la mala cicatrización conjuntival, el síndrome de adherencia de la grasa y el daño severo a los músculos rectos, dando como resultado un estrabismo [333]. **Sener** [329] lo encontró en el 60% de sus 20 pacientes pero finalmente sólo 2 de ellos necesitaron intervención después de un tiempo. **Langmann** [333] informa de la motilidad transitoria y los problemas en este sentido después de la braquiterapia con ^{106}Ru y cifra una incidencia inicial del 16,7% de los casos.

El evento afirmativo del observable de diplopia ha ocurrido en 14 pacientes (5,2% de la cohorte). La supervivencia a los 3 años fue del 95% y a los 15 años del 94%. Con lo que el primer trienio posterior al tratamiento acumula prácticamente la totalidad de los casos.

Dawson [245] encontró el evento afirmativo una gran mayoría (69%) de estos pacientes durante el primer año, el 13% durante el segundo año y el 6% en los años 5, 7 y 8 de seguimiento resultados parecidos a los del presente trabajo.

El análisis multivariable en nuestra cohorte de pacientes aporta como factores de peor pronóstico la mayor edad y la mayor dosis biológica en la foveola. No se han encontrado estudios estadísticos que relacionen la diplopia con las variables geográficas del tumor ni con las variables relacionadas con la dosis por lo que la comparación en este punto resulta imposible.

12.3. Ptosis palpebral

La ptosis palpebral o caída de párpado puede afectar psicológicamente al paciente por los resultados estéticos e incluso si es muy acusada puede impedir la visión. Este proceso tiene abordaje quirúrgico que resulta recomendado si cursa de forma severa e impide la correcta visión.

Este fenómeno está asociado a una atrofia de los músculos de apertura y cierre palpebral o incluso por haber tenido que desinsertar el recto superior en el proceso de colocación de la placa. El evento también puede estar relacionado con las altas dosis en el músculo elevador del párpado. Desafortunadamente estos hechos no se han registrado en el presente estudio

El observable de ptosis palpebral se produjo en 7 ocasiones. El estudio de supervivencia aportó los siguientes valores: a 3 años un 99% resultaban libres del evento, a los 5 años un 98%, a los 10 años un 97% y a los 15 de un 95%. La supervivencia libre mediana estimada es de 213 meses.

En cualquier caso, el fenómeno es raro y tratar de encontrar una explicación con los datos registrados parece complicada.

El estudio multivariable concluye que el color de ojos y la localización nasal del tumor frente a la temporal puede tener influencia. Al igual que en la literatura consultada se ha encontrado una ninguna asociación entre la dosis y este efecto secundario.

12.4. Necrosis escleral

La necrosis escleral es un efecto secundario raro, pero potencialmente amenazador para la visión, por lo que necesita ser tomado en consideración. El diagnóstico de necrosis escleral

puede ser confundido con una recaída del tumor inicial con extensión extraescleral. **Petrovich** [244] describió el aspecto histológico de 38 ojos enucleados que habían sido tratados con braquiterapia epiescleral. Se observó atrofia escleral en 33% de los ojos. Lo que nos hace intuir que la atrofia en mayor o menor grado la encontraremos en un número nada despreciable de ojos. Pocos informes mencionan la atrofia escleral o como última consecuencia la necrosis de la misma si es lo suficientemente grave.

La incidencia de necrosis escleral varía según autores sitiándose entre el 0% y 10%. Todos los casos de necrosis en pacientes has sido recogidos para tratamientos con aplicador epiescleral y no se ha descrito después de otros tratamientos como por ejemplo de haces de protones [282,334,335].

En nuestra serie de pacientes sólo 6 (2,2% de la cohorte) la han sufrido, todos ellos antes de los 5 primeros años de tratamiento. Por tanto, los resultados son compatibles con los recogidos por el resto de autores de la bibliografía.

El estudio multivariable concluye que la mayor altura tumoral es la única variable que tiene importancia estadística en cuanto a la aparición de la necrosis escleral. Así todos los casos se han producido para tumores de más de 5 mm de altura. Y de entre los 15 pacientes con tumores de más de 10mm de altura sólo 1 ha desarrollado necrosis.

No aparece por tanto una vinculación estadística entre su aparición y la dosis recibida en la esclera ni física ni biológica. Esto es contrario a los otros estudios que sí que han encontrado asociación entre las altas dosis recibidas en la esclera y la aparición de este fenómeno. Así tenemos:

Kaliki [330] encontró la altura del tumor como factor relevante en la aparición del evento pero sin una significación estadística alta. El análisis multivariable concluye que la implicación del cuerpo ciliar, la localización anterior del tumor, el espesor ≥ 6 mm y dosis ≥ 400 Gy a la esclera representaban factores a considerar.

Naseripour [331] reporta 4 pacientes con necrosis escleral. Todos tenían dosis superiores a 400 Gy en la esclera y afectación del cuerpo ciliar. El tiempo medio de aparición fue de 24,5 meses.

Hagamos un estudio pormenorizado de nuestros valores. En nuestra cohorte la dosis física media a la esclera ha sido de 290 Gy. Únicamente se han producido eventos de NE en tratamientos con ^{125}I . Sólo dos de los 49 pacientes que superaron los 400Gy en la esclera la sufrieron, los otros cuatro restantes presentaban dosis físicas en esclera con valores más bajos

pero todos ellos a partir de 267Gy (el total de pacientes con dosis superiores a este valor fue de 118). Destacamos que para 7 pacientes las dosis en esclera superaban los 600 Gy y en ninguno de ellos se produjo el evento de NE. Podemos concluir que la relación entre dosis recibida en esclera y NE en nuestra cohorte de pacientes no presentan correlación.

13. Trabajo futuro

El estudio de los tratamientos mediante braquiterapia episcleral del melanoma de úvea posterior no termina aquí, ya que existen varias líneas de investigación que son necesariamente ampliables.

- i) Nuestro estudio precisa de periodos más prolongados de seguimiento para evaluar mejor el impacto de las variables analizadas en cada uno de los ítems estudiados. Aumentando el tiempo de estudio también incrementaremos la serie de nuevos pacientes que entran en el mismo. Indirectamente también crecerán los grupos de pacientes que presentan números pequeños en algunos de los ítems con la consecuente mejora del método estadístico. Esto será especialmente importante en la cohorte de pacientes que presenta melanomas de tamaño COMS pequeño y en los pacientes que se tratan mediante ^{106}Ru .
- ii) Se debe recoger el antecedente de presencia de diabetes con objeto de evaluar si es estadísticamente significativa en los análisis de riesgos proporcionales.
- iii) Se debe hacer un estudio desde el punto de vista de la eficacia radiobiología. Este valor se define como el cociente entre la dosis de referencia (normalmente fotones) y la correspondiente dosis que produce la misma respuesta celular en iguales condiciones [336]. La eficacia biológica se define para cada tejido. Ante la falta de estudios que proporcionen valores de algún tipo para dicha eficiencia biológica para cada tejido se opta por no introducirla. En un futuro, cuando se presenten estas relaciones sí se puede ampliar el trabajo incluyendo dichas dosis en los análisis de riesgos proporcionales.

14. Aplicación traslacional del trabajo

La inquietud más importante cuando se selecciona un tratamiento en los melanomas de coroides es el efecto del mismo en el pronóstico de la vida del paciente que será más favorable si se logra un correcto control local de la enfermedad. Entre las preocupaciones secundarias deben incluirse la tolerancia del tratamiento y la calidad de la visión resultante.

En el presente trabajo se ha corroborado que la braquiterapia oftálmica representa una buena alternativa a la enucleación contribuyendo a preservar el órgano y, en la medida de lo posible, la función visual. Los resultados aquí mostrados son compatibles con la mayoría de las series publicadas.

Como se ha demostrado y argumentado, la braquiterapia epiescleral es un tratamiento no exento de efectos secundarios. Leves en algunos casos y graves en otros. La pérdida de la visión del ojo y la enucleación por complicaciones del tratamiento afectan a un número no despreciable de pacientes. Merece la pena destacar que dicha toxicidad fue moderada y manejable en la mayoría de los casos en nuestra cohorte de pacientes.

La acumulación de efectos secundarios, como en cualquier terapia con radiaciones, será proporcional a la dosis de tratamiento. Diversas fuentes ponen en duda la dosis de prescripción, 85 Gy al ápex del tumor, intentando demostrar que dosis menores presentan el mismo control local [277]. Una escalada a la baja de la dosis significará inexorablemente una menor dosis a todos los tejidos susceptibles de ser dañados. En este trabajo también se ha explorado la duración del tratamiento y la consecuente dosis radiobiológica como elemento estadístico a considerar.

La magnitud de la dosis a los distintos tejidos del globo ocular depende fundamentalmente de la altura del tumor, del diámetro de la base, de la disposición geográfica del tumor dentro del órgano visual y del isótopo de tratamiento. Matizaremos en este punto que no existe diferencia en ninguno de los ítems estudiados mediante el método de riesgos proporcionales en cuanto al isótopo empleado, ni siquiera en los modelos univariados. Concluimos que ambos isótopos de tratamiento se pueden considerar equivalentes.

En todos los observables estudiados, ninguna de las dosis recogidas, ni física ni biológica, cuando resulta estadísticamente significativa, proporciona efectos protectores cuando ésta aumenta. Así, la mayor dosis biológica en cualquiera de sus modalidades aparece como factor pronóstico desfavorable en los observables de enucleación, catarata, neuropatía óptica,

glaucoma, dolor y diplopia. Finalmente, la mayor dosis física en cualquiera de sus modalidades aparece como factor pronóstico desfavorable para los observables de preservación de la agudeza visual, control sistémico, retinopatía y catarata. La incidencia de complicaciones tardías sugiere que, en la medida de lo posible, siempre se lleve a cabo la optimización del tratamiento colimando la distribución de la dosis.

Magnitudes como el control local, la conservación del órgano, la disminución de la agudeza visual, el desarrollo de metástasis, la supervivencia y todos los efectos secundarios exceptuando las cataratas, la diplopia, la ptosis y la necrosis escleral presentan como variables que aportan peor pronóstico las mayores dimensiones tumorales. La localización tumoral ha presentado poca dependencia salvo en el caso de la retinopatía donde la localización del borde anterior sí resulta relevante y la localización nasal para la ptosis.

A continuación, expondremos las siguientes recomendaciones:

- I. Se debe presentar atención a las modificaciones en los parámetros de estudio debido a los movimientos migratorios. La población estudiada puede cambiar por lo que se deben de revisar las distintas variables en las sucesivas actualizaciones de nuestra cohorte.
- II. Desde el punto de vista del control local de la enfermedad la dosis de tratamiento parece suficiente y no debe de aumentarse. Se pueden emplear estrategias de desescalado de dosis, que conserven el mismo control local y mejoren la toxicidad del tratamiento sujetas a estudios multicéntricos.
- III. Para disminuir la tasa de pacientes con pérdida severa de visión se debe reducir lo máximo posible la dosis que le llega a la foveola. El resto de los parámetros no son controlables puesto que dependen de la situación geográfica del tumor en el momento de diagnóstico.
- IV. No podemos establecer recomendaciones sobre la dosis para el tumor ni para los órganos de riesgo con objeto de prevenir la aparición de metástasis puesto que ésta solo depende del tamaño tumoral en el momento del diagnóstico.
- V. No podemos establecer recomendaciones para mejorar la supervivencia puesto que ésta depende de las dimensiones tumorales en el momento de diagnóstico.
- VI. Si pretendemos reducir la probabilidad de sufrir retinopatía debemos de colimar la dosis de manera que se reciba la menor dosis en la foveola posible. El resto de las variables de las que depende esta patología no son controlables.

- VII. La dosis en el cristalino debe ser lo más baja posible si pretendemos disminuir el riesgo de una catarata radioinducida. El resto de las variables que intervienen no son controlables pues dependen de las características del tumor en el momento de diagnóstico.
- VIII. Para minimizar el desprendimiento de retina la única posibilidad que tenemos es disminuir la duración del implante. El resto de las variables que intervienen no son controlables puesto que dependen de las dimensiones del tumor en el momento de diagnóstico.
- IX. Para la neuropatía óptica la variable a optimizar en el tratamiento es la dosis biológica en el nervio óptico. Esto se puede tener en cuenta de dos maneras distintas, colimando la dosis lo máximo posible y aumentando la duración del tratamiento.
- X. Para la hemorragia vítrea no podemos establecer recomendaciones ya que no hemos encontrado asociación con ninguna de las variables que dependen de la forma de tratamiento.
- XI. La incidencia de GNV puede disminuir si disminuimos la dosis biológica en la foveola. Al igual que antes esto se puede lograr mediante dos técnicas, colimando al máximo la radiación y prolongando el tratamiento.
- XII. El dolor y la diplopia pueden reducirse si disminuimos respectivamente la dosis física y biológica a la foveola.
- XIII. La ptosis palpebral y la necrosis escleral no son controlables con el proceso del tratamiento ni con los datos registrados hasta la fecha.
- XIV. Puesto que ninguna de las dosis aquí recogidas, ni física ni biológica, proporciona efectos protectores cuando esta aumenta para ningún observable. Se recomienda colimar la dosis lo máximo posible evitando irradiar estructuras sensibles y tratar con una tasa de dosis lo más baja posible de manera que la dosis biológica sea mínima, dentro de las posibilidades, sin comprometer la correcta cobertura del tumor.
- XV. Incluso cuando el riesgo de neuropatía óptica y retinopatía por radiación puede ser disminuido por la mejora en la colimación de la dosis en el tratamiento ciertas variables como el desprendimiento de retina y el glaucoma neovascular todavía pueden causar una considerable morbilidad ocular y por tanto acabar con la pérdida permanente de la visión debido a una gran masa tumoral retenida después de la braquiterapia.

- XVI. La optimización y adecuación de las dosis puede conducir a esquemas de tratamiento válidos donde se ajuste la duración del implante o la dosis del mismo de forma que se maximice el control de la enfermedad con los menores efectos secundarios.

Conclusiones

- I. Las propiedades de la cohorte de pacientes en cuanto al diagnóstico, a las características demográficas, a la localización, a la clasificación tumoral y a la aplicación de los tratamientos son similares a las series de pacientes publicadas hasta la fecha exceptuando el parámetro color del iris que, debido a las características poblacionales, presenta predominancia el color verde-avellana.
- II. El tamaño tumoral en el momento de diagnóstico es la única variable común que tiene repercusión estadística en el control local, la conservación del órgano, la pérdida de agudeza visual y la supervivencia específica. Las dosis radiobiológicas no actúan como factor pronóstico para ninguno de los eventos anteriores.
- III. La pérdida de la agudeza visual durante los primeros 5 años puede ser modelada mediante una función exponencial negativa dependiente de 3 parámetros.
- IV. Las mayores dimensiones físicas del tumor tienen repercusión estadística y actúan como factores desfavorables para todos los efectos secundarios estudiados excepto la aparición de cataratas.
- V. Para los efectos secundarios muy frecuentes, las mayores dosis físicas en la foveola y el cristalino tienen repercusión estadística en la aparición de retinopatía y cataratas respectivamente. La dosis biológica en el nervio óptico y en la foveola presentan significación estadística para la neuropatía por radiación y el glaucoma neovascular. Para la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina no existe correlación estadística con ninguna de las dosis estudiadas.
- VI. Para los efectos secundarios frecuentes, la dosis biológica en la foveola presenta significación estadística para la aparición de dolor y diplopia. La ptosis parpebral y la necrosis escleral solo dependen de algunas de las características del paciente y del tumor en el momento de tratamiento.
- VII. Cuando las dosis físicas y biológicas son estadísticamente significativas en los estudios multivariados, siempre actúan como factores pronósticos desfavorables. Por tanto, es necesario personalizar la dosimetría de cada paciente con objeto de minimizar estas dosis en la medida de lo posible sin comprometer la correcta cobertura del tumor.

Bibliografía

1. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(4):239-251.
2. Bell DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control*. 2004;11(5):296-303.
3. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4651-4659.
4. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Approach to counseling patients with posterior uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(3):143-145.
5. Gamel JW, McLean IW, McCurdy JB. Biologic distinctions between cure and time to death in 2892 patients with intraocular melanoma. *Cancer*. 1993;71(7):2299-2305.
6. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh W-J, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1639-1643.
7. Rajpal S, Moore R, Karakousis CP. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer*. 1983;52(2):334-336.
8. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología Clínica. 5 Edición*. 2012th ed. (S.A. Elsevier España, ed.). Barcelona; 2004.
9. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93-102.
10. COMS. Quality of life assessment in the collaborative ocular melanoma study: design and methods. COMS-QOLS Report No. 1. COMS Quality of Life Study Group. *Ophthalmic Epidemiol*. 1999;6(1):5-17.
11. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, McGuirk K, Ottensmeier C, Pearce N, Salvi S, Stedman B, Szlosarek P, Turnbull N, United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2404-2412.
12. Singh A, Rennie I, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):962-7.
13. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N, Beiki-Ardakani A, Kivelä T, Raivio V, Heikkonen J, Desjardins L, Dendale R, Mazal A, Bornfeld N, Sauerwein W, Flaherty D, Brualla L, Honavar SG, Reddy VA, Suzuki S, Murakami N, Saakyan S, Valskiy V, Amiryan A, Seregard S, All-Eriksson C, Hjelmqvist L, Lundell G, Sinclair G, Lundell M, Damato B, Errington RD, Mayles P, Mayles H, Bergstrom C, Grossniklaus H, Crocker I, Butker E, Wilson M, Haik B, Geischen H, Patra P, Duker J, Mignano J, Rivard M, Finger PT, Semenova E, Choi W, Kalach NI. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1-14.
14. Gagne NL, Leonard KL, Huber KE, Mignano JE, Duker JS, Laver N V, Rivard J, Mignano JE. BEDVH-A method for evaluating biologically effective dose volume histograms: application to eye plaque brachytherapy implants. *Med Phys*. 2012;39(2):976-

- 983.
15. Gagne NL, Leonard KL, Rivard MJ. Radiobiology for eye plaque brachytherapy and evaluation of implant duration and radionuclide choice using an objective function. *Med Phys.* 2012;39(6):3332-3342.
 16. Michael J, van der Kogel A. Basic Clinical Radiobiology. In: Arnold H, ed. *Capitulos 1-8*. 4 edition. London; 2009:1-119.
 17. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol.* 1985;58(690):515-528.
 18. Evans MDC, Astrahan MA, Bate R. Tumor localization using fundus view photography for episcleral plaque therapy. *Med Phys.* 1993;20(3):769-775.
 19. Coroi M, Muțiu G, Roșca E, Burtă L, Ilin R, Manole F. Choroidal melanocytes and associated pathology. *Rom J Morphol Embryol.* 2006;47(3):269-272.
 20. Lipski AC, Lakotka N, Riechardt AI, Willerding GD, Heufelder J, Türkmen S, Keilholz U, Moser L, Jousen AM. Diagnosis of and therapy for choroidal melanoma. *Klin Monatsblätter für Augenheilkd.* 2013;230(10):1005-1019.
 21. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881-1885.
 22. Gamel JW, McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanomas: correlation of cytologic features with prognosis. *Cancer.* 1978;41(5):1897-1901.
 23. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol.* 1982;13(2):123-132.
 24. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology.* 2003;110(5):956-961.
 25. Raivio I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1977;(133):1-64.
 26. Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(1):143-150.
 27. Strickland D, Lee JA. Melanomas of eye: stability of rates. *Am J Epidemiol.* 1981;113(6):700-702.
 28. Yu G-P, Hu D-N, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):800-806.
 29. Shammas HF, Watzke RC. Bilateral choroidal melanomas. Case report and incidence. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:617-23.
 30. Laver N V, McLaughlin ME, Duker JS. Ocular melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(12):1778-1784.
 31. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología Clínica*. (Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health, ed.). Barcelona; 1989.
 32. Barzilai DA, Koroukian SM, Neuhauser D, Cooper KD, Rimm AA, Cooper GS. The sensitivity of Medicare data for identifying incident cases of invasive melanoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2004;15(2):179-184.

33. Vidal JL, Bacin F, Albuisson E, Rozan R, Desjardins L, D'Hermies F, Grange JD, Chauvel P, Caujolle JP, Sahel J. "Melanoma 92". Epidemiological study of uveal melanoma in France. *J Fr d'ophtalmologie*. 1995;18(8-9):520-528.
34. Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, Atalay HT, Manjandavida FP, Pieretti G, Shields JA. Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2013;27(3):197-201.
35. Barr CC, McLean IW, Zimmerman LE. Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(12):2133-2136.
36. Hu D-N, Yu G-P, McCormick SA, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):612-617.
37. Kaneko A. Malignant ophthalmic tumors. *Nihon Rinsho*. 1993;51:1013-1020.
38. Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):75-84.
39. Saornil MA. Iris colour and uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):448-452.
40. Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):423-434.
41. Singh AD, Wang MX, Donoso LA, Shields CL, Potter PD, Shields JA, Elston RC, Fijal B. Familial uveal melanoma, III. Is the occurrence of familial uveal melanoma coincidental?. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1101-1104.
42. Mukai S, Dryja TP. Loss of alleles at polymorphic loci on chromosome 2 in uveal melanoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;22(1):45-53.
43. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1274-1280.
44. 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(18):5773-5777.
45. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lash TL, Lommatzsch PK, Taubert G, Bornfeld N, Jöckel K-H. Mobile phone use and risk of uveal melanoma: results of the risk factors for uveal melanoma case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):120-123.
46. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105(1):195-198.
47. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, Augsburger JJ, Lavin PT. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*. 1982;89(8):953-960.
48. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer*. 1967;20(4):493-507.
49. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1784-1789.

50. Leyvraz S, Keilholz U, S. L, U. K, Leyvraz S, Keilholz U. Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol.* 2012;24(2):162-169.
51. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer.* 1990;66(7):1596-1600.
52. Jay M, McCartney AC. Familial malignant melanoma of the uvea and p53: a Victorian detective story. *Surv Ophthalmol.* 37(6):457-462.
53. Canning CR, Hungerford J. Familial uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(4):241-243.
54. Friedman SM, Margo CE. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):694-695.
55. Foster WJ, Fuller CE, Perry A, Harbour JW. Status of the NF1 tumor suppressor locus in uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(9):1311-1315.
56. Johnson MW, Skuta GL, Kincaid MC, Nelson CC, Wolter JR. Malignant melanoma of the iris in xeroderma pigmentosum. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(3):402-407.
57. Gündüz K, Shields JA, Shields CL, Eagle RC. Cutaneous melanoma metastatic to the vitreous cavity. *Ophthalmology.* 1998;105(4):600-605.
58. Damato B. Time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom. *Eye.* 2001;15(Pt 2):155-158.
59. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3):333-338.
60. Simpson ER. Ciliary body melanoma: a special challenge. *Can J Ophthalmol.* 2004;39(4):365-371.
61. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control.* 2004;11(5):304-309.
62. Callender G. Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1931;36:131-142.
63. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol.* 1978;86(4):557-564.
64. Gass JD. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. The XXXIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(3):299-323.
65. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(4):502-509.
66. COMS. Histopathologic Characteristics of Uveal Melanomas in Eyes Enucleated From the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS Report No. 6. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(6):745-766.
67. COMS. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(7):886-893.
68. Char DH, Miller T. Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative

- therapy. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(7):692-696.
69. Char DH, Stone RD, Irvine AR, Crawford JB, Hilton GF, Lonn LI, Schwartz A. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(2):223-230.
70. Char DH. Ocular melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83(2):253-274.
71. García Álvarez C. Tesis doctoral: Estudio de la observación como alternativa terapéutica en el melanoma de coroides. 2012.
72. COMS. Factors Predictive of Growth and Treatment of Small Choroidal Melanoma: COMS Report No. 5. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(12):1537-1544.
73. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(2):544-555.
74. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1230-1244.
75. Papastefanou VP, Cohen VML. Uveal melanoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011(Article ID 573974):13 pages.
76. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. 3. The relationship of congenital ocular melanocytosis and neurofibromatosis in uveal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1967;77(3):331-336.
77. de la Cruz PO, Specht CS, McLean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;65(1):112-115.
78. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):969-982.
79. Woll E, Bedikian A, Legha SS. Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. *Melanoma Res*. 1999;9(6):575-581.
80. Patel M, Winston CB, Marr BP, Carvajal RD, Schwartz GK, Wolchok J, Busam K, Abramson DH. Characterization of computed tomography scan abnormalities in patients with biopsy-proven hepatic metastases from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1576-1582.
81. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh W-J, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J. Second primary cancers after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: COMS Report No. 25. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(5):601-604.
82. Goh AY, Layton CJ. Evolving systemic targeted therapy strategies in uveal melanoma and implications for ophthalmic management: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44(6):509-519.
83. COMS. 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;124(12):1684-1693.

84. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(2):245-250.
85. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8076-8080.
86. COMS. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(6):779-796.
87. Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):936-951.
88. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, Kelly CC, Rudich DS, Nagori A V, Wakade OA, Mehta S, Forte L, Long A, Dellacava EF, Kaplan B, Shields JA. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):989-998.
89. Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye*. 2009;23(12):2152-2160.
90. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(12):1894-1899.
91. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Shields JA. Diffuse versus nondiffuse small (≤ 3 MM thickness) choroidal melanoma: comparative analysis in 1,751 cases. The 2012 F. Phinizy Calhoun lecture. *Retina*. 2013;33(9):1763-1776.
92. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32(7):1363-1372.
93. Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):652-656.
94. Pogrzebielski A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(12):1646-1649.
95. Leonard BC, Shields JA, McDonald PR. Malignant melanomas of the uveal tract in children and young adults. *Can J Ophthalmol*. 1975;10(4):441-449.
96. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943--1952. *Acta Ophthalmol*. 1982;60(2):161-182.
97. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(7):918-923.
98. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):605-613.
99. Burris CKH, Papastefanou VP, Thaug C, Restori M, Arora AK, Sagoo MS, Cohen

- VML. Detection of extrascleral extension in uveal melanoma with histopathological correlation. *Orbit*. 2018;9:1-6.
100. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, Feinstein E, Pesch A, Gonzalez C, Lally SE, Mashayekhi A, Shields JA. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):993-1003.
 101. McLean MJ, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(1):48-58.
 102. Pe'er J, Gnessin H, Shargal Y, Livni N. PC-10 immunostaining of proliferating cell nuclear antigen in posterior uveal melanoma. Enucleation versus enucleation postirradiation groups. *Ophthalmology*. 1994;101(1):56-62.
 103. Schilling H, Sehu KW, Lee WR. A histologic study (including DNA quantification and Ki-67 labeling index) in uveal melanomas after brachytherapy with ruthenium plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(10):2081-2092.
 104. Karlsson M, Boeryd B, Carstensen J, Frånlund B, Gustafsson B, Kågedal B, Sun XF, Wingren S. Correlations of Ki-67 and PCNA to DNA ploidy, S-phase fraction and survival in uveal melanoma. *Eur J Cancer*. 1996;32(2):357-362.
 105. Mooy CM, Luyten GP, de Jong PT, Luijckx TM, Stijnen T, van de Ham F, van Vroonhoven CC, Bosman FT. Immunohistochemical and prognostic analysis of apoptosis and proliferation in uveal melanoma. *Am J Pathol*. 1995;147(4):1097-1104.
 106. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Genderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, Gruman LM. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1389-1398.
 107. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(11):2471-2480.
 108. Folberg R, Pe'er J, Gruman LM, Woolson RF, Jeng G, Montague PR, Moninger TO, Yi H, Moore KC. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched case-control study. *Hum Pathol*. 1992;23(11):1298-1305.
 109. Al-Jamal RT, Mäkitie T, Kivelä T. Nucleolar diameter and microvascular factors as independent predictors of mortality from malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(6):2381-2389.
 110. Huntington A, Haugan P, Gamel J, McLean I. A simple cytologic method for predicting the malignant potential of intraocular melanoma. *Pathol Res Pract*. 1989;185(5):631-634.
 111. Pe'er J, Rummelt V, Mawn L, Hwang T, Woolson RF, Folberg R. Mean of the ten largest nucleoli, microcirculation architecture, and prognosis of ciliochoroidal melanomas. *Ophthalmology*. 1994;101(7):1227-1235.
 112. Desjardins L, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Lerouic L, Sastre X, Dendale R, Couturier J, Piperno-Neumann S, Dorval T, Mariani P, Salmon R, Plancher C, Asselain B. Prognostic factors for malignant uveal melanoma. Retrospective study on 2,241 patients and recent contribution of monosomy-3 research. *J Fr d'ophtalmologie*. 2006;29(7):741-749.

113. Scholes AGM, 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(3):1008-1011.
114. Kilic E, Naus NC, van Gils W, Klaver CC, van Til ME, Verbiest MM, Stijnen T, Mooy CM, Paridaens D, Beverloo HB, Luyten GP, de Klein A. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(7):2253-2257.
115. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68+ cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1414-1421.
116. Herwig MC, Grossniklaus HE. Role of macrophages in uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol.* 2011;6(4):405-407.
117. Bronkhorst IHG, Jager MJ. Uveal melanoma: the inflammatory microenvironment. *J Innate Immun.* 2012;4(5-6):454-462.
118. Frenkel S, Zloto O, Pe'er J, Barak V. Insulin-like growth factor-1 as a predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):490-493.
119. Girnita A, All-Ericsson C, Economou MA, Aström K, Axelson M, Seregard S, Larsson O, Girnita L. The insulin-like growth factor-I receptor inhibitor picropodophyllin causes tumor regression and attenuates mechanisms involved in invasion of uveal melanoma cells. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1383-1391.
120. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, Bartolazzi A, Jager MJ, Larsson O. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(1):1-8.
121. Blom DJ, Luyten GP, Mooy C, Kerkvliet S, Zwinderman AH, Jager MJ. Human leukocyte antigen class I expression. Marker of poor prognosis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(9):1865-1872.
122. Jager MJ, de Wolff-Rouendaal D, Breebaart AC, Ruiter DJ. Expression of HLA antigens in paraffin sections of uveal melanomas. *Doc Ophthalmol.* 1986;64(1):69-76.
123. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, Douglas A, Howard P. Cytogenetics of Uveal Melanoma. A 7-Year Clinical Experience. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1925-1931.
124. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, Potter AM, Rees RC. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;19(1):22-28.
125. Damato B, Dopierala J, Klaasen A, van Dijk M, Sibbring J, Coupland SE. Multiplex ligation-dependent probe amplification of uveal melanoma: correlation with metastatic death. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3048-3055.
126. Häusler T, Stang A, Anastassiou G, Jöckel K-H, Mrzyk S, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M. Loss of heterozygosity of 1p in uveal melanomas with monosomy 3. *Int J cancer.* 2005;116(6):909-913.
127. Aalto Y, Eriksson L, Seregard S, Larsson O, Knuutila S. Concomitant loss of

- chromosome 3 and whole arm losses and gains of chromosome 1, 6, or 8 in metastasizing primary uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(2):313-317.
128. Singh AD, Damato B, Howard P, Harbour JW. Uveal melanoma: genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(1):85-97.
 129. Tschentscher F, Hüsing J, Hölter T, Kruse E, Dresen IG, Jöckel K-H, Anastassiou G, Schilling H, Bornfeld N, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res.* 2003;63(10):2578-2584.
 130. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res.* 2004;64(20):7205-7209.
 131. Walter SD, Chao DL, Feuer W, Schiffman J, Char DH, Harbour JW. Prognostic Implications of Tumor Diameter in Association With Gene Expression Profile for Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(7):734-740.
 132. McLean IW, Keefe KS, Burnier MN. Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size. *Ophthalmology.* 1997;104(5):777-780.
 133. Harbour JW, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology.* 2014;121(6):1281-1288.
 134. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, Diddie KR, Engstrom RE, Finger PT, Hovland KR, Joffe L, Olsen KR, Wells CG, Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS Group). The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2197-2206.
 135. Gass JD. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology.* 1980;87(6):523-528.
 136. Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T, Kivelä T. Iodine Brachytherapy as an Alternative to Enucleation for Large Uveal Melanomas. *Ophthalmology.* 2003;110(11):2223-2234.
 137. Furdová A, Ferková A, Krásnik V, Krčová I, Horkovičová K. Malignant Choroidal Melanoma in T4 Orbital Stage; Prosthesis of the Orbit. *Ces a Slov Oftalmol Cas Ces Oftalmol Spol a Slov Oftalmol Spol.* 2015;71(3):150-157.
 138. De Potter P, Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology.* 2003;110(2):406-413.
 139. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(3):315-321.
 140. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke-Kemme HM, de Wolff-Rouendaal D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol.* 1992;82(3):185-191.
 141. Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP, Patrick KA,

- Morton SJ, Remmer MH, Parendo A, Schlitt MA, Shields JA. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015;122(3):600-609.
142. Bartlema YM, Oosterhuis JA, Journée-De Korver JG, Tjho-Heslinga RE, Keunen JEE. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1370-1373.
143. Robertson DM, Salomão DR. The effect of transpupillary thermotherapy on the human macula. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(5):652-656.
144. Singh AD, Kivelä T. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):129-142.
145. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Horstmann G, Wowra B, Kampik A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1381-1388.
146. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology*. 1980;87(6):571-581.
147. Lentle B. Radiation and medicine: introductions. *Radiat Phys Chem*. 1985;24(3):267-72.
148. Papanikolaou N. *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice*. (Press C, ed.). London: CRC Press; 1 edition (June 12, 2007); 2008.
149. Frutos-Baraja J, Saornil-Álvarez MA, Pérez-Calatayud J, del Castillo-Belmonte A, López-Lara-Martín F. Estado actual y tendencias en investigación en la dosimetría de la braquiterapia epiescleral. *Rev Física Médica*. 2004;5(1):5-17.
150. Robertson DM. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):161-170.
151. 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(6):420-425.
152. COMS. Design and methods of a clinical trial for a rare condition: the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS Report No. 3. *Control Clin Trials*. 1993;14(5):362-391.
153. Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, Hawkins BS, Diener-West M, McLaughlin JA. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1988;95(7):1000-1004.
154. Stallard HB. Malignant Melanoma of the Choroid treated with Radioactive Applicators: Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 29th November 1960. *Ann R Coll Surg Engl*. 1961;29(3):170-182.
155. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1930;14(4):145-152.
156. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*. 1966;50(3):147-155.
157. Lommatzsch PK. Results after beta-irradiation ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) of choroidal melanomas. Twenty years' experience. *Am J Clin Oncol*. 1987;10(2):146-151.

158. Lean EK, Cohen DM, Liggett PE, Luxton G, Langholz B, Lau R, Astrahan MA, Hyden EC, Petrovich Z. Episcleral radioactive plaque therapy: initial clinical experience with 56 patients. *Am J Clin Oncol*. 1990;13(3):185-190.
159. van Ginderdeuren R, van Limbergen E, Spileers W. 18 years' experience with high dose rate strontium-90 brachytherapy of small to medium sized posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10):1306-1310.
160. Nath R, Yue N, Shahnazi K, Bongiorno PJ. Measurement of dose-rate constant for 103Pd seeds with air kerma strength calibration based upon a primary national standard. *Med Phys*. 2000;27(4):655-658.
161. Sealy R, le Roux PL, Rapley F, Hering E, Shackleton D, Sevel D. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources. *Br J Radiol*. 1976;49(582):551-554.
162. Rivard MJ, Melhus CS, Sioshansi S, Morr J. The impact of prescription depth, dose rate, plaque size, and source loading on the central axis using 103Pd, 125I, and 131Cs. *Brachytherapy*. 7(4):327-335.
163. Chaudhry IA, Liu M, Shamsi FA, Arat YO, Shetlar DJ, Boniuk M. Corneoscleral necrosis after episcleral Au-198 brachytherapy of uveal melanoma. *Retina*. 2009;29(1):73-79.
164. Parashar B, Wernicke AG, Pavese A, Singh P, Trichter S, Sabbas A, Kutler DI, Kuhel W, Port JL, Lee PC, Nori D, Chao KSC. Cesium-131 permanent seed brachytherapy: dosimetric evaluation and radiation exposure to surgeons, radiation oncologists, and staff. *Brachytherapy*. 10(6):508-513.
165. Chiu-Tsao S-T, Astrahan MA, Finger PT, Followill DS, Meigooni AS, Melhus CS, Mourtada F, Napolitano ME, Nath R, Rivard MJ, Rogers DWO, Thomson RM. Dosimetry of (125)I and (103)Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys*. 2012;39(10):6161-6184.
166. Dolan J, Lia Z, Williamson JF. Monte Carlo and experimental dosimetry of an 125I brachytherapy seed. *Med Phys*. 2006;33(12):4675-4684.
167. Zimmermann LW, Amoush A, Wilkinson DA. Episcleral eye plaque dosimetry comparison for the eye physics EP917 using plaque simulator and Monte Carlo simulation. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(6):222-239.
168. Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology*. 1980;87(6):582-590.
169. Packer S, Rotman M, Fairchild RG, Albert DM, Atkins HL, Chan B. Irradiation of choroidal melanoma with iodine 125 ophthalmic plaque. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(8):1453-1457.
170. Packer S, Rotman M, Salanitro P. Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma. Clinical experience. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1700-1708.
171. Earle J, Kline RW, Robertson DM. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(6):763-764.
172. 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(11):2356-2362.

173. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in beta-radiation of posterior choroidal melanomas with ¹⁰⁶Ru plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1360-1366.
174. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys.* 1995;22(2):209-234.
175. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys.* 2004;31(3):633-674.
176. ICRU. Dosimetry of Beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources. *J ICRU.* 2004;4(3):21-89.
177. Rivard MJ. Comment on "Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43" [Med. Phys. 22, 209-234 (1995)]. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys.* 1999;26(11):2514-2514.
178. Laube T, Flühs D, Kessler C, Bornfeld N. Determination of surgeon's absorbed dose in iodine 125 and ruthenium 106 ophthalmic plaque surgery. *Ophthalmology.* 2000;107(2):366-368.
179. Perez-Calatayud J, Silva EC, Contreras VC, Puell TE, de Frutos-Baraja J, Pino Sorroche F, Pujades Claumarchirant MC, Richart Sancho J. Protección radiológica en Braquiterapia. Informe del grupo de trabajo de Braquiterapia de la SEFM. *Rev Fís Med.* 2015;16(2):11-47.
180. De Frutos-Baraja J, del Castillo-Belmonte A, Hernando-González I, Sánchez-Carmona G, Cid-Galache A, Barrio-Lazo F, Pereda-Barroeta N, Giraldo-Arguello A, Saornil-Alvarez M, López-Lara-Martin F. Dose to professionals in episcleral brachytherapy. In: *11th Interantional Congress of the International Radiation Protection Association.* Madrid; 2004:1-5.
181. Burnet NG, Wurm R, Nyman J, Peacock JH. Normal tissue radiosensitivity--how important is it? *Clin Oncol.* 1996;8(1):25-34.
182. Grin-Jorgensen C, Berke A, Grin M. Ocular melanoma. *Dermatol Clin.* 1992;10(4):663-668.
183. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye.* 2013;27(2):163-171.
184. Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol.* 1994;5(3):59-65.
185. Egbert PR, Fajardo LF, Donaldson SS, Moazed K. Posterior ocular abnormalities after irradiation for retinoblastoma: a histopathological study. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(9):660-665.
186. Kim IK, Lane AM, Egan KM, Munzenrider J, Gragoudas ES. Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1617-1622.

187. Levin LA, Gragoudas ES, Lessell S. Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology*. 2000;107(2):370-374.
188. Cappin JM. Malignant melanoma and rubeosis iridis. Histopathological and statistical study. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(11):815-824.
189. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 27. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1363-1371.
190. Radin PP, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Dendale R, Sastre X, Desjardins L. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1731-1736.
191. Augsburger JJ, Oehlschläger U, Manzitti JE. Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. Retinoblastoma International Collaborative Study report 2. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(8):469-475.
192. Lim JI, Petrovich Z. Radioactive plaque therapy for metastatic choroidal carcinoma. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1927-1931.
193. López-Caballero C, Saornil MA, De Frutos J, Bianciotto C, Muiños Y, Almaraz A, López-Lara F, Contreras I. High-dose iodine-125 episcleral brachytherapy for circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):470-473.
194. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(2):170-177.
195. Rashid M, Heikkinen J, Kivelä T. Tumor Regression After Brachytherapy for Choroidal Melanoma: Reduction of Thickness and Cross-Sectional Area by Shape and Regression Pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4):2612-2623.
196. Bergonié J, Tribondeau L. Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. *Radiat Res*. 1959;11:587-588.
197. Vogin G, Foray N. The law of Bergonié and Tribondeau: a nice formula for a first approximation. *Int J Radiat Biol*. 2013;89(1):2-8.
198. Chin MS, Lujan-Hernandez J, Babchenko O, Bannon E, Perry DJ, Chappell AG, Lo Y-C, Fitzgerald TJ, Lalikos JF. External Volume Expansion in Irradiated Tissue: Effects on the Recipient Site. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(5):799-807.
199. Puck TT, Marcus PI, Cieciora SJ. Clonal growth of mammalian cells in vitro; growth characteristics of colonies from single HeLa cells with and without a feeder layer. *J Exp Med*. 1956;103(2):273-283.
200. Puck TT, Marcus PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med*. 1956;103(5):653-666.
201. Withers HR. The Four R's of Radiotherapy. *Adv Radiat Biol*. 1975;5:241-271.
202. Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of Radiobiology. *Int J Radiat Biol*. 2009;56(6):1045-1048.
203. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(11):1981-1997.

204. Baltas D, Lymperopoulou G, Löffler E, Mavroidis P. A radiobiological investigation on dose and dose rate for permanent implant brachytherapy of breast using ^{125}I or ^{103}Pd sources. *Med Phys.* 2010;37(6):2572-2586.
205. Gillette EL, Mahler PA, Powers BE, Gillette SM, Vujaskovic Z. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1309-1318.
206. Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R, Peters LJ, Morrison WH, Garden AS, Ha CS, Ang KK. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol.* 1994;30(1):17-25.
207. Jeganathan VSE, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):650-659.
208. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology.* 2004;111(9):1768-1777.
209. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: Empirical data and simulation of collimating plaques. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3425-3434.
210. Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, Straatsma BR, Simpson ER, Hawkins BS. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1390-1397.
211. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos. Asociación Médica Mundial. *Lancet.* 2000;356-1123.
212. Rivard MJ, Melhus CS, Granero D, Perez-Calatayud J, Ballester F. An approach to using conventional brachytherapy software for clinical treatment planning of complex, Monte Carlo-based brachytherapy dose distributions. *Med Phys.* 2009;36(6):1968-1975.
213. de Frutos-Baraja J, Lorente-Manso M, Sendon-del Rio J, del Castillo-Belmonte A, Saornil-Alvarez M, Lopez-Lara-Martin F. Use of general Brachytherapy planning system with epiescleral plaques. *Phys Med.* 2001;17(4):4-6.
214. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Kampp TD, Liggett PE, Sapozink MD, Petrovich Z. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18(3):679-687.
215. Poder J, Corde S. I-125 ROPES eye plaque dosimetry: validation of a commercial 3D ophthalmic brachytherapy treatment planning system and independent dose calculation software with GafChromic® EBT3 films. *Med Phys.* 2013;40(12):1-11.
216. Chiu-Tsao S-T, Astrahan MA, Finger PT, Followill DS, Meigooni AS, Melhus CS, Mourtada F, Napolitano ME, Nath R, Rivard MJ, Rogers DWO, Thomson RM. Dosimetry of ^{125}I and ^{103}Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: Report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys.* 2012;39(10):6161-6184.
217. Caswell RS, Deluca P, Seltzer SM, Wambersie A. ICRU Report No. 72: Dosimetry of beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources. *J ICRU.* 2004;4(2):2-175.
218. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, Montague P, Moy CS, Schachat AP, Simpson ER, Straatsma BR, Vine AK, Weingeist TA.

- Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001;108(2):348-366.
219. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Liggett PE, Petrovich Z. Optimization of 125I ophthalmic plaque brachytherapy. *Med Phys*. 1990;17(6):1053-1057.
220. Chen Z, Nath R. Biologically effective dose (BED) for interstitial seed implants containing a mixture of radionuclides with different half-lives. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):825-834.
221. Granero D, Pérez-Calatayud J, Ballester F, Casal E, de Frutos JM. Dosimetric study of the 15 mm ROPES eye plaque. *Med Phys*. 2004;31(12):3330-3336.
222. Chiu-Tsao ST, Anderson LL, O'Brien K, Stabile L, Liu JC. Dosimetry for 125I seed (model 6711) in eye plaques. *Med Phys*. 1993;20(2):383-389.
223. Axelsson J, Krohn J. Cerenkov luminescence imaging for accurate placement of radioactive plaques in episcleral brachytherapy of intraocular tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(12):7362-7368.
224. Sloboda RS, Menon G V. Experimental determination of the anisotropy function and anisotropy factor for model 6711 I-125 seeds. *Med Phys*. 2000;27(8):1789-1799.
225. Plagnard J, Oliveira C, Cutarella D, Gouriou J, Aubineau-Lanière I, Rodrigues M, Portugal L, Cardoso J. Full characterization of the 125 I IBt Bebig I25.S16 brachytherapy source and sensitivity study of the absorbed dose to water due to the seed dimensional variations. *Metrologia*. 2012;49(5):223-227.
226. Patel NS, Chiu-Tsao ST, Williamson JF, Fan P, Duckworth T, Shasha D, Harrison LB. Thermoluminescent dosimetry of the Symmetra 125I model I25.S06 interstitial brachytherapy seed. *Med Phys*. 2001;28(8):1761-1769.
227. Lommatzsch PK. Beta-Irradiation of choroidal melanoma with 106Ru/106Rh applicators. 16 Years' experience. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(5):713-717.
228. Bohm TD, Griffin SL, DeLuca PM, DeWerd LA. The effect of ambient pressure on well chamber response: Monte Carlo calculated results for the HDR 1000 plus. *Med Phys*. 2005;32(4):1103-1114.
229. Butler WM, Bice WS, DeWerd LA, Hevezi JM, Huq MS, Ibbott GS, Palta JR, Rivard MJ, Seuntjens JP, Thomadsen BR. Third-party brachytherapy source calibrations and physicist responsibilities: report of the AAPM Low Energy Brachytherapy Source Calibration Working Group. *Med Phys*. 2008;35(9):3860-3865.
230. Tagliaferri L, Pagliara MM, Boldrini L, Caputo CG, Azario PL, Campitelli M, Maria P, Gambacorta A, Smaniotto PD, Frascino V, Deodato F, Alessio P, Morganti G, Kovács PG, Valentini PV, Maria P, Blasi A, Azario L, Campitelli M, Gambacorta MA, Smaniotto D, Frascino V, Deodato F, Morganti AG, Kovács G, Valentini V, Blasi MA. INTERACTS (INTERventional Radiotherapy ACTIVE Teaching School) guidelines for quality assurance in choroidal melanoma interventional radiotherapy (brachytherapy) procedures. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(3):287-295.
231. De Frutos-Baraja JM, Castrodeza-Sanz J, Hernando-González I, Saornil-Alvarez M, Cid-Galache A, Barrio-Lazo F, Sánchez-Carmona G, Diezhandino-García P, del Castillo-Belmonte A, Pereda-Barroeta N, López-Lara F. *Protocols and Procedures as Tools in the*

- Radiation Protection of Patients Undergone to Radiotherapy*. Madrid; 2004.
232. de Frutos J., Sánchez G, Sendón JR, del Castillo-Belmonte A. *Radiation Protection of Patients in Episcleral Brachytherapy*. Viena; 2001.
233. Rosner B. Multivariate methods in ophthalmology with application to other paired-data situations. *Biometrics*. 1984;40(4):1025-1035.
234. Masin SC, Zudini V, Antonelli M. Early alternative derivations of Fechner's law. *J Hist Behav Sci*. 2009;45(1):56-65.
235. Char DH, Kroll SM, Miller T, Castro J, Quivey J. Irradiated uveal melanomas: cytopathologic correlation with prognosis. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(4):509-513.
236. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1494-1501.
237. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy--clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*. 1991;5(2):239-251.
238. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1489-1493.
239. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1571-1578.
240. Merriam GR, Focht EF. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1957;77(5):759-785.
241. Beykin G, Pe'er J, Hemo Y, Frenkel S, Chowers I. Pars plana vitrectomy to repair retinal detachment following brachytherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(12):1534-1537.
242. Danesh-Meyer H V. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2008;15(2):95-100.
243. Stack R, Elder M, Abdelaal A, Hidajat R, Clemett R. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(5):490-494.
244. Petrovich Z, McDonnell JM, Palmer D, Langholz BM, Liggett PE. Histopathologic changes following irradiation for uveal tract melanoma. *Am J Clin Oncol*. 1994;17(4):298-306.
245. Dawson E, Sagoo MS, Mehta JS, Comer R, Hungerford J, Lee J. Strabismus in adults with uveal melanoma following episcleral plaque brachytherapy. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2017;11(6):584-588.
246. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-481.
247. Lunn M, McNeil D. Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics*. 1995;51(2):524-532.
248. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*. 1998;317(7172):1572-1580.
249. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Nussenbaum B, Wang EW. A practical

- guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(3):331-336.
250. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331-1336.
251. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323-1330.
252. Miguel D, Frutos-Baraja JM de, López-Lara F, Saornil MA, García-Álvarez C, Alonso P, Diezhandino P. Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10(2):123-131.
253. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F, Saornil MA, García-Álvarez C, Alonso P, Diezhandino P. Radiobiological doses , tumor , and treatment features influence on local control , enucleation rates , and survival after episcleral brachytherapy . A 20-year retrospective analysis from a single- institution : part I. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10(4):337-346.
254. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F, Saornil MA, García-Álvarez C, Alonso P, Diezhandino P. Radiobiological doses , tumor , and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy . A 20-year retrospective analysis from a single-institution : part II. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10(4):347-359.
255. Ray SK, Bhatnagar R, Hartsell WF, Desai GR. Review of eye plaque dosimetry based on AAPM Task Group 43 recommendations. American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):701-706.
256. Cox DR, Society S, Methodological SB. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34(2):187-220.
257. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-387.
258. Lenth R V. Least-Squares Means: The R Package Ismeans. *J Stat Softw.* 2016;69(1):1-33.
259. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients. *Arch la Soc Española Oftalmol.* 2013;88(11):433-438.
260. Graell X, JM C, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pijul O, Roca G, Arruga J. Original Article Age Distribution of Uveal Melanoma and Its Relationship To Survival. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:343-348.
261. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz J-M, Paci E, EURO CARE Working Group. Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007;114(12):2309-2315.
262. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, Survival Predictors, and Metastatic Death in Patients With Choroidal Melanoma: Tentative Evidence of a Therapeutic Effect on Survival. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(5):605-613.
263. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN, Shields PW, Furuta M, Shields JA. Prognosis of uveal

- melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doyne Lecture. *Eye*. 2015;29(8):1027-1035.
264. Regan S, Judge HE, Gragoudas ES, Egan KM. Iris color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(6):811-814.
265. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):101-108.
266. Pogrzebielski A, Starzycka M, Romanowska-Dixon B, Jakubowska B, Szpakowicz U. The analysis of I125 brachytherapy complications in cases of uveal melanoma. *Klin Oczna*. 2005;107(1-3):49-53.
267. Aziz HA, Singh N, Bena J, Wilkinson A, Singh AD. Vision Loss Following Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(6):615-620.
268. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):579-589.
269. Marconi DG, De Castro DG, Rebouças LM, Bernardes Gil GO, Fogaroli RC, Conte Maia MA, Gobo Silva ML, Assis Pellizzon AC, Moton Chojniak MM. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma. *Brachytherapy*. 2013;12(3):235-239.
270. Verschueren KMS, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, Ketelaars M, Klijsen FLL, Haeseker BI, Ligtenberg SMB, Keunen JEE, Marijnen CAM. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium106 brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol*. 2010;95(3):332-338.
271. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Local tumor control after 106Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):385-391.
272. Damato B, Eleuteri A, Taktak AFG, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):285-295.
273. Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM, Million RR, Fitzgerald CR. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology*. 1996;10(6):837-847.
274. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gündüz K, Miyamoto C, Micaily B, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1219-1228.
275. Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM. 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;124(2):226-238.
276. 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;114(11):1357-1365.
277. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, Rivera D, Alkaissi A, Steffey BA, Cai J, Stinnett S, Dutton

- JJ, Buckley EG, Halperin E, Marks LB, Mruthyunjaya P, Kirsch DG. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: An analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):127-136.
278. Correa R, Pera J, Gómez J, Polo A, Gutierrez C, Gutiérrez C, Caminal JM, Modolell I, Navarro V, Guedea F. 125I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma : A single-institution experience in Spain. *Brachytherapy*. 2009;8(3):290-296.
279. Bosworth JL, Packer S, Rotman M, Ho T, Finger PT. Choroidal melanoma: I-125 plaque therapy. *Radiology*. 1988;169(1):249-251.
280. Caminal Mitjana JM, Quintana Casany M, Pera Fábregas J, Cinos Cope C, Guedea F. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2002;77(1):29-38.
281. Bellerive C, Aziz HA, Bena J, Wilkinson A, Suh JH, Plesec T, Singh AD, Bellerive C, Aziz HA, Bena J, Wilkinson A, Suh JH, Plesec T, Singh AD. Local Failure after Episcleral Brachytherapy for Posterior Uveal Melanoma: Patterns, Risk Factors and Management. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:9-16.
282. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, Freire J. Plaque Radiotherapy for Large Posterior Uveal Melanomas (>8-mm thick) in 354 Consecutive Patients. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1838-1849.
283. Berry JL, Dandapani S V, Stevanovic M, Lee TC, Astrahan M, Murphree AL, Kim JW. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics: a 20-year review. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(11):1435-1442.
284. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after Ruthenium 106 brachytherapy. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1137-1141.
285. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):804-811.
286. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai D. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(4):619-623.
287. Saconn PA, Gee CJ, Greven CM, McCoy TP, Ekstrand KE, Greven KM. Alternative dose for choroidal melanoma treated with an iodine-125 radioactive plaque: a single-institution retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):844-848.
288. Quivey JM, Char DH, Phillips TL, Weaver KA, Castro JR, Kroll SM. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(4):613-618.
289. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1579-1587.
290. Fili M, Lundell G, Lundell M, Seregard S. High dose rate and low dose rate ruthenium brachytherapy for uveal melanoma. No association with ocular outcome. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(10):1349-1354.
291. 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):247-251.

292. Bergman L, Nilsson B, Lundell G, Lundell M, Seregard S. Ruthenium Brachytherapy for Uveal Melanoma, 1979–2003 Survival and Functional Outcomes in the Swedish Population. *Ophthalmology*. 2005;112(5):834-840.
293. Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye*. 2008;22(11):1398-1403.
294. Bailey IL, Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res*. 2013;90:2-9.
295. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(3):177-185.
296. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):609-614.
297. Summanen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikkonen J. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:732-739.
298. Lumbroso-Le Rouic L, Charif Chefchaouni M, Levy C, Plancher C, Dendale R, Asselain B, Solignac S, Mazal A, Desjardins L. 125I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye*. 2004;18(9):911-916.
299. Ferris FL, Bailey I. Standardizing the measurement of visual acuity for clinical research studies: Guidelines from the Eye Care Technology Forum. *Ophthalmology*. 1996;103(1):181-182.
300. Wagner A, Chen A, Cook T, Faber D, Winward K, Sause W. Outcomes and Control Rates for I-125 Plaque Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Community-Based Institutional Experience. *ISRN Ophthalmol*. 2014;2014:1-7.
301. Khan N, Khan MK, Bena J, Macklis R, Singh AD. Plaque brachytherapy for uveal melanoma: a vision prognostication model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):285-290.
302. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Visual acuity after Ruthenium106 brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):392-400.
303. Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M, Albano K, Erickson B, Ones ROJ, Ore ELG, Ieler WIM, Urray KEM, Illin MIG, Lbano KAA, Rickson B, Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M, Albano K, Erickson B. 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(4):989-995.
304. Mameghan H, Karolis C, Fisher R, Mameghan J, Billson FA, Donaldson EJ, Giblin ME, Hunyor AB. Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experience from the Prince of Wales and Sydney Eye Hospitals. *Australas Radiol*. 1992;36(3):249-252.
305. Garretson BR, Robertson DM, Earle JD. Choroidal melanoma treatment with iodine 125 brachytherapy. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(10):1394-1397.
306. Naseripour M, Jaber R, Sedaghat A, Azma Z, Nojomi M, Falavarjani KG, Nazari H.

- Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate. *J Contemp Brachytherapy*. 2016;8(1):66-73.
307. Kleineidam M, Guthoff R. Possible effects of radiobiological parameters on metastatic spread of uveal melanomas treated with 106Ru plaques. *Ger J Ophthalmol*. 1994;3(1):22-25.
308. Mossböck G, Rauscher T, Winkler P, Kapp KS, Langmann G. Impact of dose rate on clinical course in uveal melanoma after brachytherapy with ruthenium-106. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(10):571-575.
309. Heindl LM, Lotter M, Strnad V, Sauer R, Naumann GOH, Knorr HLJ. High-dose 106Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinico-pathologic study. *Ophthalmologe*. 2007;104(2):149-157.
310. Tagliaferri L, Pagliara MM, Masciocchi C, Scupola A, Azario L, Grimaldi G, Autorino R, Gambacorta MA, Laricchiuta A, Boldrini L, Valentini V, Blasi MA, Oncologiche S, Cattolica U, Policlinico F, Agostino U, Cattolica U, Policlinico F, Policlinico F, Agostino U, Oftalmologia I, Cattolica U, Universitario FP. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(6):540-547.
311. Rospond-kubiak I, Wróblewska-zierhoffer M, Twardosz-pawlik H. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma – single institution experience. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(6):548-552.
312. Tann AW, Teh BS, Scarboro SB, Lewis GD, Bretana ME, Croft PC, Raizen Y, Butler EB, Kim RS, Chevez-Barrios P, Scheffler AC. Early outcomes of uveal melanoma treated with intraoperative ultrasound guided brachytherapy using custom built plaques. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(4):275-282.
313. Krema H, Xu W, Payne D, Vasquez LM, Pavlin CJ, Simpson R. Factors predictive of radiation retinopathy post 125Iodine brachytherapy for uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(2):158-163.
314. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque Radiotherapy for Juxtapapillary Choroidal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):697.
315. Takiar V, Gombos DS, Mourtada F, Rechner LA, Lawyer AA, Morrison WH, Garden AS, Beadle BM. Disease control and toxicity outcomes using ruthenium eye plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4(4):189-194.
316. Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1068-1070.
317. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2009;23(6):1254-1268.
318. Browne AW, Dandapani S V., Jennelle R, Stevanovic M, Lee TC, Murphree AL, Kampp TD, Astrahan MA, Kim JW, Berry JL. Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. *Brachytherapy*. 2015;14(5):718-725.
319. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*. 1995;102(9):259-279.

320. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma I: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no. 9. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(6):767-778.
321. Boldt HC, Melia BM, Liu JC, Reynolds SM. I-125 brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic abnormalities: the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 30. *Ophthalmology.* 2009;116(1):106-115.
322. Kivelä T, Eskelin S, Mäkitie T, Summanen P. Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(9):2085-2093.
323. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma. *APMIS.* 2007;115(1):1-16.
324. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3268-3275.
325. Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch R, Rohrwacher F. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;32(8):482-487.
326. 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(10):1547-1554.
327. Linstadt D, Castro J, Char D, Decker M, Ahn D, Petti P, Nowakowski V, Quivey J, Phillips TL. Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(3):613-618.
328. Caminal JM, Padrón-Pérez N, Arias L, Masuet-Aumatell C, Gutiérrez C, Piulats JM, Pera J, Català J, Rubio MJ, Arruga J. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye.* 2016;30(6):833-842.
329. Sener EC, Kiratli H, Gedik S, Sanac AS. Ocular motility disturbances after episcleral plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J AAPOS.* 2004;8(1):38-45.
330. Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, Badal J, Devisetty L, Emrich J, Komarnicky L, Shields JA. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma: A case-control study. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1004-1011.
331. Naseripour M, Aghaei H, Sedaghat A, Kheirkhah A, Jaber R, Azma Z. Corneal Patch Graft: A New Approach for Scleral Necrosis Secondary to Plaque Radiotherapy. *Cornea.* 2016;35(4):565-568.
332. Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Radiation-induced optic neuropathy following brachytherapy of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;31(5):267-270.
333. Langmann A, Langmann G, Unlüceri C, Haller E. Motility disorders in brachytherapy of choroid melanomas with Ru106 applicators. *Ophthalmologe.* 1995;92(1):76-78.
334. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol.*

- 1999;117(2):170-177.
335. Thariat J, Grange JD, Mosci C, Rosier L, Maschi C, Lanza F, Nguyen AM, Jaspard F, Bacin F, Bonnin N, Gaucher D, Sauerwein W, Angellier G, Hérault J, Caujolle JP. Visual Outcomes of Parapapillary Uveal Melanomas Following Proton Beam Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):328-335.
336. Hunter N, Muirhead CR. Review of relative biological effectiveness dependence on linear energy transfer for low-LET radiations. *J Radiol Prot.* 2009;29(1):5-21.

Anexos

I. Recogida de datos

PROTOCOLO DE MELANOMA UVEAL - HCUV						
N.º de registro						
N.º de Hª Clínica						

DATOS PERSONALES																		
Apellidos																		
Nombre																		
Fecha Nacimiento										Sexo	V (0)	M (1)						
Dirección																		
Prov.			CP						Tfno.									

ANTECEDENTES GENERALES						
Exposición solar			> 50% (1)	< 50% (0)		
Cáncer cutáneo			Si (1)	No (0)		
Otros cánceres			Si (1)	No (0)		
Inmunosupresión			Si (1)	No (0)		
Depresión (activa en tto)			Si (1)	No (0)		
A. familiares de melanoma			Si (1)	No (0)		
Tabaco	No (0)	<10 (1)	10-20 (2)	>20 (3)	Exfum (4)	

ANTECEDENTES OFTALMOLOGICOS QUE AFECTAN A AV						
Patología	Afecto		Adelfo		Af.	Ad.
Ambliopía	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)		
DMAE	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)		
Glaucoma	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)		
Catarata	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)		
Ret. Diabética	Si (1)	No (0)	Si (1)	No (0)		

Otros	
-------	--

DATOS CLINICOS											
Inicio Síntomas	Día			Mes			Año				
Fecha diagnóstico	Día			Mes			Año				
Motivo del diagnóstico							Rev. Rutin.(1)	Sint. Visual(2)			
Tumor recidivado							Si (1)	No (0)			
Tratamiento previo	Cirugía (1)		Protones (2)		Enuclea. (3)		TTT (4)	BQ (5)			

EXPLORACION											
Lateralidad							OD (1)	OI (2)			
Agudeza visual(afecto) (0,1- 2; 0.01: contar dedos; 0.005: mov manos; 0.001: luz; 0: nada)										,	
Agudeza visual(adelfo) (0,1- 2; 0.01: contar dedos; 0.005: mov manos; 0.001: luz; 0: nada)										,	
PIO (afecto)											
PIO (adelfo)											
BPA											
Color del iris						Marrón (1)	Verd-avell (2)	Azul-gris (3)			
Invasión iris									Si (1)	No(0)	
Rubeosis									Si (1)	No(0)	
Afectación cristalino									Si (1)	No(0)	
Hemovítreo									Si (1)	No(0)	
Otras											
Gonioscopia											
Invasión angular									Si (1)	No(0)	

Localización y tamaño										
				FO (subjativa)			ECO			
Base máxima						,				
Base a 90º						,				
Altura máxima						,				
Borde anterior		CA (1)	CC (2)	Ecuad-ora (3)			Post-ecua (4)			
Borde posterior	CA (1)	CC (2)	Ecuad-ora (3)	>1mm NO (4)		<1mm NO (5)				
Localización Temporal(T) – Nasal (N)										
Afectación macular							Si (1)	No(0)		
Forma tumor		Plano (0)	Nodular (1)	Champi. (2)		Difuso. (3)				
Signos de actividad										
Drusas							Si (1)	No(0)		
D. R.							Si (1)	No(0)		
Pigmento naranja							Si (1)	No(0)		
Tumor yuxtapapilar							Si (1)	No(0)		
Crecimiento demostrado							Si (1)	No(0)		
Fluido subretiniano (OCT)							Si (1)	No(0)		
Disminución AV causada por el tumor							Si (1)	No(0)		
Forma de Champiñón							Si (1)	No(0)		
Causas de disminución de AV por melanoma										
Catarata							Si (1)	No(0)		
Glaucoma							Si (1)	No(0)		
Hemovítreo							Si (1)	No(0)		
Desprendimiento de retina							Si (1)	No(0)		
Hemorragia subretiniana							Si (1)	No(0)		
Edema de mácula							Si (1)	No(0)		
Tumor macular							Si (1)	No(0)		
OCT										
Edema macular							Si (1)	No(0)		

Altura en μm .			
Pruebas de extensión extraocular			
TAC			
Extensión extraocular	Si (1)	No(0)	
RMN			
Extensión extraocular	Si (1)	No(0)	
Pruebas de extensión sistémica			
Pruebas de extensión sistémica	Si (1)	No(0)	
ECO hepática patológica	Si (1)	No(0)	
Analítica perfil hepático patológica	Si (1)	No(0)	
Metástasis	Si (1)	No(0)	

CLASIFICACION DEL MELANOMA				
Tamaño	Pequeño (0)	Mediano (1)	Grande (2)	
Localización	Coroides (0)	CC (1)	Iris (2)	
Actividad			Si (1)	No(0)
Extensión extraocular			Si (1)	No(0)
Extensión sistémica			Si (1)	No(0)
Melanótico			Si (1)	No(0)
Clasificación TNM	T		N	M

TRATAMIENTOS											
Braquiterapia									Si (1)	No(0)	
Fecha implante	Día			Mes			Año				
Fecha retirada	Día			Mes			Año				
Dosis (gy)	Ápex									,	
	Nervio óptico									,	
	Fóvea									,	
Isótopo									Rutenio (1)	Yodo (2)	

Tamaño placa (mm)										
Forma placa	(1: escotada; 2: no escotada)									
RTE protones								Si (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año			
Termoterapia TT								Si (1)	No(0)	
Nº sesiones										
Fecha	Día			Mes			Año			
Nº spots										
Tamaño spot	Mínimo								,	
	Máximo								,	
Potencia (mw)										
Fecha	Día			Mes			Año			
Nº spots										
Tamaño spot	Mínimo								,	
	Máximo								,	
Potencia (mw)										
Fecha	Día			Mes			Año			
Nº spots										
Tamaño spot	Mínimo								,	
	Máximo								,	
Potencia (mw)										

Resección Qca.								Si (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año			
Enucleación			No(0)	Sin RT (1)		Con RT (2)		Centro de origen(3)		
Fecha	Día			Mes			Año			
Observación								Si (1)	No(0)	
Fecha	Día			Mes			Año			
Causa	Pequeño inactiv (1) Rechazo tto (2) Edad avanzada (3) Ojo único (4) MEG (5)									

RECIDIVA

Fecha	Día			Mes			Año			
-------	-----	--	--	-----	--	--	-----	--	--	--

ENUCLEACION SECUNDARIA

Fecha	Día			Mes			Año			
Motivo	Recidiva (1) Efectos secundarios (2)									

METASTASIS

Fecha	Día			Mes			Año			
-------	-----	--	--	-----	--	--	-----	--	--	--

DEFUNCION

Fecha	Día			Mes			Año			
Causa					Melanoma (1)	Otra (2)	N. C. (3)			

II. Seguimiento del paciente

Exploración		
Nº de registro: <input type="text"/>		
Datos Clínicos:	Fecha inicio de los síntomas: <input type="text"/>	
	Fecha diagnóstico: <input type="text"/>	
	Motivo del diagnóstico: <input type="text"/>	
	Tumor Recidivado: <input type="text"/>	
	Tratamiento Previo: <input type="text"/>	
Exploración:		
Lateralidad: <input type="text"/>	Agudeza Visual: <input type="text"/> <input type="text"/>	
	PIO: <input type="text"/> <input type="text"/>	
BPA:	Color del iris: <input type="text"/>	
	Invasión iris: <input type="text"/>	
	Rubeosis: <input type="text"/>	
	Afectación cristalino: <input type="text"/>	
	Otras: <input type="text"/>	
Gonioscopia:	Invasión angular: <input type="text"/>	
Localización y tamaño:	FO (subjativa):	ECO:
	Base máxima: <input type="text"/>	<input type="text"/>
	Base a 90º: <input type="text"/>	<input type="text"/>
	Altura máxima: <input type="text"/>	<input type="text"/>
	Border anterior: <input type="text"/>	
	Border posterior: <input type="text"/>	
	Longitud: <input type="text"/>	
	Latitud: <input type="text"/>	
	Afecta Polo Posterior: <input type="text"/>	
	Yuxtapapilar: <input type="text"/>	
	Forma tumor: <input type="text"/>	
		Nº cuadrantes afectado: <input type="text"/>
		Afectación macular: <input type="text"/>
Signos de actividad:		
Drusas: <input type="text"/>		
DR: <input type="text"/>		
Pigmento naranja: <input type="text"/>		
FSR: <input type="text"/>		
Crecimiento demostrado: <input type="text"/>		
Dismutación AV por tumor: <input type="text"/>		
Forma de Champiñón: <input type="text"/>		
Causas de disminución de AV por melanoma:		
Catarata: <input type="text"/>		
Glaucoma: <input type="text"/>		
Hemovítreo: <input type="text"/>		
Desprendimiento de Retina: <input type="text"/>		
Hemorragia subretiniana: <input type="text"/>		
Edema de mácula: <input type="text"/>		
Tumor macular: <input type="text"/>		
Pruebas de extensión extraocular:	TAC: Extensión extraocular: <input type="text"/>	
	RMN: Extensión extraocular: <input type="text"/>	
Al diagnóstico:	Metástasis: <input type="text"/>	

Seguimientos:

Nº de registro:

Revisión nº:

Fecha de seguimiento:

ECO:

	Afecto:	Adelfo:	BM:	<input type="text"/>
AV:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	B90:	<input type="text"/>
PIO:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	AM:	<input type="text"/>

Complicaciones:

Retinopatía:	<input type="text"/>	Necrosis escleral:	<input type="text"/>	
Neuropatía óptica:	<input type="text"/>	GNV:	<input type="text"/>	
Catarata:	<input type="text"/>	Desprendimiento de retina:	<input type="text"/>	
Ptosis:	<input type="text"/>	Hemorragia vítrea:	<input type="text"/>	Otros: <input type="text"/>
Diplopia:	<input type="text"/>	Membrana epiretiniana:	<input type="text"/>	
Dolor:	<input type="text"/>	Exposición implante:	<input type="text"/>	

III. Consentimiento informado

Nº Hª Cª _____
Nombre _____
Apellidos _____

UNIDAD DE TUMORES INTRAOCULARES

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL COMO TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE COROIDES

D.: _____, mayor de edad, con DNI: _____, libre y voluntariamente

MANIFIESTA

1.- Que ha sido diagnosticado de **MELANOMA UVEAL**, motivo por el cual se le propone como tratamiento más adecuado la braquiterapia epiescleral, a cuyo efecto y con carácter previo a la formación de su voluntad, recibe del

DR. _____

perteneciente a la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid la siguiente información:

- El diagnóstico de mi enfermedad es un MELANOMA DE UVEA
- He sido informado de los tratamientos posibles para la enfermedad que incluyen:
 - o Eucleación
 - o Braquiterapia epiescleral
 - o Radioterapia externa con protones
- Los datos científicos publicados hasta la fecha demuestran que ninguno de los tratamientos modifica el pronóstico de la enfermedad incluso si se aplican con el criterio adecuado
- Dado el tamaño y la localización de la lesión está indicado el tratamiento con braquiterapia epiescleral. La aplicación del tratamiento se llevará a cabo mediante una intervención quirúrgica realizada con anestesia general en la que se colocará una fuente radiactiva sobre la base de la lesión, permaneciendo el tiempo que sea necesario para la correcta aplicación de la dosis terapéutica calculada. Pasado este tiempo se retirará dicha fuente en otra intervención quirúrgica realizada con anestesia local o general.
- Las complicaciones intra y perioperatorias incluyen: Infección asociada con el implante, Perforación del globo ocular, Hemorragias retinianas, vítreas y orbitarias, Alteraciones de la motilidad ocular: estrabismo y diplopía y Las derivadas del tipo de anestesia aplicado.
- Los efectos esperables del tratamiento son:
 - o Regresión o estabilización del tumor sin secuelas
 - o Regresión de la lesión y recidiva posterior que precise de nuevo tratamiento

- o Regresión de la lesión con secuelas tardías, entre las que se encuentran: cataras, retinopatía por radiación, neuropatía óptica por radiación, glaucoma neovascular, queratitis, sequedad ocular y otros menos frecuentes que pueden conducir a la necesidad de enuclear el ojo
- Los últimos datos publicados al respecto como resultados de este tratamiento dan cifras de control tumoral del 90% y de complicaciones irreversibles que condicionan la enucleación del ojo del 10%. La agudeza visual tras el tratamiento está muy condicionada por las características del tumor (tamaño y localización) pero en aproximadamente el 50% de los casos se conserva visión útil.

2.- Que comprende el contenido de esta información, que lee y le es explicada, y de la adicional que solicita, habiéndosele descrito el procedimiento y objetivo de la intervención, así como los riesgos que de la misma pudieran derivarse, incluso aquellos que, aún siendo infrecuentes, tienen la consideración clínica de muy graves.

3.- Que ha recibido previamente información sobre otras opciones o alternativas a esa intervención quirúrgica, y sobre la posibilidad de revocar el presente consentimiento sin la necesidad de dar ninguna explicación.

Como consecuencia de todo lo que antecede, presta su consentimiento para la intervención a que este documento se refiere,

En Valladolid, a ____ de _____ de _____

Firma del Médico

Firma del paciente

Dr. _____

D. _____

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

D.: _____, mayor de edad, con DNI: _____, libre y voluntariamente, revoca el consentimiento prestado con fecha ____ de _____ de _____ y no desea el tratamiento que da por finalizado con esta fecha.

En Valladolid, a ____ de _____ de _____

Firma del Médico



Firma del paciente

Dr. _____

D. _____

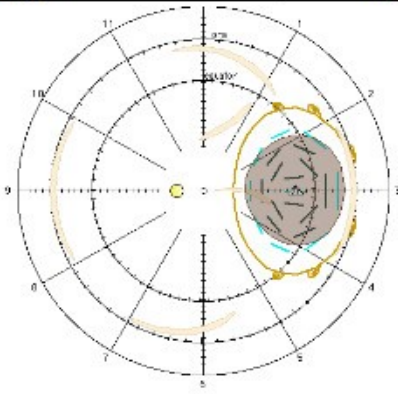
IV. Resumen de los datos del paciente

Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Unidad de Oncología Ocular

Braquiterapia epiescleral										
Recogida de datos										
Datos del paciente										
Nombre										
NHC										
Diagnóstico										
Ojo afecto										
Medio de imagen	FO	TAC	RMN	US	Trans	Angio				
	Tamaño del tumor									
Altura (mm)										
Tamaño radial (mm)										
Tamaño Transverso (mm)										
	Posición del tumor									
Longitud										
Latitud										
	Posición de los órganos de riesgo									
Distancia a mácula (mm)										
Distancia a no (mm)										
	Ojo derecho					Ojo izquierdo				
										

V. Informe dosimétrico

Braquiterapia epiescleral Unidad de Tumores Intraoculares
Informe dosimétrico Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Informe dosimétrico de Braquiterapia Epiescleral			
<u>Paciente</u>			
<u>NHC</u>			
<u>Aplicador</u>	COMS mm, <u>fuentes</u>		
<u>Actividad</u>	mCi (U)		
<u>Isótopo</u>	I-125		
<u>Implante</u>	Lunes, 11 de mayo de 2015, 9:30 horas		
<u>Retirada del implante</u>	Viernes, 15 de mayo de 2015, 9:30 (preinforme)		
<u>Duración del implante</u>	96,00 horas		
Dosis en PTV y órganos de riesgo			
Órgano	Dosis (Gy)	Tasa de dosis (cGy/h)	
Punto de prescripción	86,71	90,32	
Nervio óptico	19,27	20,07	
Mácula	32,07	33,41	
Cristalino	19,16	19,95	
Esclera	246,8	257,0	
Centro del ojo	33,12	34,50	
COMS	86,75	90,36	
ICRU	149,8	156,1	
	Datos del PTV		
	<u>Lateralidad</u>	<u>Ojo izquierdo</u>	
	<u>Tamaño (mm)</u>		
	<u>Radial</u>	14,35	
	<u>Transversal</u>	11,87	
	<u>Altura</u>	5,0	
	<u>Posición</u>		
	<u>Radial (°)</u>	-16	
<u>Transversal (hh:mm)</u>	3:00		
Valladolid, 11 de mayo de 2015			

VI. Monitoreo de la radiación y protección radiológica

Braquiterapia epiescleral Unidad de Tumores Intraoculares
Tasa de dosis entorno al paciente Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Nombre:											
NHC:											
Ojo:	Izquierdo, temporal, medio, Sobre el ecuador										
Fecha de inserción:	Lunes, 11 de mayo de 2015					Hora:	9:30				
Monitor:	<u>Smart Ion</u>				Fondo:	0,5 μ Gy/h					
Posición	Contacto				1 m						
AP	2,83				<u>mSv/h</u>			Sv/h			
LD	63				μ Sv/h			Sv/h			
LI	327				μ Sv/h			Sv/h			
<u>CoronaI</u>	40				μ Sv/h			Sv/h			
<u>Aplicador:</u>	Tipo:	COMS		Modelo:	redonda			Tamaño:	18 mm		
Fuentes:	Isótopo:	I-125		Número:	21		Actividad:	65,89 <u>mCi</u>		83,68 U	
<u>Transiluminación:</u>	AP:	mm				Transversal:	mm				
1º + Indicación											
RT:											
RMN:											
Observaciones:											
Fecha de <u>desinserción</u>	viernes, 15 de mayo de 2015					Hora:	Primera hora				
Monitor:	<u>Smart Ion</u>				Fondo:	0,5 μ Sv/h					
Posición:	Contacto				1 m						
AP					Sv/h			Sv/h			
LD					Sv/h			Sv/h			
LI					Sv/h			Sv/h			
<u>CoronaI</u>					Sv/h			Sv/h			
Observaciones:											

Anexo Publicaciones

Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses

David Miguel, MPhys^{1,2}, Jesús María de Frutos-Baraja, PhD^{1,2}, Francisco López-Lara, PhD^{1,2}, María Antonia Saornil, PhD^{1,2}, Ciro García-Alvarez, PhD^{1,2}, Pilar Alonso, PhD^{1,2}, Patricia Diezhandino, PhD^{1,2}

¹Intraocular Tumors Unit Valladolid University Hospital, Valladolid, ²University of Valladolid, Valladolid, Spain

Abstract

Purpose: To assess the long-term influence of radiobiological doses in the evolution of visual acuity (VA) in patients with uveal melanoma treated by episcleral brachytherapy.

Material and methods: Visual acuity was evaluated prospectively from a case series of 243 patients in 2016 treated with ¹²⁵I. Data analysis was applied to trend VA outcome and find the accurate best-fit line. Biologically effective dose (BED) was included in survival analysis with the use of Kaplan-Meier and Cox regressions. Hazard ratio (HR) and confidence interval at 95% (CI) were determined. Variables statistically significant were analyzed and compared by log-rank tests.

Results: The median follow-up was 74.2 months (range, 3-223). Exponential regression shows a 25% reduction and 50% in visual acuity score (VAS) scale for 5 and 27.8 months, respectively. Cumulative probabilities of survival analysis were 57%, 42%, 27%, and 23% at 3, 5, 10, and 15 years, respectively. Multivariable analysis found tumor height (HR = 1.18, 95% CI: 1.07-1.29), applicator size (HR = 1.22, 95% CI: 1.08-1.36), juxtapapillary localization (HR = 1.70, 95% CI: 1.01-2.84), and dose to foveola (HR = 1.01, 95% CI: 1.00-1.01) significantly associated with VA loss. Log-rank tests were significant for all those variables. BED has a strong influence in univariate model, but not statistically significant in the multivariate one.

Conclusions: Visual acuity changes can be modeled by an exponential function for the first 5 years after treatment. No relation between VA loss and BED has been found; nevertheless, apical height, plaque size, juxtapapillary localization, and dose to fovea were found as statistical significant variables.

J Contemp Brachytherapy 2018; 10, 2: 123-131

DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.75597>

Key words: brachytherapy, plaque brachytherapy, radiobiology, radiobiological doses, uveal melanoma.

Purpose

Uveal melanoma is the most frequent primary malignant intraocular tumor occurring in adults, with an annual age-adjusted incidence of 5.1 per million [1]. Approximately, 90% of all uveal melanomas develop in the choroid, 7% in the ciliary body, and 3% in the iris [1]. In the past, uveal melanoma was treated with enucleation, but plaque brachytherapy played a major role in the management of posterior uveal melanoma since the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) [2,3]. Following the COMS classification system, brachytherapy was indicated in the following three conditions: small melanomas with a documented tendency to grow or presented clear signs of activity, all medium-sized melanomas, and some large melanomas with a reasonable potential for visual conservation provided patient agreement [4].

The main clinical goals of brachytherapy are tumor control, eye preservation, maintenance of vision, and quality of life. Dose prescription target volume is defined by the apex of the tumor and a small retinal margin (typically 2 mm) surrounding the tumor base [5] that accounts for microscopic extension of the tumor, as recommended by the American Brachytherapy Society (ABS) [6], and is usually defined as the planning target volume (PTV) [7].

The ABS recommended prescription dose is 85 Gy to the apex of the tumor using the COMS dosimetry assumptions and plaque construction techniques [6]. The 85 Gy isodose line should pass through the prescription point and encompass the cited PTV. The ABS suggest a dose rate of 0.60-1.05 Gy/h, delivering the total dose in 3 to 7 consecutive days. Following these guidelines, each institution should decide the best dose rate at the prescrip-

Address for correspondence: David Miguel, MPhys, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, C/Avda. Ramón y Cajal s/n, 47003, Valladolid, 47003 Valladolid, Spain, phone: +34 609 96 58 60, e-mail: david.miguel@outlook.com

Received: 19.01.2018

Accepted: 10.03.2018

Published: 30.04.2018

tion point, such that the dose delivery is accomplished in a timely manner [8].

Although effective, this procedure may result in various ocular complications [9,10], and it often leads to a significant loss of visual acuity (VA), since the treatment delivers a high radiation dose. There are several reasons for it, but the main disorders associated are retinopathy, maculopathy, cataract, neovascular glaucoma, and nerve atrophy [11,12,13,14,15,16,17]. The severity of complications depends mainly on the amount of incidental irradiation to the respective tissues and radiosensitivity of ocular structures [18].

In this way, Dale [19] quantitatively evaluated the biologically effective dose (BED) of non-permanent brachytherapy implants as a function of several parameters: the implant duration, dose rate, radionuclide, and radiobiological parameters for the tumor and organs at risk (OAR) related with repair rates and radiosensitivity. Gagne *et al.* applied this model and concluded that tumor and OAR dose-volume histograms were sensitive to implant duration, which may be manipulated to affect outcomes [20], and suggested that shorter implant durations may correlate with more favorable sequelae [21]. They also concluded that the radionuclide election could offer a substantial physical radiobiological dosimetric benefit [21]. However, BED has not yet been implemented in the analysis of clinical series of patients treated with brachytherapy plaques.

The aim of this study was to analyze the influence of BED on visual outcome for patients treated with ^{125}I brachytherapy at our center, and the correlation with recognized prognostic factors. A further aim was to identify risk factors for visual loss.

Material and methods

Workflow

The workflow in choroidal melanoma interventional radiotherapy was articulated in four main issues: 1. Multidisciplinary tumor board: case presentation and choice of treatment; 2. Treatment planning: plan calculation and pre-plan approval; 3. Source preparation: applicator loading and sterilization; 4. Surgery: plaque implantation, treatment, and plaque removal [22].

Patients and follow-up

All patients were initially evaluated and diagnosed with uveal melanoma by an ophthalmologist with expertise in ocular oncology. Brachytherapy was performed according to the standard protocol of the American Brachytherapy Society (ABS) guidelines [6,8]. Ophthalmologist and oncologist contoured the target, and the plaque size was chosen to sufficiently encompass the basal margin.

Patients treated with ^{125}I (ROPES [23] and COMS [24]) plaques for uveal melanoma were included in this study prospectively and consecutively from 1st of January 1996 to 1st of July 2016, at the intraocular tumor unit at Valladolid University Hospital (Spain). Patients treated with transpupillary thermotherapy prior to brachytherapy were excluded.

All patients signed an informed consent form after being appropriately informed about possible side effects. The tumors were localized by transillumination and indirect ophthalmoscopy. The applicators were sutured to the sclera and removed after expiration of recommended time. The prescribed dose at the tumor apex was 85 Gy in all cases.

Patient data included demographics (age and gender) and tumor characteristics (COMS size, apical height, longest basal dimension, laterality, length, latitude, location of anterior tumor border, location of posterior border, tumor shape, and juxtapapillary localization). In addition, all patients underwent a full ophthalmic examination, including Snellen visual acuity. Regular follow-up was scheduled at 1, 3, 6, and 12 months, every 6 months from 1 to 5 years after therapy, and then annually thereafter, if local control had been achieved. In practice, the number of revisions for many patients may be more numerous during the first 5 years, mainly due to the special monitoring of some of them, and follow-up may vary due to hospital planning.

The study protocol was approved by the institutional research committee, in accordance with national data protection laws and with the ethical principles of the Helsinki Declaration.

Visual acuity definition and percentage changes in visual acuity

VA is defined as the reciprocal of the ratio between the letter size that can just be recognized by a patient, relative to the size just recognized by a standard eye. Preoperative and post-operative VA were registered in decimal scale (V), which is a logarithmic. Complete loss of vision, in this manuscript, is defined as $VAS \leq 50$ ($V \leq 0.1$), what is the legal limit in Spain.

Linear scales are not meant for clinical records, but they are required for statistical manipulations [25]. They convert the progression of V values to a linear one, based on Weber-Fechner's law, which states that proportional stimulus increases lead to linear increases in perception [26]. One of the most used scales is the visual acuity score (VAS) is related to V as follows: $VAS = 100 + 50 \log V$. This score is more intuitive, since higher values indicate better vision [25].

Percentage changes in VA were evaluated as $\Delta(t) = 100 (VAS(t)/VAS_0)$, where VAS_0 and $VAS(t)$ are the VA in VAS scale initial and in the revision for each time t of follow-up, respectively. Eyes enucleated after therapy were considered analogously to lost to follow-up, i.e., the penultimate VAS acquired before enucleation was maintained and subsequently, the patient was not included in the active cohort.

Clinical target volume definition and dosimetry

The radiation oncologist defined the clinical target volume (CTV) considering the tumor thickness read on B-scan sonography images and a safety margin extension of 1-2 mm in all directions. Planning target volume (PTV) can be added by the radiation oncologist in case of doubts in plaque localization or tumor delineation [27].

The three-dimensional reconstruction and dosimetry was performed by a computer system developed by Dr. Astrahan at the University of California (BEBIG Plaque Simulator, version 2.16) [28]. Seed Amersham model 6711 [29] and Bebig model I25.S16 [30] are used for ROPES and COMS plaques, respectively. Calculations are based on the reports of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group No. 43 [31,32] for iodine plaques. Plaque heterogeneity correction functions were incorporated in the treatment planning. Dose collimation by the lip on the gold-alloy backing and global attenuation factor that considered the effect of the eye plaque seed carrier was also enabled.

Plaque arrangements can vary in source strengths and ring sizes [33]. An independent check of treatment time by redundant calculation was performed.

Before treatment, we determined the following information: treatment length, plaque size, number of seeds (in case of iodine plaque), total activity, and distribution of ^{125}I seeds required to provide the prescribed dose to the target volume. We also collected initial dose rates and doses to the prescription point, eye center (EC) – 12 mm from plaque center, sclera – 1 mm from plaque center, and critical structures within the eye: lens center of plaque to center of the lens, optic disc (OD) – center of plaque to center of OD, and foveola – center of plaque to center of foveola.

Biologically effective dose calculations

The BED equation for temporary brachytherapy implants was established by Dale [19] and Dale & Jones [34]. Furthermore, it was examined by Baltas *et al.* [35]. BED incorporates, among other factors, initial dose rate, radionuclide half-life, tissue type, and repopulation terms and take the following form:

$$\text{BED} = \left[\frac{R_0(1-e^{-\lambda T})}{\lambda} \right] \left\{ 1 + \frac{2R_0\lambda}{(\mu-\lambda)(\alpha/\beta)(1-e^{-\lambda T})} \left[\frac{1}{2\lambda} (1-e^{-2\lambda T}) - \frac{1}{\mu+\lambda} (1-e^{-(\mu+\lambda)T}) \right] \right\} \quad (1)$$

It is assumed that the repopulation rate remains constant and it is not needed for a late responding tissue [36]. Decay constant and all of the radiobiological values from Gagne *et al.* [20] were maintained.

Statistics analysis

Eligible patients for statistical analysis had VA better than 20/200, i.e., $V > 0.1$ (> 50 in VAS scale). Relative visual loss for a time t was calculated for each patient (P) individually, $\Delta_p(t)$; then, the mean variation for each quarter from treatment (T) was estimated, $\Delta(T)$.

Scatter plot of $\Delta(T)$ against T was shown, and degree of statistical correlation between the variables in the visualization by fitting line plots was identify for the first 5 years of follow-up. In order to find the most accurate best-fit line, we were placing data on linear, quadratic hyperbolic, and exponential functions.

Secondly, the research focused on time to event, in which the patient lost vision ($\text{VAS} \leq 50$), therefore, the appropriate method of this particular study was survival analysis. Visual outcome over time were estimated with

95% confidence intervals (CI) by Kaplan-Meier analysis [37], and VA preservation rates were reported at 3, 5, 10, and 15 years follow-up. The effect of individual clinical variables on the development of visual loss was analyzed by a series of univariate Cox proportional hazards regressions [38]. Hazard ratio (HR) and 95% CI for variables that showed a degree of correlation $p < 0.1$ were determined and included in a final multivariate model that fitted variables identified as significant predictors in the backward stepwise model.

Thirdly, Kaplan-Meier analysis and estimation of differences using the log-rank test [37] was performed for those quantitative and qualitative variables, which multivariate study of proportional hazards presented statistical significance. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, a division was already made, and we analyzed each category.

All variables were analyzed as discrete except age, apical height, longest basal dimension, activity and treatment time, radiation doses, and BED, which were analyzed as continuous variables. As the size of the plaque varies in intervals of 1 or 2 mm from 11 mm to 22 mm, we considered this variable as continuous. Patient characteristics were summarized as mean, standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR) for continuous variables and proportions for categorical variables.

All analyses were conducted using SPSS version 24.0 (IBM, Somers, NY, USA) and XLSTAT version 2016.02.28451 (Addinsoft). Statistical significance level was set at 0.05.

Results

Patients

From 1996 through June 2016, 243 cases of choroidal melanoma were treated with ophthalmic brachytherapy. Initial level of VA in VAS scale more than 50 ($V > 0.1$) was noted in 185 patients (76.1%) fulfilling the inclusion criteria. A total of 1,668 examinations were performed, with a median follow-up of 74.2 months (range, 3-223) with loss of follow-up of less than 1%.

VA score in V and VAS scales were available in all patients. VA on presentation was 20/12.5 to 20/20 in 54 patients (29%), 20/20 to 20/32 in 44 patients (24%), 20/32 to 20/50 in 44 patients (24%), 20/50 to 20/80 in 21 patients (11%), 20/80 to 20/200 in 22 patients (12%), and 20/200 to 20/125 in 1 patients (1%). Corresponding to the intervals of equal width 100-110, 90-100, 80-90, 70-80, 60-70, and 50-60 in VAS scale, respectively.

Baseline patient demographic and tumor characteristics are summarized in Tables 1 and 2. Physical doses and BED to tumor apex, sclera, optic disc, foveola, and lens are presented in Table 3.

Temporal analysis and model fitting

Data representing the two variables ($\Delta(T)$ vs. T) are displayed in a two-dimensional scatter plot. Best fit corresponds to the exponential model with the following functional form: $\Delta(T) = ae^{-bT}$ (Figure 1), with a correla-

Table 1. Tumor and treatment features. Quantitative variables, $N = 185$

Variable	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	IQR
Age (years)	16.00	87.00	59.46	13.16	61.00	51.00-69.00
Tumor apical height (mm)	1.00	12.11	5.49	2.39	5.13	3.53-7.25
Longest basal dimension (mm)	5.00	20.47	11.39	2.75	11.50	9.27-13.46
Total source strength (U)	13.56	128.14	58.83	24.02	55.44	40.55-76.00
Treatment time (h)	58.00	283.00	128.21	43.48	103.00	95.00-167.00
Size of the plaque (mm)	11.00	22.00	16.00	2.24	16.00	14.00-18.00

SD – standard deviation, IQR – interquartile range

tion of $R^2 = 0.81$. Fit values and standard errors (SE) are: $a = 83.97$ (SE, 4.56), $b = 0.22$ (SE, 0.03). R^2 values for linear, quadratic, and hyperbolic fits were 0.80, 0.78, and 0.71, respectively.

Table 2. Tumor and treatment features. Qualitative variables, $N = 185$

Variable/ statistic	Categories	n	%
COMS	Large	13	7.03
	Medium	171	92.43
	Small	1	0.54
Gender	Female	104	56.22
	Male	81	43.78
Laterality	Right eye	97	52.43
	Left eye	88	47.57
Length	Nasal	50	27.03
	Temporal	135	72.97
Latitude	Inferior	75	40.54
	Superior	110	59.46
Location of anterior tumor border	Ciliary body	19	10.27
	Equator to ora serrata	74	40.00
	Posterior to equator	92	49.73
Location of posterior border	< 1 mm OD	19	10.27
	> 1 mm OD	157	84.86
	Ciliary body	1	0.54
	Equator to ora serrata	8	4.32
Tumor shape	Mushroom.	33	17.84
	Diffuse	2	1.08
	Nodular	150	81.08
Juxtapapillary localization*	No	158	85.41
	Yes	27	14.59
Shape plaque	Notched	26	14.05
	Not notched	159	85.95
Type of plaque	COMS	145	78.38
	ROPES	40	21.62

*Juxtapapillary choroidal melanoma is considered with a posterior margin within 1 mm of the optic disc (OD)

Kaplan-Meier analysis

At last follow-up, 91/185 (49%) patients recorded visual acuity better than 20/200 ($V > 0.1$). A decline in VAS to 50 (0.1 in V scale) or worse was observed in 94 patients, with a survival mean time of 39 months (95% CI: 32.04-57.96). Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 2. VA preservation rates at 3, 5, 10, and 15 years were 57% (95% CI: 48-66%), 42% (95% CI: 33-51%), 27% (95% CI: 16-37%), and 23% (95% CI: 12-34%), respectively.

Cox analysis

Univariate factors predictive of poor VA are listed in Table 4 showing that, among others features, many doses and BEDs' to the different tissues are statistically significant. Multivariate logistic regression analysis, including age, revealed (Table 5) that tumor apical height (HR = 1.18, 95% CI: 1.07-1.29, $p < 0.001$), plaque size (HR = 1.22, 95% CI: 1.08-1.36, $p < 0.002$), juxtapapillary localization (HR = 1.70, 95% CI: 1.01-2.84, $p = 0.044$), and dose to foveola (HR = 1.01, 95% CI: 1.00-1.01, $p = 0.005$) were significant. BED's dependencies vanished when multivariate competing risks regression modeling was performed.

Log-rank test

Figure 3 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study, where the curves are separated according to their median value for the quantitative variables and according to their category in the qualitative ones. All four variables (apical height, plaque size, juxtapapillary localization, and dose to foveola) analyzed by the log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly.

Discussion

In this report, we present our experience of VA outcome after plaque brachytherapy and the possible relationship with clinical features including radiobiological doses, among others, in a large series of patients from a single center. To our knowledge, our study is the first to model (by a mathematical function) VA deterioration after the treatment and to publish single-institutional follow-up data, which has been re-analyzed in attempt to convert physical doses to BED, and to correlate BED with late sequelae. Although there are many studies that

Table 3. Dosimetric characteristics of plaque treatments of the cohort, $N = 185$

Variable	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	IQR
Dose to tumor apex (Gy)	74.65	94.86	85.24	3.40	85.15	84.00-86.76
BED to tumor apex (Gy)	87.36	138.26	108.87	9.85	109.65	100.70-116.04
Dose to ON (Gy)	2.93	136.85	33.13	22.35	28.54	16.57-42.64
BED to ON (Gy)	3.05	413.62	63.39	60.28	46.46	23.59-79.05
Dose to lens (Gy)	2.90	203.60	20.05	19.01	16.25	9.17-26.15
BED to lens (Gy)	3.21	1,118.71	38.47	85.45	22.86	12.08-41.33
Dose to foveola (Gy)	3.17	268.00	43.76	37.22	33.70	18.68-53.94
BED to foveola (Gy)	3.27	987.96	91.52	127.56	48.52	23.93-94.46
Dose to sclera (Gy)	82.34	722.00	284.72	125.30	252.20	202.30-348.15
BED to sclera (Gy)	140.10	4,575.32	1,313.23	861.85	1,059.12	740.60-1,674.93
Dose to EC (Gy)	8.49	85.62	30.07	14.66	26.24	18.92-37.96

BED – biologically effective dose, SD – standard deviation, IQR – interquartile range

attempt to model VA deterioration such as by Shields *et al.* [39], none of them has established a mathematical function that evaluates the progressive loss over time. A multi-center study involving larger patient population may confirm or disprove the findings.

Although the preservation of the organ is achieved in the majority of patients (95%), a significant number of them experienced a decrease in VA secondary to therapy. We should mention that brachytherapy could be used only for designated tumors, depending mainly on their size and location.

By the method of quarterly averages, we smooth out random fluctuations of data and generate a forecast value for the period of analysis. $\Delta(T)$ are easy to calculate and, once plotted on a chart, is a powerful visual trend-spotting tool. On average, there is a worsening of the VA as time passes from the treatment. Five-year estimates (close to the mean time of the study), present a good adjustment coefficient, and shows a time reduction by 25% in VAS score of 5 months and a time reduction by 50% of 27.8 months. About only a quarter of patients keeps a VAS > 50 in the affected organ at the end of this study by Kaplan-Meier estimations. For patients with a good initial VA, time remaining with VAS > 50 is higher on average than those patients with a lower initial VA.

In agreement with other studies explaining the maintenance and progression of visual function, patients with a VAS ≤ 50 ($V \leq 0.1$) on examination performed prior to brachytherapy were not included in the analysis. This represents a significant limitation in the study because some of these patients gain VA as a result of the treatment, improving the mark of the initial exploration. Another important bias occurs when loss of VA after treatment results from a cataract (radiation induced or not). The surgery may help regain an important part of the VA lost but, due to the survival analysis performed, once an event has happened, the subject left the study and did not re-enter. On the other hand, VA measurement can be challenging because there are no specific standards related to the type of use to which the test is designed [40]. This stresses the difficulties in comparing studies from different institutions of the patient populations. In spite of it,

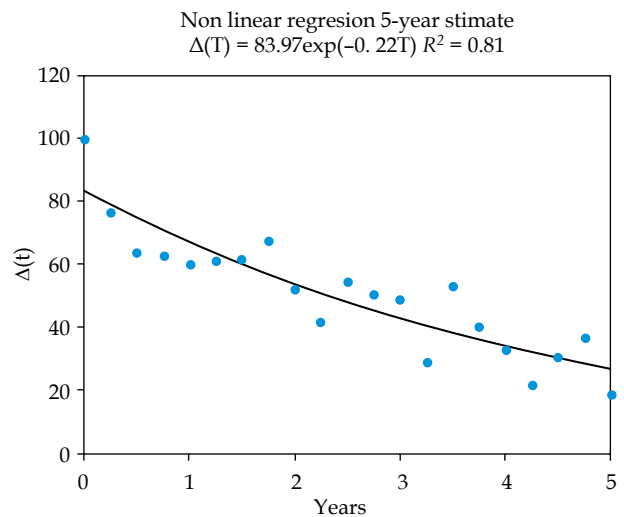


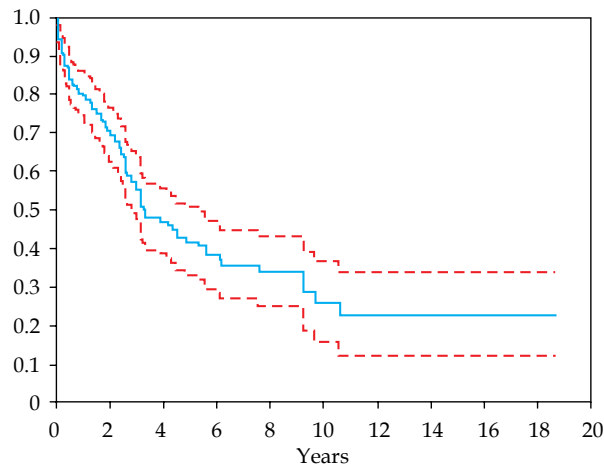
Fig. 1. Scatterplot and fitted regression line. Presentation of the mean $\Delta(T)$ and quarter, T , after brachytherapy for 5 years

patients in our series experienced visual outcomes comparable to those in other reported series [9,41,42,43,44].

The results of the present study show the association between visual loss and BED to tumor and critical tissues, and was statistically significant, but not on multivariate analysis. Important variables in multivariate model are the apical height, the size of the plaque, juxtapapillary localization, and the dose to the foveola. The first two are linked to tumor size. The larger it will be, the more and critical changes in ocular structures will occur. On the other hand, linked with the size of the tumor, the amount of radiation received by the whole eye will generally be greater. Juxtapapillary localization is linked largely to cases of invasion to the optic nerve and therefore is inexorably associated with higher doses to this tissue. The foveola, by proximity, will receive more doses, on average.

Multivariate studies carried out by some authors, obtained significant values in many different features depending on the variables analyzed: greater size [41,42,43,45,46,47,48,49], smaller distance to the fovea or macula [9,41,43,45,46,47,48,50,51], smaller distance to the

Cumulative survival function. VA preservation



T(yr)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
N	185	136	99	65	47	38	31	23	19	15	10	6	6	5	5	5	3	3	1
SP	100	80	70	57	47	42	38	35	34	34	27	27	23	23	23	23	23	23	23

Fig. 2. Actuarial Kaplan-Meier, curve in blue, for the event VAS \leq 50. Values at 95% CI are in red. Mortality Table is below. N is the number of patients at risk and SP is the survival probability (%)

Table 4. Univariable Cox regression analysis of visual lost. Factors associated with follow-up VAS of 50 or worse

Variable	HR	95% CI for HR		p value
		Lower	Top	
Tumor apical height (mm)	1.263	1.157	1.377	0.000
Longest basal dimension (mm)	1.144	1.060	1.234	0.001
Activity (U)	1.023	1.015	1.032	0.000
Plaque size (mm)	1.301	1.180	1.434	0.000
Dose OD (Gy)	1.016	1.009	1.024	0.000
BED OD (Gy)	1.005	1.002	1.008	0.000
Dose to lens (Gy)	1.015	1.007	1.023	0.000
BED to lens (Gy)	1.003	1.001	1.004	0.001
Dose to foveola (Gy)	1.007	1.004	1.011	0.000
BED to foveola (Gy)	1.001	1.000	1.002	0.005
Dose to sclera (Gy)	1.004	1.002	1.005	0.000
BED sclera (Gy)	1.001	1.000	1.001	0.000
Dose to EC (Gy)	1.035	1.022	1.048	0.000
Tumor shape				
Mushroom (Ref)				0.010
Diffuse	0.898	0.212	3.804	0.884
Nodular	0.501	0.317	0.790	0.003
Juxtapapillary localization (yes vs. no)	1.687	1.018	2.796	0.042

BED – biologically effective dose, HR – hazard ratio, EC – eye center

Table 5. Multivariable Cox regression analysis of visual lost. Factors associated with follow-up VAS ≤ 50

Factor	HR	95% CI for HR		p value
		Lower	Top	
Tumor apical height (mm)	1.177	1.071	1.293	< 0.001
Plaque size (mm)	1.215	1.084	1.362	< 0.001
Juxtapapillary localization (yes vs. no)	1.698	1.014	2.844	0.044
Dose to foveola (Gy)	1.007	1.002	1.011	0.005

HR – hazard ratio

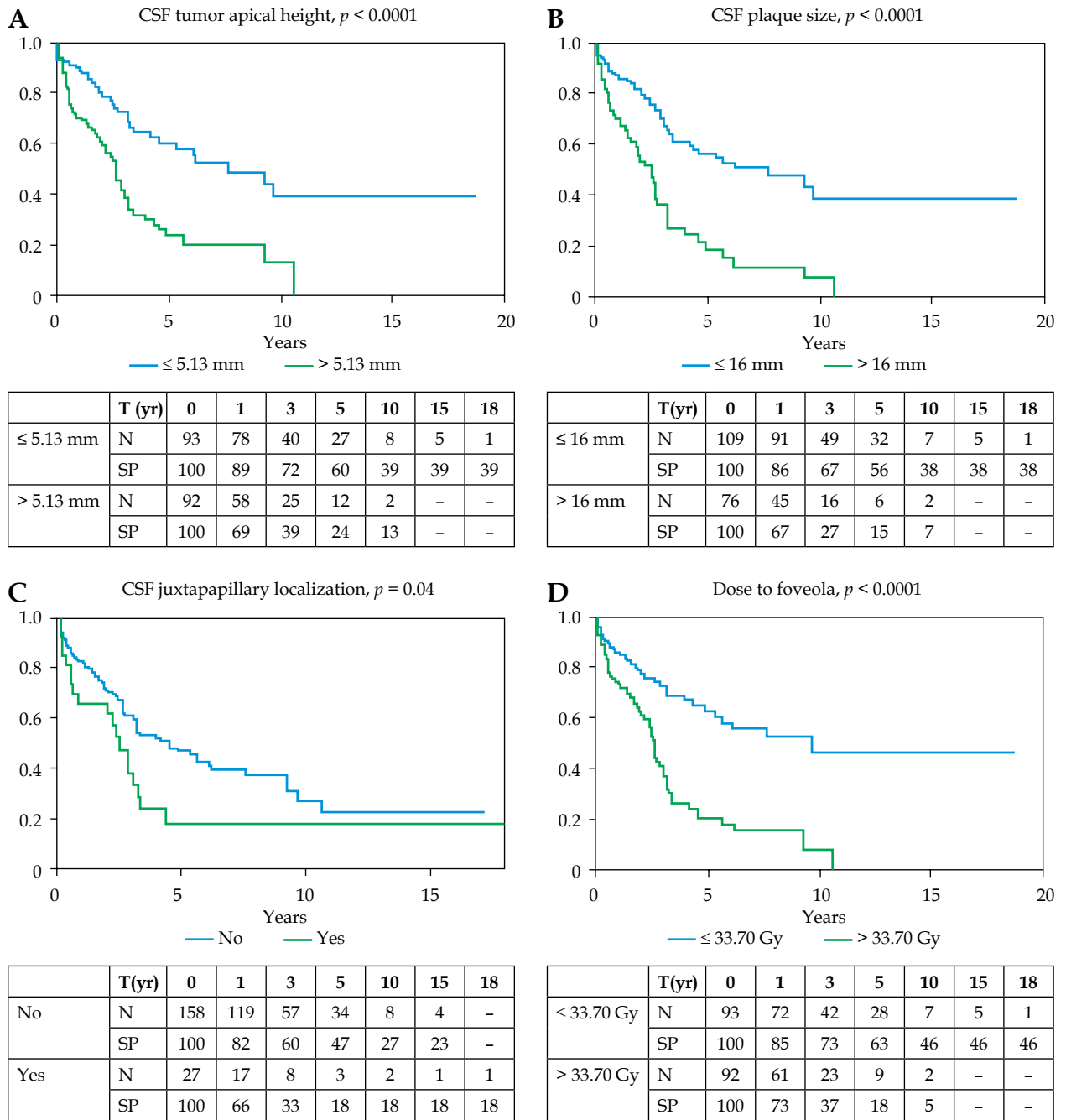


Fig. 3. Kaplan-Meier cumulative survival functions (CSF) for the event VAS ≤ 50. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference between the for the variables tumor height, plaque size, juxtapapillary localization and dose to foveola by log-rank test ($p < 0.05$). For survival tables N is the number of patients in the time interval and SP is the survival probability in %

optic nerve [9,47,50,52,53], dose to optic nerve [42,45], dose to sclera [42], dose to macula [42], high macula dose rates [54], older age [43], younger age [45], initial visual acuity [45], retinal invasion prior to treatment [52], tumor shape [46,53], plaque shape [53], diabetes mellitus [46,49], and serous macular detachment [46]. Finally, compared with doses of prescription of 85 Gy, some previous studies had shown that lower doses of radiation had correlated with lower rates of visual loss [55,56].

When separately analyzing survival curves from variables with statistical significance in the multivariate study, patients with a tumor height greater than 5.13 mm, plaque size greater than 16 mm, dose to foveola higher than 33.7 Gy, and juxtapapillary location had significant worse prognostic. We should be careful in interpreting this results for several seasons. Firstly, the decision to bifurcate the VA analysis of these variables about these values is a function of the cohort characteristics. Secondly, Kaplan-Meier curves behave poorly in the tails and the reliability of estimates is intuitively bad when there are less than 10% patients remaining in the cohort [57].

The results of this study could help us to preserve patients' VA when planning therapies, and the total dose to foveola and the plaque size being the only relevant adjustable parameters. Other relevant, but not controllable features, were juxtapapillary localization and apical height at diagnosis.

These conclusions were not clearly supported by our radiobiological studies, since VA deterioration is a result of a tissue damage. Within the time range of conventional low-dose-rate for episcleral brachytherapy (0.6 to 1.05 Gy/h) and for tissues with low α/β ratio repair, kinetics plays not significant role [58]. The opposite situation is supposed for tumor tissue with a α/β ratio of 10 Gy or more [58]. Therefore, it is assumed to keep the total dose high to maximize local control, and BED to OAR low to minimize late toxicities.

The main limitations of the radiobiological modeling are the lack of control of all the biological mechanisms involved in the expression of a certain radiation effect, and the uncertainties in the formulation of the models from clinical data [59]. Therefore, these models may not reflect normal tissue complications properly and as a result, the analysis could fail. This may be why the correlations between BED and VA loss has not been very consistent to date. It could be that lower doses as reported recently in the literature [55,56,60], should be sufficient to achieve acceptable local control rates in patients, and radiobiological dose could have an important role when analyzing VA loss.

Conclusions

VA changes can be modeled by a negative exponential function of two parameters with a strong correlation for the first 5 years after treatment. The reported results show a relationship with the physical dose to the foveola and visual outcome in patients after brachytherapy. This relationship is not clear for all the radiobiological doses analyzed that are statistically significant in the univariate study, but not in the multivariable one. Other risk factors for poor visual outcome were apical height, size of the plaque, and juxtapapillary localization.

Disclosure

The authors report no conflict of interest.

D. Miguel's contributions form part of his PhD thesis under the supervision of F. López-Lara and J. de Frutos-Baraja at the University of Valladolid.

References

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881-1885.
2. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control* 2004; 11: 304-309.
3. Rao YJ, Sein J, Badiyan S et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 453-465.
4. Singh AD, Kivelä T. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 129-142.
5. ICRU. Dosimetry of Beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources. *J ICRU* 2004; 4: 21-89.
6. 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.
7. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye* 2012; 26: 1157-1172.
8. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
9. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW et al. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 101-108.
10. Brady LW, Shields J, Augusburger J et al. Complications from radiation therapy to the eye. *Front Radiat Ther Oncol* 1989; 23: 238-254.
11. Gündüz K, Shields CL, Shields JA et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 609-614.
12. Fontanesi J, Meyer D, Xu S et al. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 619-623.
13. Lommatzsch PK. Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas. Twenty years' experience. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 146-151.
14. Summanen P, Immonen I, Kivelä T et al. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 732-739.
15. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond)* 2013; 27: 163-171.
16. Tagliaferri L, Pagliara MM, Masciocchi C et al. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 540-547.
17. Rospond-Kubiak I, Wróblewska-Zierhoffer M, Twardosz-Pawlik H et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 548-552.
18. Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 1996; 10: 837-847.
19. Dale RG. Some theoretical derivations relating to the tissue dosimetry of brachytherapy nuclides.pdf. *Med Phys* 1983; 10: 176-183.

20. Gagne NL, Leonard KL, Huber KE et al. BEDVH-A method for evaluating biologically effective dose volume histograms: application to eye plaque brachytherapy implants. *Med Phys* 2012; 39: 976-983.
21. Gagne NL, Leonard KL, Rivard MJ. Radiobiology for eye plaque brachytherapy and evaluation of implant duration and radionuclide choice using an objective function. *Med Phys* 2012; 39: 3332-3342.
22. Tagliaferri L, Pagliara MM, Boldrini L et al. INTERACTS (INTERventional Radiotherapy ACTIVE Teaching School) guidelines for quality assurance in choroidal melanoma interventional radiotherapy (brachytherapy) procedures. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 287-295.
23. Granero D, Pérez-Calatayud J, Ballester F et al. Dosimetric study of the 15 mm ROPES eye plaque. *Med Phys* 2004; 31: 3330-3336.
24. Chiu-Tsao S-T, Astrahan MA, Finger PT et al. Dosimetry of (125)I and (103)Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys* 2012; 39: 6161-6184.
25. Bailey IL, Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res* 2013; 90: 2-9.
26. Masin SC, Zudini V, Antonelli M. Early alternative derivations of Fechner's law. *J Hist Behav Sci* 2009; 45: 56-65.
27. Gagne NL, Rivard MJ. Quantifying the dosimetric influences of radiation coverage and brachytherapy implant placement uncertainty on eye plaque size selection. *Brachytherapy* 2013; 12: 508-520.
28. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G et al. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 679-687.
29. Sloboda RS, Menon GV. Experimental determination of the anisotropy function and anisotropy factor for model 6711 I-125 seeds. *Med Phys* 2000; 27: 1789-1799.
30. Plagnard J, Oliveira C, Cutarella D et al. Full characterization of the 125 I IBt Bebig I25.S16 brachytherapy source and sensitivity study of the absorbed dose to water due to the seed dimensional variations. *Metrologia* 2012; 49: 223-227.
31. Nath R, Anderson LL, Luxton G et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995; 22: 209-234.
32. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004; 31: 633-674.
33. Gagne NL, Cutright DR, Rivard MJ. Keeping an eye on the ring: COMS plaque loading optimization for improved dose conformity and homogeneity. *J Contemp Brachytherapy* 2012; 4: 165-175.
34. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998; 71: 465-483.
35. Baltas D, Lymperopoulou G, Löffler E et al. A radiobiological investigation on dose and dose rate for permanent implant brachytherapy of breast using 125I or 103Pd sources. *Med Phys* 2010; 37: 2572-2586.
36. Roberts SA, Hendry JH, Swindell R et al. Compensation for changes in dose-rate in radical low-dose-rate brachytherapy: a radiobiological analysis of a randomised clinical trial. *Radiother Oncol* 2004; 70: 63-74.
37. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998; 317: 1572.
38. Lunn M, McNeil D. Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics* 1995; 51: 524-532.
39. Shields CL, Shields JA, Cater J et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1219-1228.
40. Ferris FL 3rd, Bailey I. Standardizing the measurement of visual acuity for clinical research studies: Guidelines from the Eye Care Technology Forum. *Ophthalmology* 1996; 103: 181-182.
41. Melia BM, Abramson DH, Albert DM et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology* 2001; 108: 348-366.
42. Wagner A, Chen A, Cook T et al. Outcomes and Control Rates for I-125 Plaque Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Community-Based Institutional Experience. *ISRN Ophthalmol* 2014; 2014: 950975.
43. Khan N, Khan MK, Bena J et al. Plaque brachytherapy for uveal melanoma: a vision prognostication model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84.
44. Damato B, Patel I, Campbell IR et al. Visual acuity after Ruthenium106 brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 392-400.
45. Aziz HA, Singh N, Bena J et al. Vision Loss Following Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134.
46. Lumbroso-Le Rouic L, Charif Chefchaoui M, Levy C et al. 125I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye (Lond)* 2004; 18: 911-916.
47. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L et al. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer* 1996; 77: 2356-2362.
48. Bosworth JL, Packer S, Rotman M et al. Choroidal melanoma: I-125 plaque therapy. *Radiology* 1988; 169: 249-251.
49. Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology* 1980; 87: 582-590.
50. Garretson BR, Robertson DM, Earle JD. Choroidal melanoma treatment with iodine 125 brachytherapy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1394-1397.
51. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004; 111: 1768-1777.
52. Shields CL, Naseripour M, Cater J et al. Plaque Radiotherapy for Large Posterior Uveal Melanomas (> 8-mm thick) in 354 Consecutive Patients. *Ophthalmology* 2002; 109: 1838-1849.
53. Naseripour M, Jaberri R, Sedaghat A et al. Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8: 66-73.
54. Jones R, Gore E, Mieler W 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: 989-995.
55. Murray TG, Markoe AM, Gold AS et al. Long-term follow up comparing two treatment dosing strategies of 125I plaque radiotherapy in the management of small/medium posterior uveal melanoma. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 517032.
56. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: An analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 127-136.
57. Rich JT, Neely JG, Paniello RC et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 331-336.
58. Dutreix J. Expression of the dose rate effect in clinical curie-therapy. *Radiother Oncol* 1989; 15: 25-37.
59. Fowler JF. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol* 2010; 554-568.
60. Gorovets D, Gagne NL, Melhus CS. Dosimetric and radiobiologic comparison of (103)Pd COMS plaque brachytherapy and Gamma Knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Brachytherapy* 2017; 16: 433-443.

Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I

David Miguel, MPhys^{1,2}, Jesús María de Frutos-Baroja, PhD^{1,2}, Francisco López-Lara, PhD^{1,2}, María Antonia Saornil, PhD^{1,2}, Ciro García-Álvarez, PhD^{1,2}, Pilar Alonso, PhD^{1,2}, Patricia Diezhandino, PhD^{1,2}

¹Intraocular Tumor Unit, Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, ²University of Valladolid, Valladolid, Spain

Abstract

Purpose: To assess influence of the radiobiological doses, tumor, and treatment features on local control, enucleation rates, overall and disease-specific survival rates after brachytherapy for posterior uveal melanoma.

Material and methods: Local control, enucleation, overall and disease-specific survival rates were evaluated on the base of 243 patients from 1996 through 2016, using plaques loaded with iodine sources. Clinical and radiotherapy data were extracted from a dedicated prospective database. Biologically effective dose (BED) was included in survival analysis using Kaplan-Meier and Cox regressions. The 3-, 5-, 10-, and 15-year relative survival rates were estimated, and univariate/multivariate regression models were constructed for predictive factors of each item. Hazard ratio (HR) and confidence interval at 95% (CI) were determined.

Results: The median follow-up was 73.9 months (range, 3-202 months). Cumulative probabilities of survival by Kaplan-Meier analysis at 3, 5, 10 and 15 years were respectively: 96%, 94%, 93%, and 87%, for local control; 93%, 88%, 81%, and 73% for globe preservation; 98%, 93%, 84%, and 73% for overall survival, and 98%, 96%, 92%, and 87% for disease-specific survival. By multivariate analysis, we concluded variables as significant: for local control failure – the longest basal diameter and the juxtapapillary location; for globe preservation failure – the longest basal dimension, the mushroom shape, the location in ciliary body, and the dose to the foveola; for disease-specific survival – the longest basal dimension. Some radiobiological doses were significant in univariate models but not in multivariate ones for the items studied.

Conclusions: The results show as predictive factors of local control, enucleation, and disease-specific survival rates those related with the features of the tumor, specifically the longest basal dimension. There is no clear relation between radiobiological doses or treatment parameters in patients after brachytherapy.

J Contemp Brachytherapy 2018; 10, 4: 337-346

DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.77849>

Key words: brachytherapy, disease-specific survival, enucleation, local control, radiobiological doses, uveal melanoma.

Purpose

Uveal melanoma is the most common primary eye cancer in adults, affecting from 2 to 8 individuals per million in a year in Europe [1]. Once the primary tumor has been diagnosed, complementary tests should be performed to rule out the extension of the disease remotely, mainly by means of blood tests of the liver enzymes and radiological tests such as abdominal ultrasound or a chest computed tomography (CT) scan. At that time, less than

2% of patients have detectable metastases [2]. However, the 5-year mortality rate for tumors smaller than 10 mm in diameter at its base is approximately 15%, while for those larger than 15 mm, it increases to 53% [3,4]. After metastasis, approximately 80% of the patients die after 1 year and 92% after 2 years. Metastasis had been documented 40 years after the first diagnosis and treatment of the primary tumor. This is due to ability of the disease to produce subclinical metastasis that, for an unknown reason, remain quiescent [5,6].

Address for correspondence: David Miguel, MD, Intraocular Tumors Unit Valladolid University Hospital, University of Valladolid, Spain, C/Avda. Ramón y Cajal s/n, 47003, Valladolid, 47003 Valladolid, Spain, phone: +34 609965860, e-mail: david.miguel@outlook.com

Received:

Accepted:

Published:

The management of the posterior uveal melanoma depends on tumor size and location, and includes focal transpupillary thermotherapy for small borderline melanoma; resection for anterior tumors; radiotherapy (plaque radiotherapy, external beam radiation therapy or charged particle irradiation) for small, medium, and large melanoma, and enucleation for large melanoma or those encircling the optic disc [7,8]. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) showed that treatment with plaques loaded with ^{125}I achieved local tumor control and survival comparable to enucleation [9].

The main purposes of brachytherapy are tumor control, eye preservation, maintenance of vision, and quality of life. The American Brachytherapy Society (ABS) recommended prescription dose is 85 Gy to the apex of the tumor [10] and to encompass small retinal-free margin typically at 2-3 mm [11] around the tumor base (to avoid geographic miss), using COMS dosimetry assumptions [12] and plaque construction techniques [10,11]. A dose rate of 0.60-1.05 Gy/h delivering the total dose in 3 to 10 consecutive days is suggested [11]. It should be noted that a 2 mm around margin can increase the plaque diameter by 4 mm.

Secondary enucleation for reasons such as treatment failure (progressive tumor growth or tumor recurrence) or complications following treatment (painful eye, glaucoma, scleral necrosis, etc.) was evaluated in the context of brachytherapy failure. Radiation-induced ocular injury was not uncommon, and necessitated enucleation in approximately 5% of patients [13]. Although enucleation for such indications would not increase the risk of distant metastases [14], it represents a failure to achieve the goal of globe conservation.

Dose alone fails to represent the effect on biological tissues if it is delivered in different daily fractions, at a various dose rate or radiation quality [15]. In 1989, the British Journal of Radiology published a review suggesting the term of biologically effective dose (BED) based on linear quadratic cell survival in radiobiology [16]. Dale quantitatively evaluated the BED of non-permanent brachytherapy implants as a function of duration of an implant, the radionuclide of treatment, and radiobiological parameters for the tumor and organs at risk (OAR) related with repair rates and radiosensitivity [17]. Finally, Gagne and colleagues developed a DVH model based on BED [18] and predicted theoretical outcomes [19].

Clinical optimization of eye plaque brachytherapy is currently limited to tumor coverage, consensus prescription dosage, and dose calculations to ocular structures. Enhanced clinical optimization should evaluate BED delivered to the tumor volume and surrounding normal ocular structures. Unfortunately, BED is generally not used in analyses of clinical series of patients treated with ophthalmic plaques.

The aim of this study was to analyze local control, enucleation rates, and survival rates for patients treated with ^{125}I brachytherapy at our center and correlate the outcomes with recognized prognostic factors related to the tumor features, physical, and radiobiological doses to the tumor and OAR and treatment characteristics.

Material and methods

Patients diagnosis, treatment, and workflow

All patients were initially evaluated and diagnosed with uveal melanoma by an ophthalmologist with expertise in ocular oncology. The diagnosis of choroidal melanoma and dimensions of the lesion were confirmed with ophthalmoscopic and ultrasonographic findings.

Ophthalmologist and oncologist contoured the target according to ultrasonographic findings and the plaque size was chosen to sufficiently encompass the basal margin. At time of diagnosis, all patients were evaluated by liver ultrasonography, chest radiography, and blood tests. Brachytherapy was performed according to a standard protocol following of the American Brachytherapy Society (ABS) guidelines [10,11].

The workflow was articulated in five main issues [20]: 1. Multidisciplinary tumor board: case presentation and treatment choice; 2. Treatment planning: plan calculation and pre-plan approval; 3. Source preparation: applicator loading and sterilization; 4. Surgery: plaque implantation, treatment; 5. Plaque removal. If the lesion was near the muscle insertion area, the muscle was temporarily removed.

Data collection and patient follow-up

Data were collected from an intraocular tumor-dedicated database, which is part of a prospective study in our center for the last 20 years. Patients treated with ^{125}I (ROPES [21] and COMS [22]) plaques for uveal melanoma from 1st of January 1996 to 1st of July 2016 at the Intraocular Tumor Unit at Valladolid University Hospital, Spain, were included in this study. Patients treated with brachytherapy for iris and those treated with transpupillary thermotherapy (TTT) prior to brachytherapy were excluded.

Regular follow-up was scheduled at 1, 3, 6 and 12 months, every 6 months from 1 to 5 years after therapy, and then annually thereafter if local control had been achieved. In practice, the number of follow-ups may be bigger during the first 5 years, mainly due to special monitoring of some of the patients and also, the follow-up times may vary due to hospital planning.

Patient data included demographics (age and gender) and tumor characteristics (size by COMS criteria, apical height, longest basal dimension, laterality, length, latitude, location of anterior tumor border, location of posterior border, tumor shape, and juxtapapillary localization).

All patients signed an informed consent form for treatment after being properly informed about possible side effects. The study protocol and data collection were approved by the institutional research committee. The whole process was in accordance with national data protection laws, and the ethical principles of the Helsinki Declaration were applied.

Clinical target volume definition and dosimetry

Tumor shape and clinical target volume (CTV) was defined by the radiation oncologist, taking into account

the tumor thickness read on AB-scan sonography images and a safety margin extension of 2-3 mm for the tumor basal dimension [12]. Planning target volume (PTV) can be added by radiation oncologist in case of doubts in plaque localization or tumor delineation [23].

Dosimetry and three-dimensional reconstruction were performed by a computer system developed by Dr. Astrahan at the University of California (BEBIG Plaque Simulator, version 2.16) [24]. Seed Amersham model 6711 [25,26] and Bebig model I25.S16 [25,26] were used for ROPES and COMS plaques, respectively. Plaque arrangements could vary in source strengths and ring sizes.

Calculations were based on the reports of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 43 [25,26]. The dosimetry was performed consistently throughout the period studied. Corrections were made to the protocol to take into account changes in the dosimetry collected in TG-43 U1 [26], but the rest of assumptions have remained invariant in time. Plaque heterogeneity correction functions were incorporated in the treatment planning. Global attenuation factor that considered the effect of the eye plaque seed carrier and dose collimation by the lip on the gold-alloy backing were also enabled. An independent check of treatment time by redundant calculation was performed.

Before treatment, the following information were determined: treatment duration, plaque size, number of seeds, total air kerma rate of the plaque, and distribution of seeds required to provide the prescribed dose to the PTV. We also collected the initial dose rates and doses to prescription point, eye center (EC) (12 mm from plaque center), sclera (1 mm from plaque center), and critical structures within the eye: lens (center of plaque to center of the lens), optic disc, (center of plaque to center of optic disc), and foveola (center of plaque to center of foveola).

Biologically effective dose calculations

BED equation for temporary brachytherapy implants was established by Dale [17] and Dale & Jones [27]. BED includes, among other factors, initial dose rate, radionuclide half-life, tissue type, and repopulation terms. We can find the full equation in the Appendix of Verhoeff *et al.* [28] Eq. (D2) from Dale and Jones corrected a mathematical typo.

It is assumed that the repopulation rate remains constant and it is not needed for late-responding tissue [29]. Decay constant and all of the radiobiological values from Gagne *et al.* [18] were maintained.

Although Dale's formula was developed after our study, we were able to evaluate the BED to each of the interest points knowing the treatment time, the radiobiological values of the tissue, and the total physical dose delivered.

Statistics

Prognostic factors for local tumor control, eye preservation, overall, and disease-specific survival were evaluated by Kaplan-Meier and univariate/multivariate proportional hazards analysis as a function of dose to different tissues and characteristics features of the tumor. If survival exceeds 50% at the longest time point, then median survival cannot be computed.

For each item, survival times were estimated with 95% confidence intervals (CI) by Kaplan-Meier analysis survival [30] and reported at 3, 5, 10, 15 years of follow-up. Cox regression modelling was used for univariate and multivariate analyses [31]. The effect of individual clinical variables was analyzed by a series of univariate Cox proportional hazards regressions. Hazard ratio (HR) and 95% CI for variables with p-value less than 0.1 in the univariate analysis were entered into the final multivariate model with fitted variables identified as significant predictors in the backward stepwise model.

Local control failure was defined as the progression of the height of the tumor in 25%, the increase of some of its margins or the presence of extrascleral extension as in COMS study [32].

All variables were analyzed as discrete variables except age, apical height, longest basal dimension, activity and treatment time, plaque size, radiation doses and BEDs, which were analyzed as continuous variables. Data were summarized as mean, standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR) for continuous variables and proportions for categorical variables. Outliers data (dose to tumor apex below 70 Gy due to unfinished treatments) were removed.

To allow for multiple comparisons, the level of statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were conducted using SPSS version 24.0 (IBM, Somers, NY, USA) and XLSTAT version 2016.02.28451 (Addinsoft).

Table 1. Tumor and treatment features. Quantitative variables. $N = 243$

Variable	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	IQR
Age (years)	16.00	91.00	59.74	13.47	61.00	50.00-70.00
Tumor apical height (mm)	1.00	12.11	5.68	2.45	5.45	3.60-7.63
Longest basal dimension (mm)	5.00	20.47	11.50	2.75	11.72	9.40-13.71
Total source strength (U)	13.56	136.25	59.66	24.02	44.68	40.55-76.00
Treatment time (h)	52.00	283.00	129.50	43.84	120.00	95.00-167.00
Size of the plaque (mm)	11.00	22.00	16.01	2.27	16.00	14.00-18.00

SD – standard deviation, IQR – interquartile range

Table 2. Tumor and treatment features. Qualitative variables. *N* = 243

Variable/statistic	<i>n</i>	%
COMS		
Large	18	7.44
Medium	225	92.59
Gender		
Female	127	52.26
Male	116	47.74
Laterality		
Right eye	125	51.44
Left eye	118	48.56
Length		
Nasal	60	24.69
Temporal	183	75.31
Latitude		
Inferior	105	43.21
Superior	138	56.79
Location of anterior tumor border		
Ciliary body	24	9.87
Equator to ora serrata	97	39.92
Posterior to equator	122	50.21
Location of posterior border		
< 1 mm OD	26	10.69
> 1 mm OD	207	85.18
Equator to ora serrata	10	4.11
Tumor shape		
Mushroom	58	23.87
Diffuse	2	0.82
Nodular	183	75.31
Juxtapapillary localization*		
No	208	85.60
Yes	35	14.40
Shape plate		
Not notched	209	86.01
Notched	34	13.99
Type of plate		
COMS	183	75.31
ROPES	60	24.69

*Juxtapapillary choroidal melanoma is considered with a posterior margin within 1 mm from the optic disc (OD)

Results

Patients

From 1996 through June 2016, 714 patients with iris, choroidal, or ciliary body melanomas were diagnosed and 303 were treated by brachytherapy. 20 patients (6.6%) were not eligible for the study because a ruthenium plaque treatment was performed, 38 (12.5%) patients were treated with TTT or were lost to follow-up, and 2 (0.6%) finished the treatment prematurely due to complications. Ultimately, 243 patients have met the inclusion criteria. The median follow-up was 74.5 months (range, 3-202).

Table 1 and 2 display baseline patient demographic and tumor characteristics. Table 3 displays the doses to the tumor apex, macula, optic disc, sclera, and eye center for the study population.

Local tumor control

From our cohort of 243 patients, recurrence was known for 13 (5.3%) patients. Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for no local recurrence were 96% (95% CI: 95-100%), 94% (95% CI: 91-97%), 93% (95% CI: 89-97%), and 87% (95% CI: 77-97%), respectively (Figure 1). Mortality is presented in Table 4.

Increased risk of local recurrence in univariate logistic regression analysis (Table 5) depends only on the juxtapapillary localization and the longest basal dimension. Multivariate logistic regression analysis, including age, showed that both, longest basal dimension (HR: 1.254, 95% CI: 1.020-1.254, $p < 0.032$) and juxtapapillary localization (HR: 3.382, 95% CI: 1.101-10.386, $p = 0.033$) were significant (Table 6).

Enucleation

Information on eye preservation was known for 213 patients at the end of follow-up. Thirty patients eventually underwent enucleation because of local recurrence ($n = 13$; 5.3% of all eyes/43% of all enucleations) and side effects ($n = 17$; 7.0% of all eyes/57% of all enucleations) despite local tumor control achieved. All 13 patients with local failure eventually required enucleation. The 3-, 5-, 10-, and 15-year actuarial enucleation-free rate showed a probability of 93% (95% CI: 90-96%), 88% (95% CI: 84-92%), 81% (95% CI: 74-88%), and 73% (95% CI: 62-84%), respectively (Figure 1). Mortality is shown in Table 4.

Univariate factors predictive of enucleation are listed in Table 5 showing that tumor and treatment features, doses and BEDs to the foveola, sclera, and eye center were statistically significant. Multivariate logistic regression analysis, including age, revealed that longest basal dimension (HR: 1.190, 95% CI: 1.002-1.412, $p = 0.047$), dose to foveola (HR: 1.010, 95% CI: 1.005-1.015, $p < 0.000$), mushroom tumor shape vs. nodular (HR: 3.159, 95% CI: 2.542-6.472, $p = 0.002$), and location of anterior tumor border in ciliary body vs. equator to ora serrata (HR: 2.932, 95% CI: 1.030-8.344, $p = 0.011$) were significant (Table 6). BEDs dependencies vanished when multivariate competing risks regression modeling was performed.

Table 3. Dosimetric characteristics of plaque treatments of the cohort. *N* = 243

	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	IQR
Dose to tumor apex (Gy)	74.65	95.71	85.31	3.61	85.14	83.99-86.89
BED to tumor apex (Gy)	86.62	149.11	108.88	10.39	109.27	100.52-116.04
Dose to optic nerve (Gy)	2.93	228.70	36.30	27.31	31.36	17.40-47.5
BED to optic nerve (Gy)	3.05	1040.21	75.70	101.42	51.08	24.39-93.01
Dose to lens (Gy)	2.90	85.32	19.36	13.77	16.25	9.17-26.15
BED to lens (Gy)	3.21	221.23	33.39	32.41	22.51	12.08-41.33
Dose to foveola (Gy)	3.17	418.20	51.84	50.90	36.43	20.94-63.39
BED to foveola (Gy)	3.27	2171.31	123.11	212.54	52.53	27.50-126.60
Dose to sclera (Gy)	3.26	722.00	294.14	131.38	258.50	205.80-369.50
BED to sclera (Gy)	140.10	4575.32	1330.15	846.55	1144.69	762.91-1739.52
Dose to eye center (Gy)	7.74	85.62	31.52	15.68	28.59	19.37-41.85

BED – biologically effective dose, SD – standard deviation, IQR – interquartile range

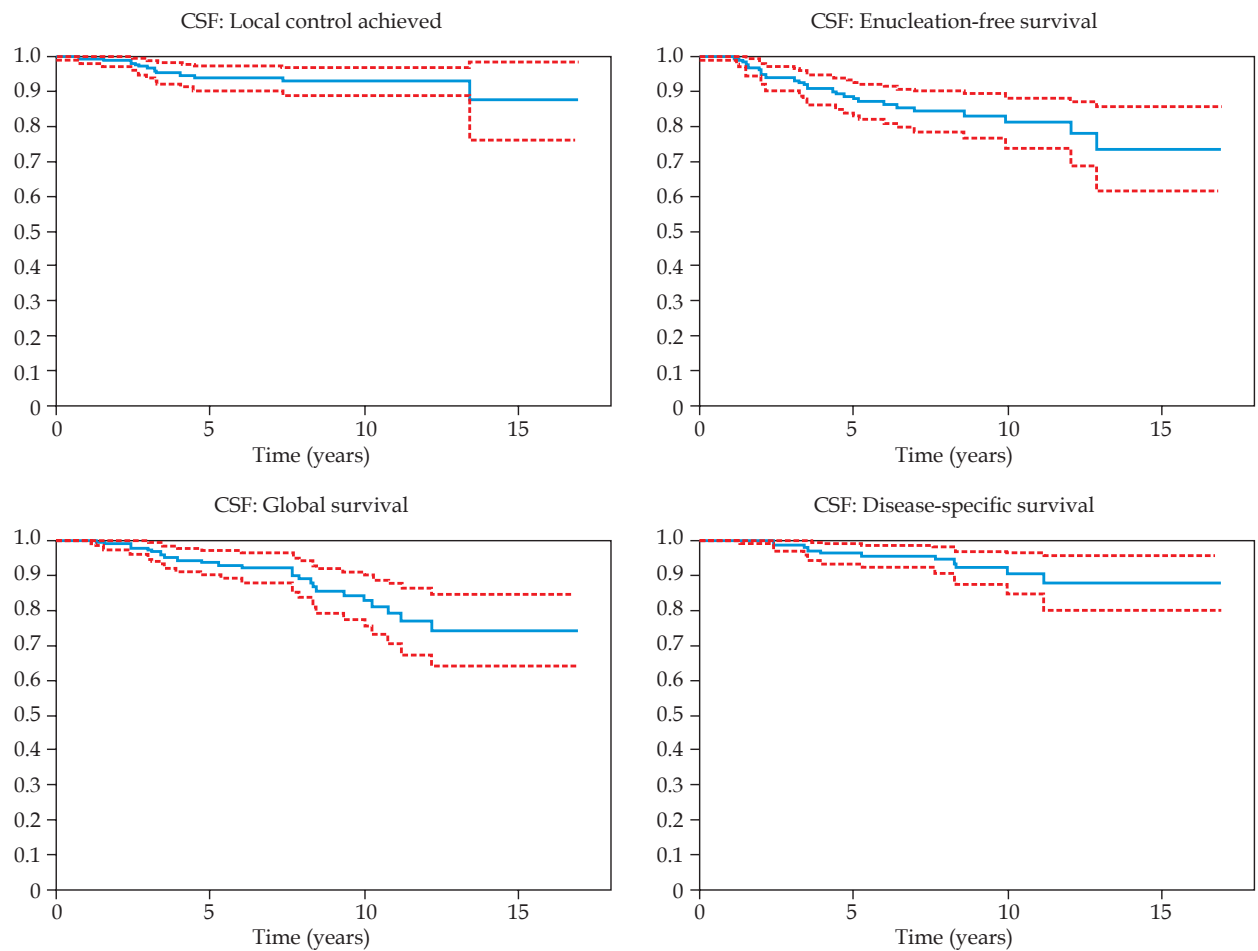


Fig. 1. Kaplan-Meier cumulative survival functions (CSF) for local control achieved, enucleation-free survival, global survival, and disease-specific survival (blue solid line) with confidence interval (red dashed line)

Overall and disease-specific survival

At the end of follow-up, the vital status was known for all patients, and a total of 26 patients (10.4%) were

dead. Thirteen deaths (46.4% of all deaths) were melanoma-related due to systemic metastases.

The 3-, 5-, 10-, and 15-year melanoma overall survival rates were 98% (95% CI: 97-99%), 93% (95% CI: 90-96%),

Table 4. Mortality table for local control achieved, enucleation-free survival, global survival, and disease-specific survival. *T*(yr) is the time of follow-up in years, *n* is the number of patients at risk, and *SP* is the survival probability (%)

Event	T(yr)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Local control	<i>n</i>	243	224	192	160	145	126	111	95	73	61	48	37	29	21	12	10	5
	SP	100	99	99	96	95	94	94	94	93	93	93	93	93	93	87	87	87
Enucleation-free survival	<i>n</i>	243	225	187	155	137	118	102	85	66	55	43	32	26	17	10	8	3
	SP	100	100	96	93	90	88	87	85	84	82	81	81	81	73	73	73	73
Overall survival	<i>n</i>	243	229	195	169	151	132	117	102	81	67	52	40	31	22	13	11	6
	SP	100	100	99	98	94	93	93	92	89	85	84	78	76	73	73	73	73
Disease-specific survival	<i>n</i>	243	229	195	169	151	132	117	102	81	67	52	40	31	22	13	11	6
	SP	100	100	100	98	96	96	95	95	94	92	92	90	87	87	87	87	87

Table 5. Univariable Cox regression analysis of visual local control, enucleation, and disease-specific survival. Variables with *p*-value less than 0.1 in the univariate analysis were shown

Factor	<i>p</i>	HR	95% CI for HR	
			Lower	Top
Local control				
Juxtapapillary localization (yes vs. no)	0.050	3.054	0.998	9.344
Longest basal dimension (mm)	0.062	1.228	0.990	1.522
Enucleation				
Tumor apical height (mm)	0.005	1.241	1.068	1.443
Longest basal dimension (mm)	0.008	1.210	1.050	1.395
Total source strength (U)	0.031	1.296	1.272	1.321
Dose to foveola (Gy)	0.002	1.007	1.003	1.012
BED to foveola (Gy)	0.001	1.002	1.001	1.003
Dose to eye center (Gy)	0.031	1.024	1.002	1.047
Dose to sclera (Gy)	0.005	1.004	1.001	1.006
BED to sclera (Gy)	0.002	1.001	1.000	1.001
Tumor shape				
Mushroom (ref)	0.007			
Nodular	0.002	3.159	1.542	6.472
Diffuse	0.984	0.000	0.000	0.000
Location of anterior tumor border				
Ciliary body (ref)	0.131			
Equator to ora serrata	0.044	2.932	1.030	8.344
Posterior to equator	0.419	1.382	0.630	3.031
Disease-specific survival				
Longest basal dimension (mm)	0.040	1.250	1.011	1.547
Total source strength (U)	0.005	1.042	1.013	1.073
Dose to lens (Gy)	0.030	1.034	1.003	1.066
BED to lens (Gy)	0.030	1.013	1.001	1.024
Dose to eye center (Gy)	0.034	1.036	1.003	1.071
Size of plaque (mm)	0.003	1.626	1.176	2.248

BED – biological equivalent dose

Table 6. Multivariate model fitted variables identified as significant predictors in the backward stepwise model for local control, enucleation, and disease-free survival

Factor	p	HR	95% CI for HR	
			Lower	Top
Local control				
Juxtapapillary localization (yes vs. no)	0.033	3.382	1.101	10.386
Longest basal dimension (mm)	0.032	1.254	1.020	1.542
Enucleation				
Longest basal dimension (mm)	0.047	1.190	1.002	1.412
Dose to foveola (Gy)	0.000	1.010	1.005	1.015
Tumor shape				
Mushroom (ref)	0.001			
Nodular	0.980	0.000	0.000	
Diffuse	0.000	0.227	0.105	0.492
Location of anterior tumor border				
Ciliary body (ref)	0.011			
Equator to ora serrata	0.008	0.222	0.073	0.678
Posterior to equator	0.004	0.165	0.048	0.567
Disease-free survival				
Longest basal dimension (mm)	0.022	1.292	1.037	1.609

84% (95% CI: 73-95%), and 73% (95% CI: 63-84%), respectively (Figure 1). Table 4 shows mortality rate.

The 3-, 5-, 10-, and 15-year melanoma-specific survival rates were 98% (95% CI: 96-100%), 96% (95% CI: 93-99%), 92% (95% CI: 84-96%), and 87% (95% CI: 80-95%), respectively (Figure 1). Eleven patients of the surviving cohort had acknowledged metastases at the end of follow-up (Table 4).

Univariate factors predictive of enucleation are listed in Table 5 showing that features associated with tumor and treatment, physical doses to de EC and BED to the lens were statistically significant. Multivariate logistic regression analysis, including age, revealed that only the longest basal dimension (HR: 1.292, 95% CI: 1.037-1.609, $p = 0.022$) was statistically significant (Table 6). BEDs dependencies vanished when multivariate competing risks regression modeling was performed.

Discussion

In this report, we present our experience after plaque brachytherapy and possible relationship with clinical features including radiobiological doses (among others) in a large series of patients from a single center. A homogeneous group of patients affected by uveal melanoma was selected. This study is the first to correlate radiobiological dose and local control, globe preservation, and survival by means of Dale's equation and Cox's proportional hazards models. A multicenter study involving larger patient population may confirm or disprove these findings.

A previous paper that assessed the long-term influence of radiobiological doses in the evolution of visual

acuity (VA) in patients with the same cohort of patients was published recently by Miguel *et al.* [33].

Local control

In general, discovered survival rates will not be completely comparable to other studies, mainly due to differences in the selection of patients, tumor characteristics, staging, and different statistical approaches performed. A total of 94% of the patients in this study maintained actuarial local control at 5 years and is comparable - or higher - with values already reported by other authors: 89.7% by COMS report 18 [32] ($N = 638$), 92% ($N = 165$) by Jensen *et al.* [34], 91% by Pérez *et al.* [35] ($N = 260$), and 88.2% ($N = 120$) by Correa *et al.* [36] for the same period of time. This confirms brachytherapy as a good treatment option for medium-sized melanomas.

In order to obtain an estimator of the effect size, we included age as forced variable in the Cox's proportional hazards models. Significant variables in the multivariate model for local control failure are the largest basal diameter, HR = 1.23 per millimeter and the juxtapapillary location, which triples the risk of local control failure. Interestingly, there is no direct association between local control and the physical and biological doses that are specifically administered to the tumor for destruction according to our protocol. This fact was also observed by others [37]. Some authors reported that lower doses [35,38,39] should be sufficient to achieve acceptable local control rates in patients, and a radiobiological dose could play an important role when analyzing local control.

There can be many causes of local control failure. One of them is the proportion of tumor cells not sensitive to

radiation. Either because of its genetic characteristics or its low mitotic index [40]. Another cause can be related to the margins of the tumor: The reference dose surrounds the tumor base with a 2 mm margin, so usually plaque sizes larger than the size at the longest basal diameter is chosen; however, the tumor growth patterns may be unequal. This can lead to a reduction in the coverage of the CTV considering the fact that the plaque can have a slight positioning inaccuracy [41]. We tried to minimize the impact by expanding the positioning safety margin of the applicator and verifying the position of the plaque by ultrasound image during the treatment. The association of increased risk of recurrence with close location to the optic disk may be related to challenges of plaque design and placement near the optic nerve.

In multivariate studies by different authors, significant values were obtained in many different features depending on the variables analyzed: tumor size [32,37,42,43,44], older age [32,42], dose to the apex [32,43], the proximity of the tumor to the avascular zone of the fovea [32,43], juxtapapillary location [45], use of TTT [42], tumor height [43], the distance from the margin of the tumor less than 2 mm from the optic disk [46], retinal invasion [46], and the location of the tumor margin within 3 mm to the macula [44].

Eye preservation

The preservation of the organ was maintained by majority of patients (95%) at the end of the study. Five-year actuarial eye preservation was 89%. The main reason for enucleation in the first 5 years was local recurrence; although after this period, most enucleations were associated with treatment-related complications, especially pain. The COMS report 18 [32] provides enucleation results of 12.5% at 5 years, 43% of them due to side effects, and 57% due to failure in local control. These results are very similar to ours. Some authors reported 5-year eye preservation rates of 72-82% [47,48].

For the analyzed event it was found that the largest diameter of the base, the mushroom form, the location in ciliary body, and the greater dose to the foveola were statistically significant unfavorable variables. The results of the present study show the association between enucleation and BED to tumor and critical tissues as statistically significant in univariate analysis but not in multivariate investigation.

Multivariate studies carried out by some authors obtained significant values in many different features depending on the variables analyzed: tumor size [44,32], distance to the fovea or macula [32], dose to apex [35], dose rates [49], age [32], and the distance to the fovea [32].

Overall and disease-specific survival

Because of non-censoring of non-melanoma deaths, it is possible to deduce from Kaplan-Meier curves patient's chances of dying from melanoma or chances of specified time surviving and separate then from the apparent disease-specific tumor mortality in order to avoid to a false impression of the survival probability. A remarkable fact is that the COMS report 18 [32] provides disease-specific mortality of 10 % and 18% at 5 and 10 years, respectively.

This value is improved in our cohort because the survival rates were 95% and 90% for the same periods of time. The only risk factors for worse survival in multivariate analysis was the longest basal dimension. The results of the present study show the association between survival and BED to tumor and critical tissues as statistically significant but not in multivariate analysis. Multivariate studies carried out by some authors obtained as significant values in many different features depending on the variables analyzed: tumor size [9,50,51] and ciliary body affection [52].

Study limitations

Our retrospective study report on the treatment of patients with choroidal melanoma in Spain from 1996 to 2016. This study has several limitations. Only clinical factors have been considered but uveal melanoma prognosis has been shown to be dependent as well as histopathologic and cytogenetic factors and chromosomal mutations [53]. In contrast, some papers refer to beta-emitting plaques for comparison to ¹²⁵I results. While this comparison may be valid, the potential differences in dose distributions should be noted.

The main limitations of the radiobiological modeling are the lack of control of all the biological mechanisms involved in the expression of a certain radiation effect and the uncertainties in the formulation of the models from clinical data [15]. So, these models may not properly reflect normal tissue complications and as a result, the analysis could fail.

Secondly, Kaplan-Meier curves behave poorly in the tails, and the reliability of the estimates is intuitively bad when there are less than 10% of patients remaining in the cohort [54].

Cox models adjusted to use maximum possibility can perform poorly when certain events occur. Specific problems include predictions that are too extreme between low-risk and high-risk patients. The model can be unreliable if the datasets contain few events, which may be the case if either the disease or the event of interest is rare [55]. Despite these limitations, this review still provides valuable information regarding treatment factors that predict local control achievement, enucleation rates, and disease-specific survival after episcleral brachytherapy.

Conclusions

Brachytherapy provides a good tumor control, a high globe preservation rates, and a relatively high 5-year survival. The reported results show that there is no clear radiobiological relation between radiobiological doses and local control, globe preservation and disease-specific survival in patients after brachytherapy.

By multivariate analysis, we concluded as significant variables: for local control failure: the longest basal diameter and the juxtapapillary location; for globe preservation failure: the largest basal dimension, the mushroom shape, the location in ciliary body, and the dose to the foveola; for disease-specific survival: the longest basal dimension.

Acknowledgements

This study was partially supported by Varian Medical Systems Ibérica, S.L.

The authors would like to thank the referees for the valuable comments on our manuscript. D. Miguel's contributions as a part of his PhD thesis under the supervision of F. López-Lara and J. de Frutos-Baraja at the University of Valladolid.

Disclosure

The authors report no conflict of interest.

References

- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114: 2309-2315.
- Shields JA, Shields CL, De Potter P. Approach to counseling patients with posterior uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 143-145.
- Gamel JW, McLean IW, McCurdy JB. Biologic distinctions between cure and time to death in 2892 patients with intraocular melanoma. *Cancer* 1993; 71: 2299-2305.
- Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4651-4659.
- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1639-1643.
- Rajpal S, Moore R, Karakousis CP. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer* 1983; 52: 334-336.
- Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 161-195.
- Rao YJ, Sein J, Badiyan S et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 453-465.
- Diener-West M, Earle JD, Fine SL et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 969-982.
- 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.
- American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force; Simpson ER, Gallie B, Laperriere N et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
- Caswell RS, Deluca P, Seltzer SM et al. ICRU Report No. 72: Dosimetry of Beta Rays and Low-Energy Photons for Brachytherapy with Sealed Sources. Vol. 4.; 2004.
- Krohn J, Monge OR, Skorpen TN et al. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)* 2008; 22: 1398-1403.
- Seregard S, Kock E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 340-344.
- Fowler JF. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol* 2010; 83: 554-568.
- Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-694.
- Dale RG. Some theoretical derivations relating to the tissue dosimetry of brachytherapy nuclides, with particular reference to iodine-125. *Med Phys* 1983; 10: 176-183.
- Gagne NL, Leonard KL, Huber KE et al. BEDVH-A method for evaluating biologically effective dose volume histograms: application to eye plaque brachytherapy implants. *Med Phys* 2012; 39: 976-983.
- Gagne NL, Leonard KL, Rivard MJ. Radiobiology for eye plaque brachytherapy and evaluation of implant duration and radionuclide choice using an objective function. *Med Phys* 2012; 39: 3332-3342.
- Tagliaferri L, Pagliara MM, Boldrini L et al. INTERACTS (INTERventional Radiotherapy ACTIVE Teaching School) guidelines for quality assurance in choroidal melanoma interventional radiotherapy (brachytherapy) procedures. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 287-295.
- Granero D, Pérez-Calatayud J, Ballester F et al. Dosimetric study of the 15 mm ROPES eye plaque. *Med Phys* 2004; 31: 3330-3336.
- Chiu-Tsao ST, Astrahan MA, Finger PT et al. Dosimetry of (125)I and (103)Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys* 2012; 39: 6161-6184.
- Gagne NL, Rivard MJ. Quantifying the dosimetric influences of radiation coverage and brachytherapy implant placement uncertainty on eye plaque size selection. *Brachytherapy* 2013; 12: 508-520.
- Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G et al. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 679-687.
- Nath R, Anderson LL, Luxton G et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995; 22: 209-234.
- Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004; 31: 633-674.
- Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998; 71: 465-483.
- Verhoeff JJC, Stalpers LJA, Coumou AW et al. Experimental iodine-125 seed irradiation of intracerebral brain tumors in nude mice. *Radiat Oncol* 2007; 2: 38.
- Roberts SA, Hendry JH, Swindell R et al. Compensation for changes in dose-rate in radical low-dose-rate brachytherapy: a radiobiological analysis of a randomised clinical trial. *Radiat Oncol* 2004; 70: 63-74.
- Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998; 317: 1572-1580.
- Lunn M, McNeil D. Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics* 1995; 51: 524-532.
- Jampol LM, Moy CS, Murray TG et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002; 109: 2197-2206.
- Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F et al. Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 123-131.
- Jensen AW, Petersen IA, Kline RW et al. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 101-108.
- Perez BA, Mettu P, Vajzovic L et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: An analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 127-136.

36. Correa R, Pera J, Gómez J et al. (125I) episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: a single-institution experience in Spain. *Brachytherapy* 2009; 8: 290-296.
37. Damato B, Patel I, Campbell IR et al. Local tumor control after 106Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 385-391.
38. Murray TG, Markoe AM, Gold AS et al. Long-term followup comparing two treatment dosing strategies of 125I plaque radiotherapy in the management of small/medium posterior uveal melanoma. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 517032.
39. Gorovets D, Gagne NL, Melhus CS. Dosimetric and radiobiologic comparison of ¹⁰³Pd COMS plaque brachytherapy and Gamma Knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Brachytherapy* 2017; 16: 433-443.
40. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I et al. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after Ruthenium 106 brachytherapy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1137-1141.
41. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 804-811.
42. Aziz HA, Singh N, Bena J et al. Vision Loss Following Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma: Development of a Vision Prognostication Tool. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 615-620.
43. Quivey JM, Char DH, Phillips TL et al. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 613-618.
44. Rospond-Kubiak I, Wróblewska-Zierhoffer M, Twardosz-Pawlik H. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma – single institution experience. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 548-552.
45. Verschuere KMS, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE et al. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium106 brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol* 2010; 95: 332-338.
46. Gündüz K, Shields CL, Shields JA et al. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 579-589.
47. Bergman L, Nilsson B, Lundell G et al. Ruthenium Brachytherapy for Uveal Melanoma, 1979–2003 Survival and Functional Outcomes in the Swedish Population. *Ophthalmology* 2005; 112: 834-840.
48. Isager P, Ehlers N, Urbak SF et al. Visual outcome, local tumour control, and eye preservation after ¹⁰⁶Ru/Rh brachytherapy for choroidal melanoma. *Acta Oncol* 2009; 45: 285-293.
49. Fili M, Lundell G, Lundell M et al. High dose rate and low dose rate ruthenium brachytherapy for uveal melanoma. No association with ocular outcome. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1349-1354.
50. Petrovich Z, Luxton G, Langholz B et al. Episcleral plaque radiotherapy in the treatment of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 247-251.
51. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN et al. Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doyne Lecture. *Eye (Lond)* 2015; 29: 1027-1035.
52. McLean MJ, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 48-58.
53. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63: 93-102.
54. Rich JT, Neely JG, Paniello RC et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 331-336.
55. Ambler G, Seaman S, Omar RZ. An evaluation of penalised survival methods for developing prognostic models with rare events. *Stat Med* 2012; 31: 1150-1161.

Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II

David Miguel, MPhys^{1,2}, Jesús María de Frutos-Baraja, PhD^{1,2}, Francisco López-Lara, PhD^{1,2}, María Antonia Saornil, PhD^{1,2}, Ciro García-Álvarez, PhD^{1,2}, Pilar Alonso, PhD^{1,2}, Patricia Diezhandino, PhD^{1,2}

¹Intraocular Tumor Unit, Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, ²University of Valladolid, Valladolid, Spain

Abstract

Purpose: To assess the influence of the radiobiological doses, tumor, and treatment features on retinopathy, cataracts, retinal detachment, optic neuropathy, vitreous hemorrhage, and neovascular glaucoma at the authors' institution after brachytherapy for posterior uveal melanoma.

Material and methods: Medical records of 243 eyes with uveal melanoma, treated by iodine brachytherapy between 1996 and 2016 at a single center were analyzed. Clinical and radiotherapy data were extracted from a dedicated database. Biologically effective dose (BED) was included in survival analysis performed using Kaplan-Meier and Cox regressions. Relative survival rates were estimated, and univariate/multivariate regression models were constructed for predictive factors of each item. Hazard ratio and confidence interval at 95% were determined. Variables statistically significant were analyzed and compared by log-rank tests.

Results: The median follow-up was 73.9 months (range, 3-202 months). Cumulative probabilities of survival by Kaplan-Meier analysis at 3 and 5 years, respectively, were: 59% and 48% for retinopathy; 71% and 55% for cataracts; 63% and 57% for retinal detachment; 88% and 79% for optic neuropathy; 87% and 83% for vitreous hemorrhage; 92% and 89% for neovascular glaucoma, respectively. Using multivariate analysis, statistically significant risk factors were: age, tumor apical height, dose to foveola, and location of anterior border for retinopathy; age, dose to lens, type of plaque, and tumor shape, for cataracts; age, tumor apical height, and size of the plaque for retinal detachment; age, plaque shape, longest basal dimension, and BED to optic nerve for optic neuropathy; age, tumor apical height, and tumor shape for vitreous hemorrhage; tumor apical height and BED to foveola for neovascular glaucoma.

Conclusions: Tumor factors in addition to radiation treatment may contribute to secondary effects. Enhanced clinical optimization should evaluate radiobiological doses delivered to the tumor volume and surrounding normal ocular structures.

J Contemp Brachytherapy 2018; 10, 4: 347-359
DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.77955>

Key words: brachytherapy, radiobiological doses, side effects, uveal melanoma.

Purpose

Uveal melanoma is a rare malignancy that arises from melanocytes within the uveal tract of the eye. It is the second-most common form of melanoma and the most common primary intraocular malignancy in adults, affecting from 2 to 8 in Europe [1] and 5.1 individuals per million per year in the World [2]. The primary goals of treating the eye tumor include sparing the eye, preventing metastasis, and preserving vision.

The management of the posterior uveal (ciliary body and choroidal) melanoma depends on tumor size and

location, and includes focal transpupillary thermotherapy for small borderline melanoma, resection for anterior tumors, radiotherapy (plaque radiotherapy, external beam radiation therapy, or charged particle irradiation) for small, medium and large melanoma, and enucleation for large melanoma or those encircling the optic disc [3,4].

Plaque brachytherapy is a well-recognized treatment for uveal malignant melanoma [5]. The main purposes of brachytherapy are tumor control, eye preservation, maintenance of vision, and quality of life. The American

Address for correspondence: David Miguel, MD, Intraocular Tumors Unit Valladolid University Hospital, University of Valladolid, Spain, C/Avda. Ramón y Cajal s/n, 47003, Valladolid, 47003 Valladolid, Spain, phone: +34 609965860, e-mail: david.miguel@outlook.com

Received:

Accepted:

Published:

Brachytherapy Society (ABS) recommended prescription dose is 85 Gy to the apex of the tumor and encompass small retinal margin of typically 2 mm [6] using the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) dosimetry assumptions and plaque construction techniques. It is suggested a dose rate of 0.60-1.05 Gy/h delivering the total dose in 3 to 10 consecutive days [7]. Task Group 129 was formed to review the literature, re-examine the current dosimetry calculation formalism, and make recommendations for eye-plaque dosimetry, including evaluation of brachytherapy source dosimetry parameters and heterogeneity correction factors. The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) and the ABS recommends that clinical medical physicists should make concurrent estimates of heterogeneity-corrected delivered dose to prepare for brachytherapy [8].

This technique has the advantage of preserving the globe with relatively low radiation exposure to healthy adjacent tissues but may result in significant ocular complications such as retinopathy, maculopathy, cataract, neovascular glaucoma, and nerve atrophy [9,10,11,12,13,14,15]. The severity mainly depends on the amount of incidental irradiation to the respective tissues and ocular structures radiosensitivity [16].

Radiation induces tissue injury at the cellular level depending of the number of actively dividing cells within that organ or tissue. Although all areas of the eye are susceptible to radiation hurt, different tissues have varying tolerances for radiation exposure. Experiments have shown the effects of ionizing radiation on a cell depending on the total dose and dose exposure rate [17].

Physical dose failed to represent the effect on biological tissues if it is delivered in different fractions of time, or at a different dose rate. The term biologically effective dose (BED), based on linear quadratic cell survival in radiobiology [18] is used in a wide range of clinical situations [19]. Dale, quantitatively evaluated (BED) of non-permanent brachytherapy implants as a function of the implant duration, the radionuclide of treatment, and radiobiological parameters for the tumor and organs at risk (OAR), related with repair rates and radiosensitivity [20]. Gagne and colleagues used this model to predict theoretical outcomes [21,22].

Clinical optimization of eye plaque brachytherapy is currently limited to tumor coverage, consensus prescription dosage and dose calculations to ocular structures [23]. Unfortunately, BED is not yet being implemented in the analysis of clinical series of patients treated with brachytherapy plaques.

The aim of this study was to exam patient outcomes: retinopathy, cataracts, retinal detachment, optic neuropathy, vitreous hemorrhage, and neovascular glaucoma (NVG) by survival analysis, and to investigate the influence of radiobiological doses, tumor, and treatment features in patients treated with ¹²⁵I brachytherapy at our center. We examined the same cohort of previous works, where visual outcomes were studied [24], and rates of local tumor recurrence, enucleation, and survival were considered [25]. In those papers, we also investigated the influence of radiobiological doses, tumor, and treatment features on all those items mentioned.

Material and methods

Patients diagnosis treatment, workflow, and treatment features

The patient diagnosis, data collection, patient follow-up, clinical target volume definition, treatment protocol dosimetry, inclusion and exclusion criteria, BED calculation, collected descriptive data on tumor, treatment and patient parameters, patient demographics have been described previously [25].

Event definition

Radiation retinopathy was defined as any retinal capillary bed changes (retinal hard exudates, hemorrhages, microaneurysms, cotton-wool spots, and telangiectasias), retinal exudation, edema, vascular sheathing, nerve fibre layer infarctions, or neovascularization in peripheral retina. It is considered as maculopathy, when any of the above changes in foveal area is affecting central vision [26,27,28,29]. We do not differentiate into maculopathy and retinopathy in this study. Cataract was defined as any loss of transparency of the lens in the eye as a result of tissue breakdown and protein clumping [30]. Radiation optic neuropathy was defined as any hemorrhage, peripapillary exudation, optic disc swelling, or atrophy [28]. Vitreous hemorrhage was defined as any amount of vitreous blood [31]. NVG was defined as the presence of iris and/ or angle new vessels and elevated intraocular pressure [32]. Scleral necrosis was defined as any thinning of the sclera permitting visualization of uveal tissue [33]. Pain was determined as persistent discomfort with a duration of more than three months. Diplopia was defined as the disorder of vision, in which two images of a single object are seen with a duration of more than three months. Ptosis was defined as a permanent descent of the upper eyelid scleral. Necrosis was defined as clinically evident necrosis after radiotherapy. Finally, epiretinal membrane was determined as a semitranslucent, fibrocellular membrane on the inner surface of the retina. Late side effects were recorded until death or lost to follow-up.

Statistics

Prognostic factors for each item were evaluated by Kaplan-Meier and univariate/multivariate proportional hazards analysis, as a function of dose to different tissues treatment and characteristics features of the tumor.

For each item, survival times were estimated with 95% confidence intervals (CI) by Kaplan-Meier analysis survival [34] and reported at 3, 5, 10 and 15 years follow-up. Cox regression analysis was used to evaluate the association of the prognostic factors and the estimation of relative risks in each event verifying the proportional hazards hypothesis with a test in each case. To assess toxicity, a descriptive analysis was performed and logistic regression analysis was performed to check for association between factors [35]. Hazard ratio (HR) and 95% CI for variables that showed a high degree of correlation set as $p < 0.1$ were determined and included in a final multivariate model fitted variables, identified as significant

predictors in the backward stepwise model [36]. For simplicity, the univariate study tables were not presented.

Finally, Kaplan-Meier analysis and estimation of differences using the Log-rank test [34] was performed for those quantitative and qualitative variables, whose multivariate study of proportional hazards presented statistical significance. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For qualitative variables, split was already made, and we analyzed each category.

Applying the most accepted scales of causality from the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), we separated the pathologies between very frequent and frequent according to whether at the end of the study they affected more than 10% of the patients, or between 10% and 1%, respectively [37,38]. Side effects below 1% were considered infrequent and were not studied. The justification for this procedure is that survival analyzes, when there are very few affirmative events (below 10% of the cohort), do not allow a rigorous analysis using the Log-rank estimators [39].

All variables were analyzed as discrete variables except age, apical height, longest basal dimension, activity and treatment time, plaque size, radiation doses and BED, which were analyzed as continuous variables. Data were summarized as mean, standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR) for continuous variables and proportions for categorical variables. Outliers data were removed.

To allow for multiple comparisons, the level of statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were conducted using SPSS version 24.0 (IBM, Somers, NY, USA) and XLSTAT version 2016.02.28451 (Addinsoft, NY, NY, USA).

Results

Patients

From 1996 through June 2016, 714 patients with iris, choroidal, or ciliary body melanomas were diagnosed and 303 were treated by brachytherapy. Twenty patients (6.6%) were not eligible for the study because a ruthenium plaque treatment was performed and 40 (13.2%) patients were treated with transpupillary thermotherapy or loss follow-up. Ultimately, 243 patients met the inclusion criteria. The median follow-up was 74.5 months (range, 3-202 months). Doses, tumor, and treatment features can be found in Tables 1 and 2 from a previous paper with the same patient cohort [25].

The studied items ordered by number of occurrences have been: radiation retinopathy, cataracts, retinal detachment, optic neuropathy, and vitreous hemorrhage. Other side effects not included in statistical analysis were: pain (6.1%), diplopia (5.7%), ptosis (2.8%), scleral necrosis (2.4%), and epiretinal membrane (0.8%). In all of them, the proportion of affirmative events in our patient cohort did not exceed 10%.

Radiation retinopathy

From our cohort of 243 patients, retinopathy was observed in 115 (47%) patients. Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for retinopathy-free recurrence were: 59% (95% CI: 54-64%), 48% (95% CI: 41-55%), 36% (95% CI: 28-45%), and 25% (95% CI: 11-39%), respectively (Table 1). The mean time to local failure was 88.7 months (95% CI: 76-102) and the median time was 51 months (95% CI: 36-67).

Multivariate logistic regression analysis, including age, showed that age (HR: 0.978; 95% CI: 0.965-0.992; $p = 0.002$),

Table 1. Mortality table for retinopathy, cataracts, retinal detachment, neuropathy, vitreous hemorrhage, and neovascular glaucoma. T(yr) is the time of follow-up in years, n is the number of patients at risk, and SP is the survival probability (%)

Event	T(yr)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Retinopathy	n	243	210	135	97	75	62	52	40	31	25	18	14	7	5	3	2	2
	SP	100	92	71	59	52	48	43	41	39	39	36	36	32	32	25	25	25
Cataracts	n	243	198	156	118	95	75	56	44	35	27	21	13	9	7	3	3	3
	SP	100	87	81	71	61	55	49	45	45	45	45	38	38	38	38	38	38
Retinal detachment	n	243	162	124	102	90	72	64	53	41	35	28	21	18	13	9	7	4
	SP	100	69	63	63	61	57	57	55	55	55	55	52	52	49	49	49	49
Neuropathy	n	243	225	178	142	119	101	84	66	53	43	33	24	15	13	10	9	5
	SP	100	99	92	88	82	79	76	70	69	68	66	64	61	61	61	61	53
Vitreous hemorrhage	n	243	211	177	146	130	109	92	77	61	50	40	31	23	16	9	7	5
	SP	100	92	91	87	86	83	81	78	77	77	75	73	73	73	73	73	73
Neovascular glaucoma	n	243	225	188	154	137	117	101	86	67	55	41	30	22	16	10	8	4
	SP	100	98	97	92	90	89	88	87	85	85	81	79	76	76	76	76	76

Table 2. Multivariable Cox regression analysis of retinopathy, cataracts, retinal detachment, neuropathy, vitreous hemorrhage, and neovascular glaucoma

Factor	<i>p</i>	HR	95% CI for HR	
			Lower	Top
Retinopathy				
Age (years)	0.002	0.978	0.965	0.992
Tumor apical height (mm)	0.003	1.138	1.046	1.238
Dose to foveola (Gy)	0.000	1.005	1.002	1.008
Location of anterior tumor border				
Ciliary body	0.049			
Equator to ora serrata	0.016	3.150	1.241	7.993
Posterior to equator	0.018	3.186	1.221	8.315
Cataracts				
Age (years)	0.049	1.015	1.000	1.030
Dose to lens (Gy)	0.000	1.154	1.078	1.236
Tumor shape				
Mushroom	0.029			
Diffuse	0.008	7.790	1.720	35.279
Nodular	0.474	1.178	0.753	1.842
Type of plaque (ROPES vs. COMS)	0.001	2.065	1.345	3.170
Retinal detachment				
Tumor apical height (mm)	0.000	1.261	1.155	1.377
Size of the plaque (mm)	0.005	1.174	1.048	1.315
Neuropathy				
Age (years)	0.015	0.975	0.956	0.995
Shape plaque (notched vs. not notched)	0.049	2.025	1.002	4.094
Longest basal dimension (mm)	0.003	1.174	1.057	1.304
BED to ON	0.016	1.002	1.000	1.003
Vitreous hemorrhage				
Age (years)	0.026	1.030	1.004	1.057
Tumor apical height (mm)	0.049	1.157	0.999	1.341
Tumor shape				
Mushroom	0.048			
Diffuse	0.978	0.000	0.000	
Nodular	0.017	0.422	0.208	0.855
Neovascular glaucoma				
Tumor apical height (mm)	0.000	1.666	1.386	2.003
BED to foveola (Gy)	0.003	1.001	1.001	1.002

BED – biologically effective dose

tumor apical height (HR: 1.005; 95% CI: 1.002-1.008; $p < 0.001$), dose to foveola (HR: 1.005; 95% CI: 1.002-1.008; $p = 0.000$), location in equator-ora vs. ciliary body (HR: 3.150; 95% CI: 1.241-7.993; $p = 0.016$), and location in post-ecquad vs. ciliary body (HR: 3.186; 95% CI: 1.221-8.315; $p = 0.018$) were significant (Table 2).

Figure 2 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study. All four variables (age, tumor apical, height, dose to foveola, and location of

anterior tumor border) analyzed by the log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly.

Cataracts

From our cohort of 243 patients, cataracts were observed in 101 (42%) patients. Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for retinopathy-free

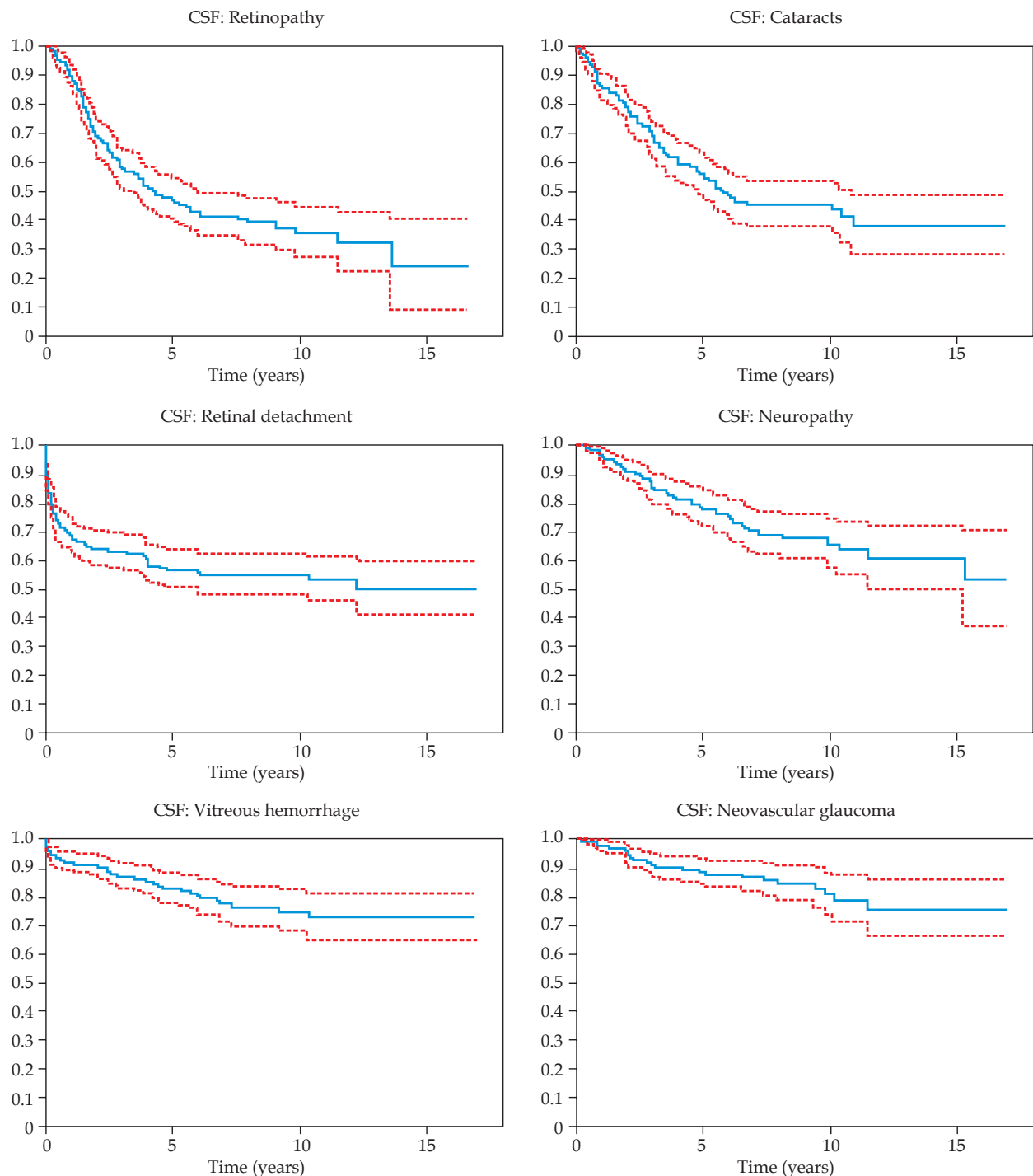


Fig. 1. Kaplan-Meier cumulative survival functions for retinopathy, cataracts, retinal detachment, neuropathy, vitreous hemorrhage and neovascular glaucoma-free survival (blue solid line) with confidence interval (red dashed line)

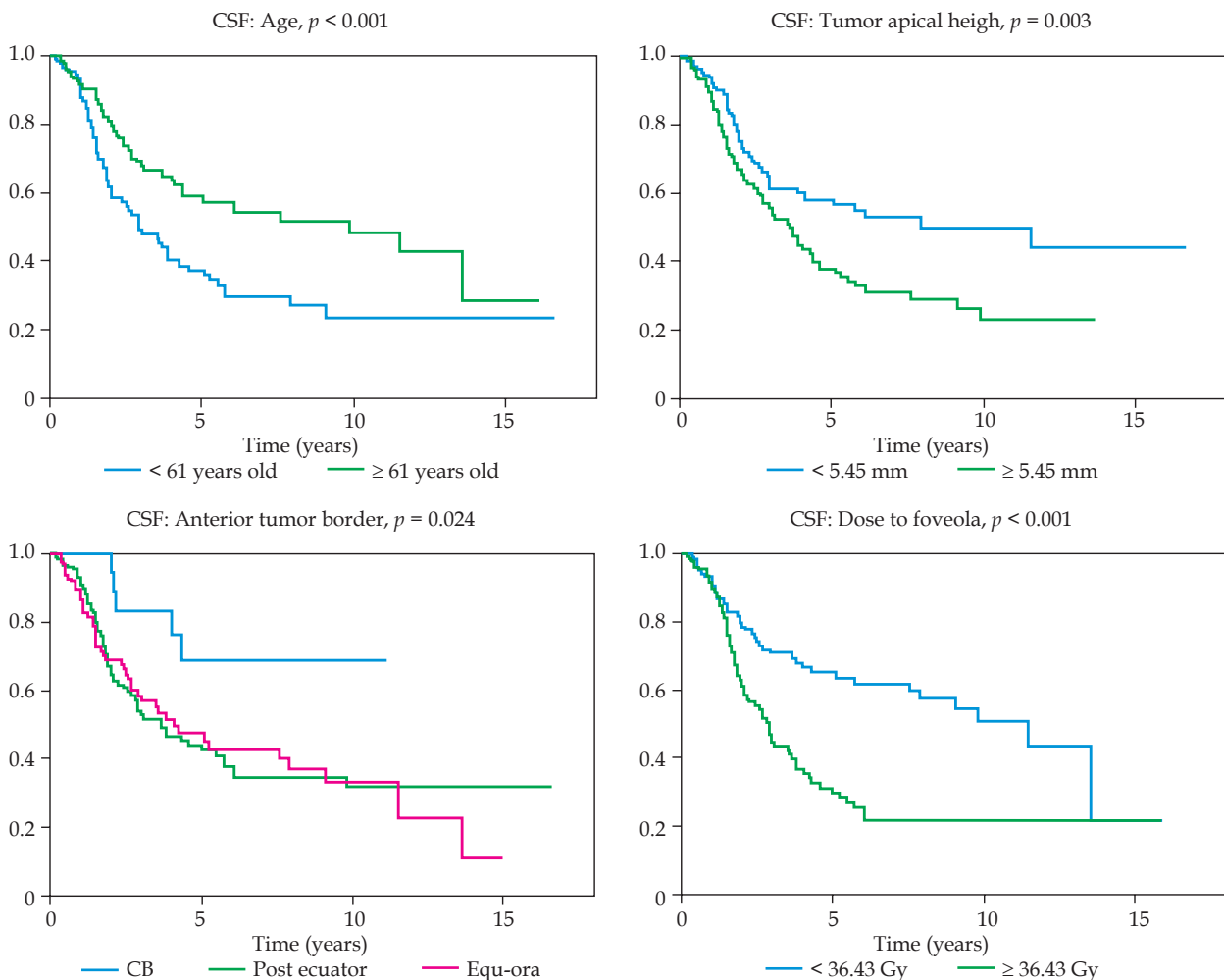


Fig. 2. Kaplan-Meier cumulative survival functions for the retinopathy. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, split was already made. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference by Log-rank test ($p < 0.05$)

recurrence were: 71% (95% CI: 66-76%), 55% (95% CI: 49-61%), 45% (95% CI: 37-53%), and 38% (95% CI: 28-48%), respectively (Table 1). The mean time to local failure was 104 months (95% CI: 90-118), and the median time was 68 months (95% CI: 29-107).

Multivariate logistic regression analysis including age revealed that age (HR: 1.015; 95% CI: 1.000-1.030; $p = 0.049$), dose to lens (HR: 1.154; 95% CI: 1.078-1.236; $p = 0.000$), type of plaque, ROPES vs. COMS (HR: 2.065; 95% CI: 1.345-3.170; $p < 0.001$), and mushroom tumor shape vs. nodular (HR: 7.790; 95% CI: 1.720-35.279; $p = 0.008$) were significant (Table 2).

Figure 3 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study. Three variables (dose to lens, type of plaque, and tumor shape) analyzed by the Log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly. Log-rank test for age was not statistically significant.

Retinal detachment

From our cohort of 243 patients, retinal detachment was observed in 100 (42%) patients. Actuarial Kaplan-Meier

curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for retinopathy-free recurrence were: 63% (95% CI: 57-69%), 57% (95% CI: 50-64%), 55% (95% CI: 48-62%), and 49% (95% CI: 39-59%), respectively (Table 1). The mean time to local failure was 125 months (95% CI: 110-140).

Multivariate logistic regression analysis including age revealed that tumor apical height (HR: 1.261; 95% CI: 1.155-1.377; $p < 0.001$) and size of the plaque (HR: 1.174; 95% CI: 1.048-1.315; $p = 0.005$) were significant (Table 2).

Figure 4 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study. All two variables (tumor apical height and size of the plaque) analyzed by the Log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly.

Radiation optic neuropathy

From our cohort of 243 patients, radiation optic neuropathy was observed in 53 (22%) patients. Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for retinopathy-free recurrence were: 88% (95% CI: 83-93%),

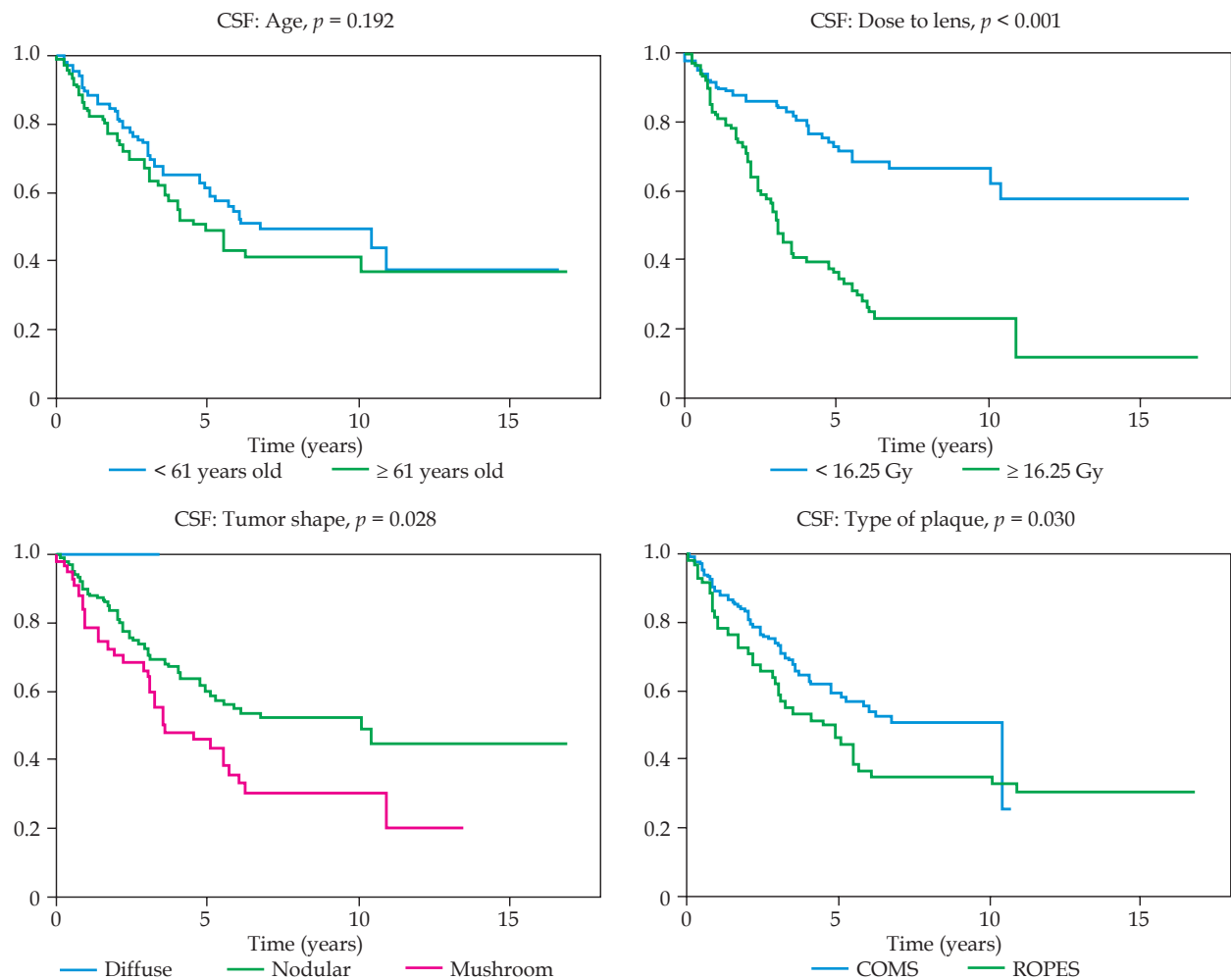


Fig. 3. Kaplan-Meier cumulative survival functions for the cataracts event. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, split was already made. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference by Log-rank test ($p < 0.05$), except age

79% (95% CI: 73-85%), 66% (95% CI: 57-75%), and 61% (95% CI: 51-71%), respectively (Table 1). The mean time to local failure was 157 months (95% CI: 142-171).

Multivariate logistic regression analysis including age revealed that age (HR: 0.975; 95% CI: 0.956-0.995; $p = 0.015$) notched vs. not notched shape plaque (HR: 2.025; 95% CI: 1.002-4.094; $p = 0.049$), longest basal dimension (HR: 1.174; 95% CI: 1.057-1.304; $p = 0.003$), and BED to ON (HR: 1.002; 95% CI: 1.000-1.003; $p = 0.0016$) were significant (Table 2).

Figure 5 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study. All four variables (age, shape plaque, longest basal dimension, and BED to ON) analyzed by the Log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly.

Vitreous hemorrhage

From our cohort of 243 patients, vitreous hemorrhage was observed in 43 (18%) patients. Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for retinopathy-free recurrence were: 87% (95% CI: 82-92%), 83%

(95% CI: 77-89%), 75% (95% CI: 68-82%), and 73% (95% CI: 65-81%), respectively (Table 1). The mean time to local failure was 174 months (95% CI: 162-187).

Multivariate logistic regression analysis including age revealed that age (HR: 1.030; 95% CI: 1.004-1.057; $p = 0.026$), tumor apical height (HR: 1.157; 95% CI: 0.999-1.341; $p = 0.049$), and mushroom tumor shape vs. nodular (HR: 0.442; 95% CI: 0.208-0.855; $p = 0.017$) were significant (Table 2).

Figure 6 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study. Two variables (tumor apical height and tumor shape) analyzed by the Log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly. Log-rank test for age was not statistically significant.

Neovascular glaucoma

From our cohort of 243 patients, NVG was observed in 29 (12%) patients. Actuarial Kaplan-Meier curves and confidence intervals are described in Figure 1. The 3-, 5-, 10-, and 15-year probability for retinopathy-free recurrence were: 92% (95% CI: 88-96%), 89% (95% CI: 85-93%), 81% (95% CI: 73-89%), and % (95% CI: 66-86%), respec-

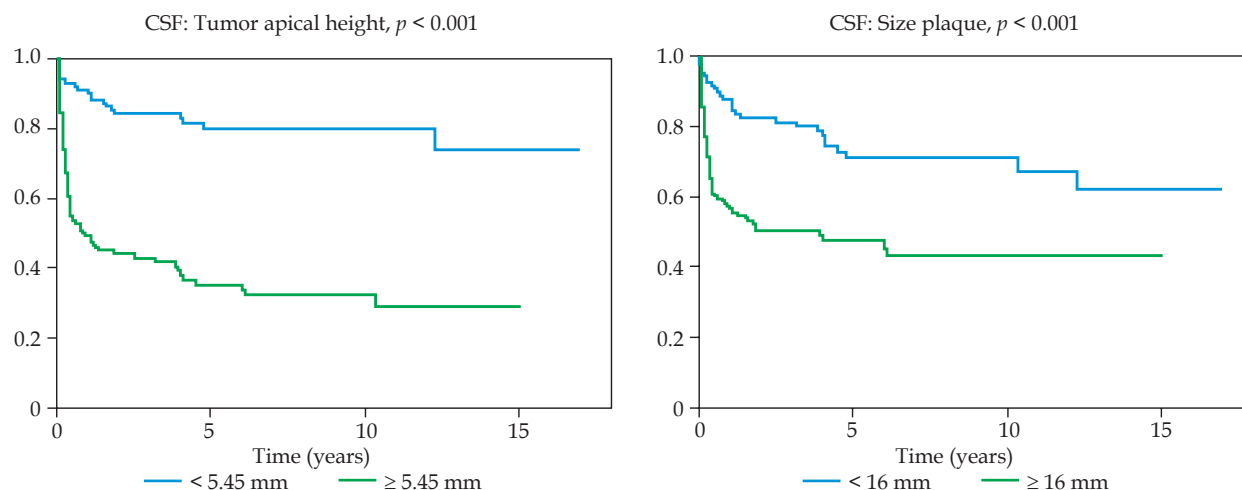


Fig. 4. Kaplan-Meier cumulative survival functions for the retinal detachment event. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, split was already made. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference by Log-rank test ($p < 0.05$)

tively (Figure 3). The mean time to local failure was 186 months (95% CI: 173-198).

Multivariate logistic regression analysis including age revealed that tumor apical height (HR: 1.666; 95% CI: 1.386-2.003; $p = 0.002$) and BED to foveola (HR: 1.001; 95% CI: 1.001-1.002; $p = 0.003$) were significant (Table 2).

Figure 7 shows the study of survival curves for the relevant variables of the multivariate study. All two variables (tumor apical height and BED to foveola) analyzed by the Log-rank test reported p values less than 0.05, so the survival curves differ significantly.

Discussion

Posterior uveal melanomas are very resistant tumors, so doses to eradicate them are associated with a substantial risk of radiation damage to the structures attached, mainly the lens, retina, fovea, and optic nerve. In addition, the necrotic tumor tissue is a powerful irritant. These facts, together with the weakness of the structures of the eyeball, means that small necrotic areas may cause great inflammatory reactions [40].

The volume within the eyeball, on which the tumor grows, will inevitably be within 100% of the prescription dose; thus, the underlying area, retina and sclera, usually suffers a total atrophy due to radiation. These effects are particularly important in tumors that involve situations close to the macula and/or the optic nerve.

In this report, we present our experience after plaque brachytherapy and the possible relationship with clinical features including radiobiological doses, among others, in a large series of patients from a single center. A homogeneous group of patients affected by posterior uveal melanoma was selected.

This study is the first to correlate delivered radiobiological dose and side effects by means Dale's equations and Cox's proportional hazards models. Previous studies have been developed by these same authors for the loss of visual acuity [24], local control, eyeball conservation,

and mortality [25]. A multi-center study involving larger patient population may confirm or disprove the findings.

The complications studied here for treatment with episcleral brachytherapy were the result of the late effects of ionizing radiation. Although some of them have appeared in low percentages, they are still important. While it is true that there are complications that are attributable to radiation, others will be closely linked to the geographical location of the tumor as well as its morphology.

Radiation retinopathy

The incidence of radiation retinopathy varies widely according to the authors, and it is a slowly evolving vasculopathy with a manifestation in varying degrees. The uncertainty regarding its definition can cause lack of precision when establishing the diagnosis and register it as such [26].

The regression of proportional risks finds the greatest age and the most anterior location of the tumor as protective factors. Specifically, the location of the anterior border in the ciliary body presents 3 times less risk than if it is located in the posterior segments of the eye. As unfavorable factors, we found the highest tumor height and the highest dose in the fovea. A more anterior location, away from the fovea, is compatible with a lower dose.

Multivariate studies carried out by some authors obtained as significant values in many different features, depending on the variables analyzed: dose to the macula higher than 90 Gy [31], a shorter distance to the fovea [31], distance of the tumor from the optic disc, male gender [31], higher radiation doses [31], tumor thicker than 4 mm [31,41], younger age [9,42], older age [43], diabetes [42,43], dose at 5 mm of the tumor [41], higher dose to sclera [41], dose to the apex [41], hypertension [42], anterior localization [44,45], closer distance to the macula [46], and temporal localization [47] were statistically significant risks factors for developing radiation retinopathy.

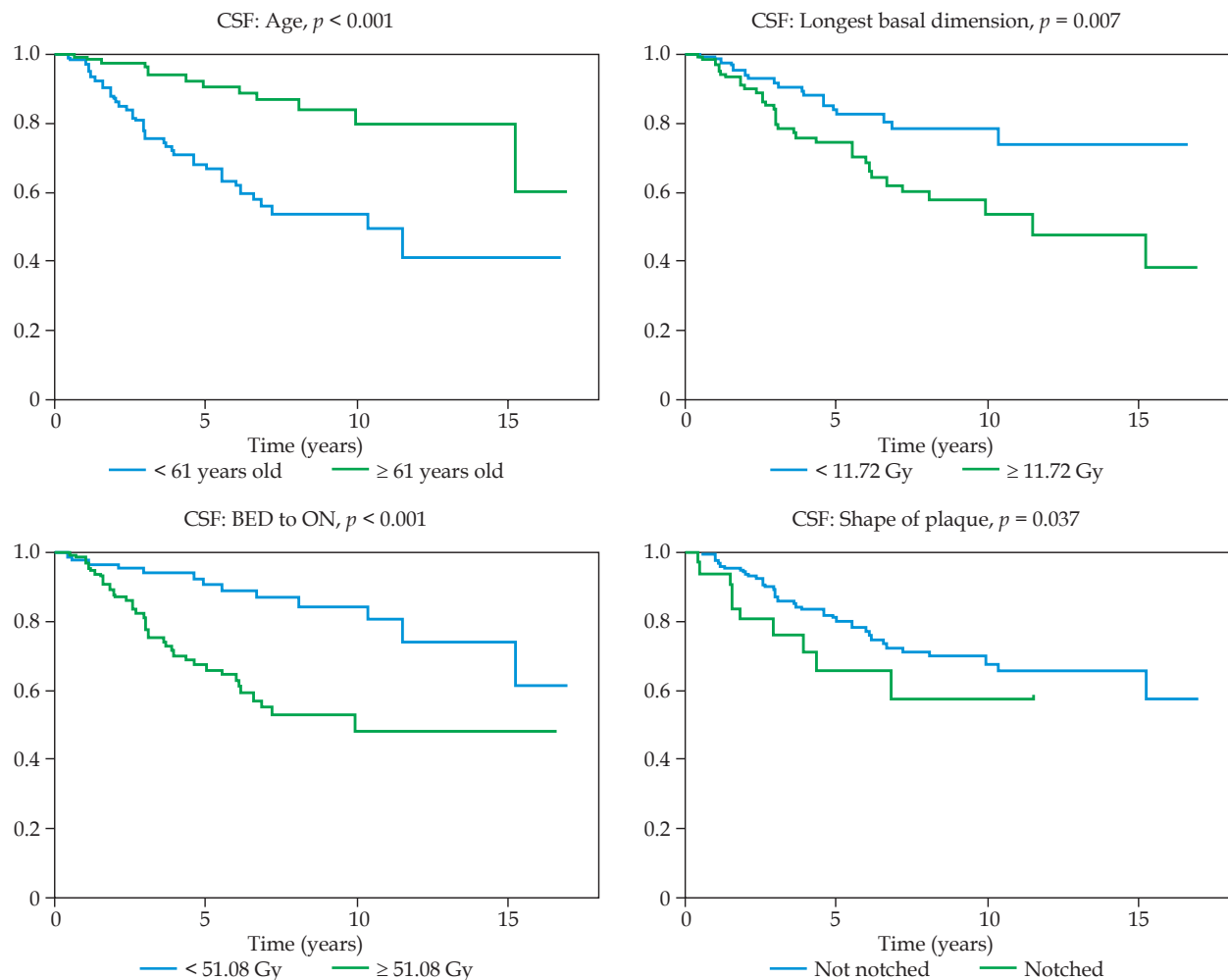


Fig. 5. Kaplan-Meier cumulative survival functions for the ON. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, split was already made. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference by Log-rank test ($p < 0.05$)

The dose in the fovea is the only factor that, as far as possible, we can control, so that its optimization can have favorable clinical repercussions for the patient. Even when the risk of optic neuropathy due to radiation can be reduced by personalized dosimetry and treatment planning, there are certain conditions such as the height of the tumor and the location of the anterior border that are not controllable.

Cataracts

Cataract disorder is a very common side effect after the treatment. The lens are the most radiosensitive structures and shows clinically visible damage with 0.5 Gy within 2 to 3 years [48]. The latent period between exposure and onset appears to be inversely related to dose [49]. Cataract surgery after radiotherapy is a completely safe procedure and not exposed to additional risks [50]. Approximately, one third of patients suffered from cataract at 3 years, progressively increasing to 60% at 15 years. Comparable, and even better, with values already reported by COMS [51] ($n = 532$), 68% at 5 years.

Age, tumor shape, type of plaque, and dose to lens were relevant in our study. A higher physical dose to the lens as statistically significant factor is compatible with

the process of cataract formation that is stochastic, and the most important fact to avoid it is to minimize the time of exposure to the implant as well as the total dose.

With regards to other studies with patients treated with episcleral brachytherapy, most agree to associate the highest dose in the lens with greater toxicity [31,41,52,53,54], and also pole posterior affection [54], male [55], higher age [55], longest basal dimension [55], posterior localization [44], and anterior localization [56].

Retinal detachment

Retinal detachment often resolves spontaneously in the first 6 months after radiotherapy. In some cases, it may be persistent, possibly due to the large inflammation in the area of the irradiated tumor and vascular damage because of the treatment.

This side effect can put at risk the visual function either by causing loss of visibility due to the lack of vasculature in the retina (with subsequent necrosis) or by contributing to the development of NVG. Some authors point out that persistent or recurrent retinal detachment after radiotherapy can be a sign of disease activity [57,58]

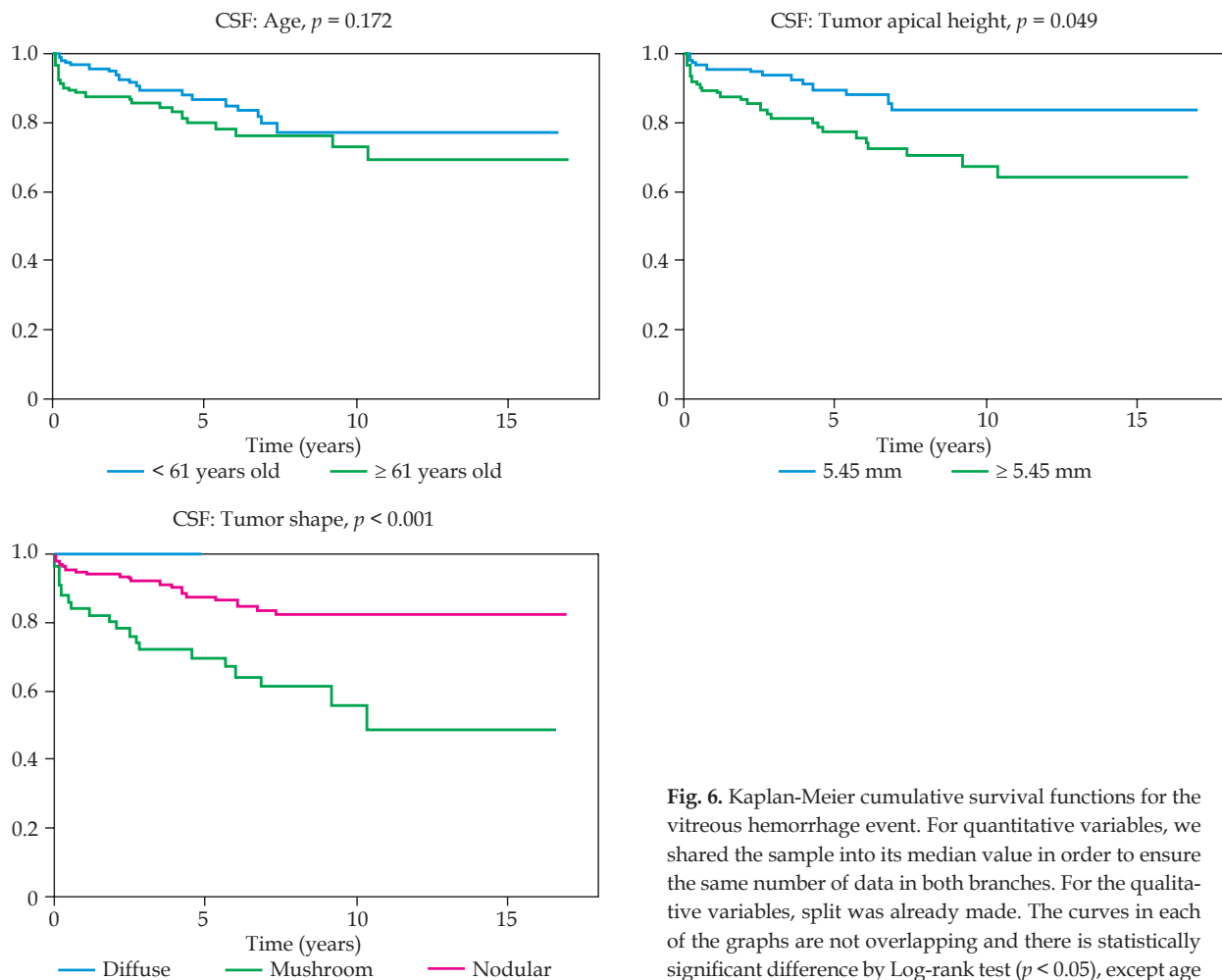


Fig. 6. Kaplan-Meier cumulative survival functions for the vitreous hemorrhage event. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, split was already made. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference by Log-rank test ($p < 0.05$), except age

and even constitutes itself as a prognostic factor for failure of local control and enucleation [51,57].

The survival of the event at 3 years was about two thirds, and half of the patients had suffered at 10 years stabilizing its figure from this point. Retinal detachment varies widely according to the authors from 3% [9] ($n = 156$) to 71% [54] ($n = 96$) depending on the authors at 5 years. The high incidence during the first year, almost 30% of the patients, is due to the fact that many of them present retinal detachment before the treatment during the first revisions. It often resolves favorably through the first months. Due to characteristics of the statistical analysis, once the event has occurred, the patient leaves the study, so the number of real patients affected by a retinal detachment maintained over time may be overestimated. In addition, exudative retinal detachments resulting from radiation retinopathy have been included in our database. They are frequent in the evolution associated with tumor necrosis and it disappears later over the years.

Tumor apical height and size of the plaque, related with longest basal dimension, were the only statistically significant factors. In literature, there are very few references in relation to the proportional risk analysis that allow us to compare the prognostic variables found in our study with the results of other authors. Higher size of

the tumor [59,60], posterior localization [59,60], and the presence of loops and microvascular networks [59,60], younger age [9], higher dose-rate to the optic disc [9], smaller diameter of the base [54], and ciliary body tumors [54].

Radiation optic neuropathy

Optic neuropathy often causes a severe and irreversible loss of vision for the patient who suffers from the disease and there is no effective treatment. 18% of patients present it after 3 years of treatment and the number increases to 50% at 15 years of follow-up. It is comparable to some series as Puusaari [54] ($n = 96$) 46% at 5 years.

Regarding the multivariable analysis of proportional risks, older age is a protective factor. The longest basal diameter and the higher biological dose were factors of worse prognosis. It is noteworthy that the juxtapapillary involvement, which includes the optic nerve, has not been statistically significant.

That is compatible with some authors suggesting that doses of optic nerve tolerance are between 30 and 60 Gy [28,29,61,62,63] for iodine treatments to guarantee treatment with low complication of optic neuropathy. Multivariate studies carried out by some authors obtained significant values in many different features depending

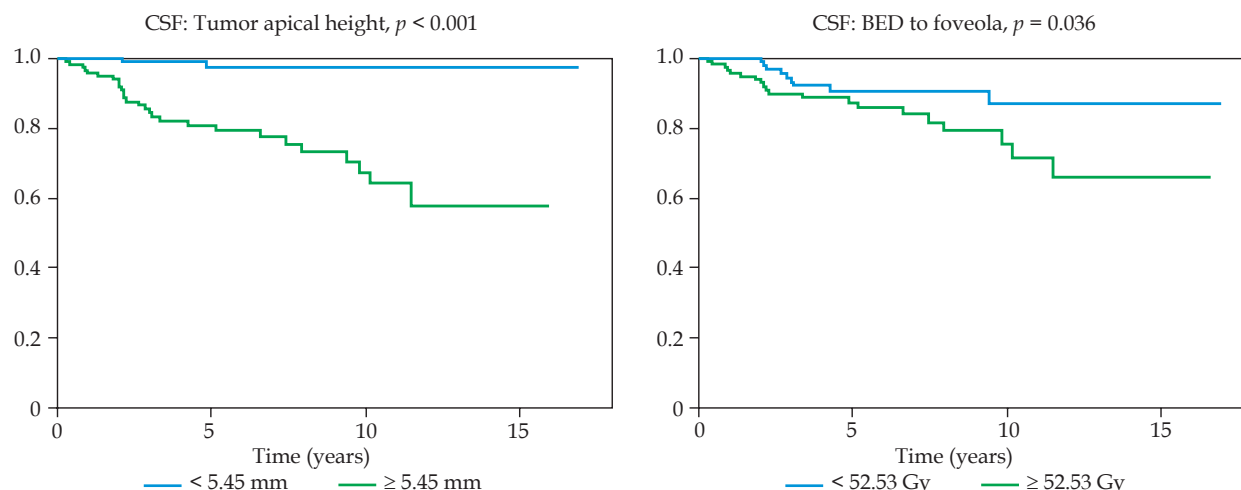


Fig. 7. Kaplan-Meier cumulative survival functions for the retinal neovascular glaucoma. For quantitative variables, we shared the sample into its median value in order to ensure the same number of data in both branches. For the qualitative variables, split was already made. The curves in each of the graphs are not overlapping and there is statistically significant difference by Log-rank test ($p < 0.05$)

on the variables analyzed: higher dose to the macula [41], higher dose to optic nerve [9,41,53], tumor proximity to the optic nerve [9,31,54], fewer basal diameter [9], secondary retinal detachment [9], and higher age [31].

Vitreous hemorrhage

Once the treatment with brachytherapy has been carried out, the vitreous hemorrhage can appear either as a consequence of the induced tumor necrosis or by the vascular alterations produced by the radiation. It is remarkable that bleeding makes it one causes of acutely or subacutely decreased vision. Fortunately, it can be approached very effectively by the ophthalmological team. At 3 years, 13% of the patients suffered it and the number is doubled when we analyze the results at 10 years, when it remains constant and there are no new registered events.

Our study has found as unfavorable variables for the vitreous hemorrhages: the older age, the greater height, and the shape of mushroom. It seems that the erosion in the Buch membrane (characteristically produced by a mushroom-shaped tumor) is binding.

In the literature, there are only two studies that attempt to relate the dose variables with the appearance of vitreous hemorrhage. Some studies have not found correlations with the dose to risk organs [54]; nevertheless, other authors claim that vitreous hemorrhages occurred in those eyes that had received high doses of sclera and crystalline [53].

Neovascular glaucoma

NVG can also develop in healthy eyes and not treated spontaneously. Its incidence after brachytherapy treatment is especially remarkable. Ischemia associated with radiation-induced retinopathy may cause proliferation of new vessels in the iris and, as a last consequence, NVG. Although, the mechanisms are not fully understood [64], NVG often causes a profound and irreversible loss of vision. In addition, it can cause a great sensation of pain in the eye and finally end up with a secondary enucleation.

Twelve percent of patients present NVG in the first 5 years after treatment. The number of NGV described by the authors varies widely. Shields [65] ($n = 354$) found 21% after treatment for the same period of time.

The highest tumor apical height and the highest biological dose in the foveola were the two variables statistically significant in multivariate studies. The first variable increases the risk by 70% per millimeter. Multivariate studies carried out by some authors obtained significant values in many different features depending on the variables analyzed: higher the dose in the opposite retina [54], high preoperative intraocular pressure [54], a previous retinal detachment [54], larger tumor size [65,66], high-dose to sclera [53], high-dose to lens [41,53], high-dose to fovea [53], and male gender [30].

Study limitations

Our retrospective study reports results of the treatment of patients with choroidal melanoma in Spain from 1996 to 2016. This study has several limitations. Only clinical factors have been considered but posterior uveal melanoma prognosis has been shown to be dependent as well as histopathologic and cytogenetic factors and chromosomal mutations [67].

The main limitations of the radiobiological modeling are the lack of control of all the biological mechanisms involved in the expression of a certain radiation effect, and the uncertainties in the formulation of the models from clinical data [68]. Therefore, these models may not reflect normal tissue complications properly and as result, the analysis could fail. Secondly, Kaplan-Meier curves behave poorly in the tails and the reliability of the estimates is intuitively bad, when there are less than 10% patients remaining in the cohort [39].

Cox models using maximum probability can perform poorly when there are few events. Specific problems include predictions that are too extreme and poor discrimination between low-risk and high-risk patients. The model can be unreliable if the datasets contain few

events, which may be the case if either the disease or the event of interest is rare [69].

Despite these weaknesses, this review still provides valuable information regarding treatment factors that predict side effects after episcleral brachytherapy.

Conclusions

Complications and radiation-related side effects are common among patients treated with iodine brachytherapy for posterior uveal melanoma. The risk for those largely depends on individual tumor parameters in most cases.

Development of complications was related to the tumor location and dose to non-tumor structures. Toxicity in our series was moderate; brachytherapy is a good conservative treatment for medium-sized posterior uveal melanoma and is a reasonable alternative to enucleation.

Our findings support earlier reports that tumor factors in addition to radiation treatment may contribute to abnormalities.

Complications demands an adequate understanding of the biological effects of the brachytherapy on the target tumor as well as on healthy ocular tissues.

Acknowledgements

This study was partially supported by Varian Medical Systems Ibérica, S.L.

The authors would like to thank the referees for the valuable comments on our manuscript. D. Miguel's contributions as a part of his PhD thesis under the supervision of F. López-Lara and J. de Frutos-Baraja at the University of Valladolid.

Disclosure

The authors report no conflict of interest.

References

- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114: 2309-2315.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881-1885.
- Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 161-195.
- Rao YJ, Sein J, Badiyan S et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-com era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 453-465.
- Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology* 2015; 122: 414-428.
- Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1157-1172.
- American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force; Simpson ER, Gallie B, Laperriere N et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
- Chiu-Tsao ST, Astrahan MA, Finger PT et al. Dosimetry of (125)I and (103)Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys* 2012; 39: 6161-6184.
- Jensen AW, Petersen IA, Kline RW et al. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 101-108.
- Brady LW, Shields J, Augusburger J et al. Complications from radiation therapy to the eye. *Front Radiat Ther Oncol* 1989; 23: 238-254.
- Summanen P, Immonen I, Kivela T et al. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 732-739.
- Langmann A, Langmann G, Unlüerci C et al. Motility disorders in brachytherapy of choroid melanomas with Ru106 applicators. *Ophthalmologe* 1995; 92: 76-78 [Article in German].
- Sener EC, Kiratli H, Gedik S et al. Ocular motility disturbances after episcleral plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J AAPOS* 2004; 8: 38-45.
- Tagliaferri L, Pagliara MM, Masciocchi C et al. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 540-547.
- Rospond-Kubiak I, Wróblewska-Zierhoffer M, Twardosz-Pawlik H. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 548-552.
- Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Willston Park)* 1996; 10: 837-847.
- Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927; 66: 84-87.
- Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-694.
- Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985; 58: 515-528.
- Dale RG. Some theoretical derivations relating to the tissue dosimetry of brachytherapy nuclides, with particular reference to iodine-125. *Med Phys* 1983; 10: 176-183.
- Gagne NL, Leonard KL, Huber KE et al. BEDVH-A method for evaluating biologically effective dose volume histograms: application to eye plaque brachytherapy implants. *Med Phys* 2012; 39: 976-983.
- Gagne NL, Leonard KL, Rivard MJ. Radiobiology for eye plaque brachytherapy and evaluation of implant duration and radionuclide choice using an objective function. *Med Phys* 2012; 39: 3332-3342.
- Gagne NL, Cutright DR, Rivard MJ. Keeping an eye on the ring: COMS plaque loading optimization for improved dose conformity and homogeneity. *J Contemp Brachytherapy* 2012; 4: 165-175.
- Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F et al. Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 123-131.
- Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 337-346.
- Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1494-1501.
- Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy - clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye (Lond)* 1991; 5 (Pt 2): 239-251.
- Brown GC, Shields JA, Sanborn G et al. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1489-1493.

29. Gragoudas ES, Li W, Lane AM et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106: 1571-1578.
30. Merriam GR, Focht EF. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957; 77: 759-785.
31. Stack R, Elder M, Abdelaal A, et al. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 490-494.
32. Petrovich Z, McDonnell JM, Palmer D et al. Histopathologic changes following irradiation for uveal tract melanoma. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 298-306.
33. Burriss CKH, Rodriguez ME, Potter HD. Scleral Necrosis Simulating Recurrent Uveal Melanoma after Plaque Brachytherapy. *Ophthalmology* 2016; 123: 1761.
34. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998; 317: 1572-1580.
35. Lunn M, McNeil D. Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics* 1995; 51: 524-532.
36. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK et al. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 2008; 3: 17.
37. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs – II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1331-1336.
38. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
39. Rich JT, Neely JG, Paniello RC et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 331-336.
40. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond)* 2013; 27: 163-171.
41. Wagner A, Chen A, Cook T et al. Outcomes and Control Rates for I-125 Plaque Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Community-Based Institutional Experience. *ISRN Ophthalmol* 2014; 2014: 1-7.
42. Krema H, Xu W, Payne D et al. Factors predictive of radiation retinopathy post 125Iodine brachytherapy for uveal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2011; 46: 158-163.
43. De Potter P, Shields CL, Shields JA et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity and survival outcome. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1357-1365.
44. Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1068-1070.
45. Gündüz K, Shields CL, Shields JA et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 609-614.
46. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982; 13: 123-132.
47. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2009; 23: 1254-1268.
48. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M et al. ICRP publication 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Clement CH, ed. *Ann ICRP* 2012; 41: 1-322.
49. Cucinotta FA, Manuel FK, Jones J et al. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat Res* 2001; 156 (5 Pt 1): 460-466.
50. Quivey JM, Char DH, Phillips TL et al. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 613-618.
51. Jampol LM, Moy CS, Murray TG et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002; 109: 2197-2206.
52. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 27. *Ophthalmology* 2007; 114: 1363-1371.
53. Krohn J, Monge OR, Skorpen TN et al. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye* 2008; 22: 1398-1403.
54. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004; 111: 1768-1777.
55. Lumbroso-Le Rouic L, Charif Chefchaoui M, Levy C et al. 125I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye* 2004; 18: 911-916.
56. Fontanesi J, Meyer D, Xu S et al. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 619-623.
57. Shields CL, Shields JA, Kiratli H et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995; 102: 259-279.
58. Gass JD. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* 1980; 87: 523-528.
59. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol* 1982; 60: 161-182.
60. Kivelä T, Eskelin S, Mäkitie T, et al. Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2085-2093.
61. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: Empirical data and simulation of collimating plaques. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3425-3434.
62. Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R et al. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiation Oncol* 1994; 30: 17-25.
63. Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch R et al. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 482-487.
64. Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P et al. Iodine Brachytherapy as an Alternative to Enucleation for Large Uveal Melanomas. *Ophthalmology* 2003; 110: 2223-2234.
65. Shields CL, Naseripour M, Cater J et al. Plaque Radiotherapy for Large Posterior Uveal Melanomas (> 8-mm thick) in 354 Consecutive Patients. *Ophthalmology* 2002; 109: 1838-1849.
66. Caminal JM, Padrón-Pérez N, Arias L et al. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2016; 30: 833-842.
67. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63: 93-102.
68. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 2010; 554-568.
69. Ambler G, Seaman S, Omar RZ. An evaluation of penalised survival methods for developing prognostic models with rare events. *Stat Med* 2012; 31: 1150-1161.

