



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN VISUAL EN
PACIENTES CON MELANOMA UVEAL
POSTERIOR TRATADOS CON BRAQUITERAPIA
EPIESCLERAL
FACTORES PRONÓSTICOS**

Presentada por Nélida Vicente Tierno para optar al
grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Ana Almaraz Gómez
María Antonia Saornil Álvarez



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D./D^a Ana Almaraz Gómez con D.N.I./Pasaporte 09251002B
Profesor/a del departamento de A. Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública y Medicina Legal y Forense
Centro Facultad de Medicina
Dirección a efecto de notificaciones C/ Ramón y Cajal, 7. 47005. Valladolid
e-mail aalmaraz@med.uva.es

D./D^a M^a Antonia Saornil Álvarez con D.N.I./Pasaporte: 12242706J
Profesor/a del departamento de Cirugía (Oftalmología).
Centro: Facultad de Medicina
Dirección a efecto de notificaciones : Manuel Azaña 36 3º N 47016 Valladolid.
e-mail masaornil@gmail.com

como Directoras de la Tesis Doctoral titulada: "**Análisis de la función visual en pacientes con melanoma uveal posterior tratados con braquiterapia episcleral. Factores pronósticos**"

realizada por D./D^a Nélida VicenteTierno
alumno/a del Programa de Doctorado: Investigación en Ciencias de la Salud
autoriza su presentación, considerando que reúne todos los requisitos de originalidad, rigor científico en el diseño y análisis de los datos, así como en su aplicabilidad a la práctica clínica

D./D^a Ana Almaraz Gómez y D^a M^a Antonia Saornil Álvarez (*Directoras de la tesis doctoral*)¹:
■ Declaran que cumple los requisitos para poder ejercer la dirección de la tesis doctoral que establecen el RD 99/2011 (modificado por el RD 195/2016) y el Acuerdo del Comité de Dirección de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valladolid del 17 de febrero de 2014, es decir, que posee "al menos un período de actividad investigadora reconocido de acuerdo con las previsiones del RD 1086/1989 de 28 de agosto"².

Valladolid, 11 de junio de 2020

El/La Director/a de la Tesis,

¹ Esta declaración deben realizarla todos los codirectores de la tesis, en el caso de que haya más de un director.

² En el caso de que la figura contractual no sea evaluable por tramos o se trate de un profesor de una universidad extranjera, deberá haber aportado a la Comisión académica del Programa de doctorado un CV u otro documento acreditativo de poseer méritos equivalentes a un tramo de actividad investigadora.



Universidad de Valladolid



**ALMARAZ
GOMEZ,
ANA (FIRMA)** Firmado digitalmente por ALMARAZ GOMEZ, ANA (FIRMA)
Fecha: 2020.06.11 16:01:21 +02'00'
Fdo.: Ana Almaraz Gómez

**SAORNIL
ALVAREZ
MARIA
ANTONIA -
12242706J** Firmado digitalmente por SAORNIL ALVAREZ MARIA ANTONIA - 12242706J
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=DCEES-12242706J, givenName=MARIA ANTONIA, sn=SAORNIL ALVAREZ, cn=SAORNIL ALVAREZ MARIA ANTONIA - 12242706J
Fecha: 2020.06.11 18:27:46 +02'00'
Fdo.: M^a Antonia Saornil Alvarez

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: negociado.escola.doctorado@uva.es

ESTE TRABAJO HA DADO LUGAR A LAS SIGUIENTES PUBLICACIONES

1. N. Vicente , M.A. Saornil, C. García-Álvarez, A. Almaraz, P. Alonso Martínez, J.M. Frutos-Baraja, F. López-Lara. **Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes.** Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 88. Issue 11, pages 433-438 (November 2013)
2. N Vicente, MA Saornil, A Almaraz, MF Muñoz-Moreno. **Long-term results of visual function in posterior uveal melanoma patients treated with I125 episcleral brachytherapy in a Spanish Referral Ocular Oncology Unit.** Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. Vol. ABO 84. Issue: (4). (Artículo aceptado el 08 de Mayo de 2020, pendiente de publicación)

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes que han hecho posible este estudio, lo que pretendemos es que el punto de vista científico se transforme en humano, y así contribuir en hacer un poquito más llevadero el difícil camino que tienen que recorrer.

A mis directoras de tesis, dos personas a las que admiro por su buen hacer y su excelencia profesional y personal, Toñi y Ana que forman un tándem perfecto creando un ambiente armónico y serio donde todo proyecto está abocado a ser de calidad y exitoso. Gracias por su tiempo, cercanía y ayuda sin límites y por darme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis doctoral.

A MariFé, el tercer pilar que ha mantenido este trabajo a flote y en este tiempo me ha demostrado que si es cien por cien fiable en sus resultados mucho más lo es como amiga.

A todo el personal de la UTI, en especial a Ciro, oncólogos radioterapeutas y radiofísicos, que han hecho posible el tratamiento multidisciplinar de calidad en todos los pacientes estudiados en esta tesis .

A mis padres, por enseñarme la forma con la que enfrentarme a la vida e inculcarme la importancia de tener principios y también de tener finales y recordarme que de los mediocres no se acuerda nadie. Por aceptar mis decisiones, por estar ahí pase lo que pase.

A Héctor y a Luis, porque a parte de ser mis hermanos, son mis amigos, y aunque las ramas vayan creciendo en direcciones diferentes el tronco es el mismo, nos cuidados y como compartimos todo, este éxito también es de ellos.

Al resto de mi familia por su apoyo, que me ha llegado desde aquí y también desde el otro lado de la nube negra.

A mis incondicionales que han sabido estar cuando tenían que estar para lo bueno y para lo malo, no hace falta nombrarlos porque ellos saben quienes son.

A Santi, mi remedio sin receta, por ser esa sombra que se tumba a mi lado en la alfombra a la orilla de la chimenea a esperar que suba la marea. Mi perfecto codirector de la otra tesis que está en marcha, una mucho más larga y complicada, pero en la que esperamos obtener Cum Laude y trataremos de disfrutar al máximo de la crianza de nuestros torbellinos.

A Nico y a Martín, mis personas favoritas, por ser tan generosos y cederle parte de su tiempo a la recta final de esta tesis.

Trascendencia en las pequeñas decisiones. Ligereza en las grandes cuestiones.

TÍTULO

ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN VISUAL EN PACIENTES CON MELANOMA UVEAL POSTERIOR TRATADOS CON BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL. FACTORES PRONÓSTICOS.

SIGLAS Y UNIDADES

ABS: American Brachytherapy Society

AIC: Amplitud intercuartil

AV: Agudeza visual

BMU: Biomicroscopía ultrasónica

COMS: Collaborative Ocular Melanoma Study

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

DS: Desviación típica

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EUROCARE: The European Cancer Registry-based study on survival and care of cancer patients

Gy: Gray (unidad de medida de radiación absorbida)

GNV: Glaucoma Neovascular

HE: Hematoxilina-Eosina (tinción histológica)

MHz: Megahertzio (unidad de medida de frecuencia)

MmHg: Milímetros de mercurio

NO: Nervio óptico

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OD: Ojo derecho

OI: Ojo izquierdo

OR: Odds ratio

PET: Tomografía por emisión de positrones

PIO: Presión intraocular

RNM: Resonancia magnética nuclear

SAP: Sociedad Americana de Braquiterapia

SEER: Surveillance and Epidemiology and End Result

SIERE: Sistema de Enfermedades Raras

TAC: Tomografía axial computerizada

TTT: Termoterapia transpupilar

UTI: Unidad de Tumores Intraoculares

ÍNDICE

1	JUSTIFICACIÓN	19
2	HIPÓTESIS	21
3	OBJETIVOS	23
4	ESTADO ACTUAL DEL TEMA	25
4.1	MELANOMA UVEAL	25
4.1.1	Epidemiología	25
4.1.2	Factores de riesgo.....	26
4.1.3	Clínica	29
4.1.4	Clasificación.....	31
4.1.5	Diagnóstico.....	33
4.1.6	Diagnóstico diferencial	38
4.1.7	Supervivencia, enfermedad metastásica y factores pronósticos.....	39
4.1.8	Tratamiento	44
4.2	BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL	49
4.2.1	Isótopos y tipos de placas.....	50
4.2.2	Indicaciones.....	52
4.2.3	Planificación.....	53
4.2.4	Procedimiento de inserción y retirada de la placa.....	54
4.2.5	Complicaciones de la braquiterapia epiescleral	54
4.2.6	Resultados del tratamiento	55
4.3	FUNCIÓN VISUAL Y BRAQUITERAPIA	57
4.3.1	Optotipos	57
4.3.2	Evolución de la AV tras braquiterapia epiescleral	60
4.3.3	Factores pronósticos de la agudeza visual tras tratamiento.....	64
4.3.4	Disminución transitoria de AV tras braquiterapia epiescleral debido a cataratas secundarias al tratamiento.....	65
4.4	EXPERIENCIA DE NUESTRO GRUPO DE TRABAJO	66
5	METODOLOGÍA	67
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	67
5.2	SUJETOS	67
5.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	67
5.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	67

5.5	VARIABLES A EVALUAR	67
5.5.1	Variable dependiente.....	67
5.5.2	Variables explicativas	68
5.6	RECOGIDA DE DATOS.....	68
5.6.1	Base de datos.....	68
5.6.2	Protocolo de primera visita	68
5.6.3	Protocolo de tratamiento	70
5.6.4	Protocolo seguimiento.....	72
5.6.5	Pérdidas durante el seguimiento.....	72
5.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
6	RESULTADOS.....	75
6.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE	75
6.1.1	Pacientes.....	75
6.1.2	Pacientes excluidos	75
6.1.3	Seguimiento.....	75
6.1.4	Características demográficas, epidemiológicas, tumorales y de tratamiento de la muestra .	76
6.2	ANÁLISIS BIVARIADO SEGÚN AV ÚTIL.....	79
6.3	EVOLUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL	82
6.4	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: TIEMPO HASTA LA PÉRDIDA DE AV ÚTIL	83
6.4.1	Supervivencia global	83
6.4.2	Supervivencia según sexo	84
6.4.3	Supervivencia según edad	86
6.4.4	Supervivencia según el motivo de diagnóstico	88
6.4.5	Supervivencia según el color de iris.....	90
6.4.6	Supervivencia según la clasificación TNM.....	92
6.4.7	Supervivencia según tamaño tumoral COMS	94
6.4.8	Supervivencia según diámetro máximo tumoral.....	96
6.4.9	Supervivencia según la forma del tumor.....	98
6.4.10	Supervivencia según afectación polo posterior.....	100
6.4.11	Supervivencia según la afectación macular	102
6.4.12	Supervivencia según la localización del borde posterior del tumor.....	104
6.4.13	Supervivencia según la dosis en el ápex tumoral.....	106
6.4.14	Supervivencia según dosis en la fovea.....	108
6.4.15	Supervivencia según dosis en el nervio óptico.....	110
6.4.16	Supervivencia según dosis en el centro del ojo.....	112
6.4.17	Supervivencia según la dosis en cristalino.....	114
6.4.18	Supervivencia según la tasa de dosis.....	116
6.4.19	Supervivencia según presencia de recidiva tumoral	118
6.5	MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE COX	120

7	DISCUSIÓN	121
7.1	FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	122
7.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	123
7.3	PERFIL GENERAL DE LA MUESTRA.....	123
7.3.1	Características epidemiológicas	123
7.3.2	Características del paciente y del tumor.....	124
7.3.3	Características dosimétricas	127
7.4	PERFIL DEL GRUPO CON PÉRDIDA DE AV FUNCIONAL	128
7.4.1	Características de los pacientes y del tumor.....	128
7.4.2	Características dosimétricas	128
7.5	CARACTERÍSTICAS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA AV ÚTIL	129
7.6	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN SEXO, EDAD.....	130
7.7	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN EL MOTIVO DE DIAGNÓSTICO.....	131
7.8	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN EL COLOR DE IRIS	131
7.9	SUPERVIVENCIA DE LA AV SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL.....	132
7.10	SUPERVIVENCIA SEGÚN LA FORMA TUMORAL.....	133
7.11	SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL BORDE POSTERIOR TUMORAL, AFECTACIÓN DEL POLO POSTERIOR Y AFECTACIÓN MACULAR	133
7.12	SUPERVIVENCIA SEGÚN LA DOSIS EN EL ÁPEX TUMORAL, EN LA FÓVEA, EN EL NERVIÓ ÓPTICO Y EN EL CENTRO DEL OJO	134
7.13	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN LA PRESENCIA DE RECIDIVA TUMORAL.....	136
7.14	MODELO DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE	136
8	CONCLUSIONES.....	139
9	BIBLIOGRAFÍA.....	141
10	ANEXOS.....	163

1 JUSTIFICACIÓN

El melanoma uveal es la tumoración intraocular primaria maligna más frecuente en adultos. A pesar de ser una patología poco común, con una incidencia baja entre 4,3 y 10,9 casos por millón de habitantes, se trata de una neoplasia altamente agresiva. Es la principal patología intraocular primaria que puede tener un desenlace mortal en adultos, con una tasa de mortalidad cercana al 50% en los 10-15 años posteriores al diagnóstico, independientemente de la modalidad terapéutica llevada a cabo (1-4).

Esta entidad, que en los años 60-70 del siglo pasado tenía un pronóstico nefasto para la función visual del ojo afecto y para la vida del paciente, se ha convertido en una patología con posibilidades de tratamiento conservador del tumor primario y de preservación del globo ocular. Aunque no se haya conseguido mejorar la supervivencia de los pacientes, considerándose que la enfermedad sistémica es independiente de la forma de tratamiento del tumor primario (5), sí hay diferencias con respecto al devenir de la función visual.

En los últimos 20 años, el abordaje de esta patología ha evolucionado de una manera satisfactoria, debido al conocimiento más profundo por parte del oftalmólogo del melanoma uveal, lo que implica una inclusión sistemática entre los posibles diagnósticos cuando se está ante una lesión sospechosa; a las nuevas técnicas diagnósticas, que permiten un estudio exhaustivo de la lesión en cuestión y a la mejora en las condiciones socio-sanitarias, que facilita y acelera el acceso a personal e instituciones más especializadas en el tema. Todo lo anterior contribuye a un diagnóstico de las lesiones en estadios más iniciales y a un tratamiento más precoz.

Las posibilidades terapéuticas van desde las menos agresivas, como la observación periódica en caso de melanomas pequeños, hasta la enucleación, opción mutiladora que actualmente se reserva para tumores grandes sin expectativas de recuperación funcional, pasando por los tratamientos conservadores, como son las formas especializadas de radioterapia, braquiterapia epiescleral o radioterapia externa con protones asociada o no a termoterapia transpupilar o resección quirúrgica (6). La braquiterapia epiescleral es, en la actualidad la forma más frecuente de tratamiento conservador en melanomas uveales, siendo el tratamiento de elección para melanomas pequeños con crecimiento y para los de tamaño mediano (7,8).

La selección de la mejor opción terapéutica dependerá de las características del tumor y de las condiciones del paciente, siempre teniendo presente que el principal objetivo del tratamiento es la destrucción del tumor y así conservar la vida del paciente, pero también hay otros objetivos importantes como son la conservación del globo ocular y preservar al máximo la función visual (9-11).

La braquiterapia epiescleral es una forma de radioterapia especializada, que se lleva a cabo mediante aplicadores cargados con isótopos radiactivos, fijados directamente a la esclera del paciente, con el objetivo de administrar al tumor la dosis prescrita de radiación con la mínima afectación de los órganos críticos adyacentes. Tiene un gran éxito en el control del

tumor control tumoral en más del 90% de los casos, y datos de supervivencia similares a la enucleación; la supervivencia ajustada a los 5 años es superior al 80% (12). Pero muchos de los ojos tratados con este tratamiento conservador desarrollan complicaciones secundarias a la radiación de estructuras adyacentes, como son la retinopatía y la neuropatía por radiación, que pueden suponer una importante disminución de la agudeza visual (7,13).

La funcionalidad del órgano tras braquiterapia epiescleral se mide a través de la agudeza visual. El resultado funcional final, que en muchos casos es una pérdida de agudeza visual a largo plazo, parece estar influenciado por múltiples factores, unos dependientes del paciente, otros de las características del tumor y también dependerá de las características de la radiación recibida (11,14).

Si la función visual es un parámetro difícil de evaluar en cualquier estudio, porque requiere una serie de situaciones reproducibles para que tenga buena validez interna, mucho más complicado es la extrapolación de resultados y la comparación entre los diferentes estudios publicados, en los que los factores no son homogéneos y las medidas de AV que se utilizan son diferentes.

Para poder analizar a fondo estos posibles factores pronósticos y disponer de una información veraz sobre la evolución de la agudeza visual tras tratamiento con braquiterapia, teniendo en cuenta la rareza del melanoma uveal y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Braquiterapia, el estudio, tratamiento, seguimiento e investigación aplicada se debería llevar a cabo en centros especializados referenciales con Unidades de Oncología Ocular, concentrando así la experiencia clínica e investigadora (15).

La Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico de Valladolid lleva diagnosticando y tratando a pacientes con melanoma uveal desde 1992, fue reconocida como una de las 3 unidades de referencia nacionales para el tratamiento de este tipo de tumores por el Ministerio de Sanidad en 2008. Desde su comienzo se han diagnosticado y tratado más de 600 pacientes con melanoma uveal.

Se han analizado los resultados con respecto al tratamiento del tumor primario, y a la conservación del globo ocular observando que las enucleaciones secundarias suponen aproximadamente un 10% (la mitad por recurrencias y la otra mitad por complicaciones) considerándose un tratamiento altamente eficaz (12). Pero los pacientes sufren una disminución de función visual, que podría mejorarse con el conocimiento de los factores que influyen en su pérdida.

Ya que disponemos de una serie amplia de casos, con datos recogidos de una manera uniforme y prospectiva, el propósito de este trabajo es el análisis de la evolución de la agudeza visual tras el uso de braquiterapia epiescleral en el tratamiento del melanoma uveal de los pacientes tratados en esta unidad y el estudio de los factores que influyen en su deterioro, y si es posible, actuar sobre ellos para mejorar el resultado funcional, así como informar al paciente de las expectativas funcionales reales y con mayor precisión del tratamiento que va a recibir. El correcto pronóstico puede ayudar a asimilar el impacto del tratamiento y la subsecuente pérdida de agudeza visual del ojo tratado con braquiterapia y su repercusión en la calidad visual y vital del paciente.

2 HIPÓTESIS

La función visual tras braquiterapia epiescleral en el tratamiento del melanoma uveal posterior está influida por diferentes factores clínicos y dosimétricos que van a marcar el pronóstico visual. El estudio de las variables relacionadas con las características del tumor, del tratamiento y su interrelación, puede predecir la agudeza visual a largo plazo de cada paciente e identificar factores que se puedan modular previamente al tratamiento para conseguir un mejor resultado funcional final.

3 OBJETIVOS

1. Analizar los resultados de los pacientes diagnosticados de melanoma uveal posterior y tratados mediante braquiterapia epiescleral con Yodo 125 (I^{125}) con respecto a sus características epidemiológicas, clínicas, al control del tumor, conservación del órgano, agudeza visual y a la supervivencia.

2. Determinar la supervivencia de la función visual y su relación con diferentes factores:

- Epidemiológicos: sexo, edad, motivo de diagnóstico, color del iris.
- Tamaño tumoral (TNM y COMS) y diámetro tumoral máximo.
- Forma de la lesión.
- Localización del tumor: afectación de polo posterior, afectación macular, localización del borde posterior tumoral.
- Prescripción dosimétrica: dosis en el ápex tumoral, en la fovea y en el centro del ojo.

3. Definir un perfil predictivo del pronóstico de la función visual de acuerdo a cada uno de los factores clínicos estudiado.

4 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

4.1 MELANOMA UVEAL

El melanoma uveal es la neoplasia intraocular primaria maligna más frecuente en adultos, se origina por la transformación maligna de melanocitos uveales procedentes del neuroectodermo (1,4).

4.1.1 Epidemiología

Los melanomas oculares suponen aproximadamente el 5% del total de los melanomas, originándose el 80-85% en la úvea, y de éstos el 90% aparecen en la coroides, mientras que el 5-10% aparecen en el cuerpo ciliar, y sólo un 2-3% en el iris. Es muy rara la afectación primaria orbitaria, conjuntival y del nervio óptico (16–19).

La incidencia estimada varía entre 4,3 y 10,9 casos por millón de habitantes por año en función de las poblaciones estudiadas, debido a variaciones geográficas, en criterios de inclusión, diagnósticos y en la metodología usada en los cálculos de la tasa de incidencia (4). En la mayoría de estudios procedentes de Estados Unidos, la incidencia publicada es de 4-5 casos por millón de habitantes y año; de 5-7,4 casos en estudios europeos, datos similares en Australia y Nueva Zelanda; no existiendo datos publicados de la incidencia global en España hasta ahora (1–3,20–22).

La tasa de incidencia va aumentando progresivamente a partir de los 45 hasta los 70-75 años (1,2,17).

La incidencia media ajustada por edad ha permanecido estable durante las últimas cinco décadas, en una media de 5,1 casos por millón de habitantes, según datos de población americana, (1,3) siendo más elevada en varones (5,9) que en mujeres (4,5)(23).

En Estados Unidos la lucha contra el cáncer se intensificó a partir de la década de los setenta, gracias al Instituto Nacional del Cáncer, que puso en marcha el programa SEER (Surveillance and Epidemiology and End Result) con la finalidad de tener un sistema de registro de cáncer de alta calidad. El 1 de Enero de 1973 comenzó la verificación de casos diagnosticados en 18 grupos de población representativos en 198 condados del país, y la posterior creación de una base de datos, que se analiza y se actualiza de manera periódica. Esta capacidad para monitorizar la incidencia de cáncer en la población y para evaluar el impacto de la introducción de avances en prevención, screening y tratamiento, hacen que el programa SEER, a día de hoy, siga siendo la fuente de información más fiable respecto a la incidencia, mortalidad y supervivencia de diferentes tipos de cáncer en Estados Unidos, y en concreto del melanoma de úvea (24).

En Europa, hasta el momento, no se ha llevado a cabo un estudio continental sobre la incidencia del melanoma de úvea en concreto, basado en datos de registros de cáncer

individuales de varios países. Lo más parecido al programa SEER americano es el EURO CARE (The European Cancer Registry-based study on survival and care of cancer patients), se trata de un proyecto colaborativo entre 67 registros de cáncer, entre ellos el melanoma de coroides; llevado a cabo en 22 países europeos, entre ellos España, a partir de una base de datos con 6,5 millones de pacientes con cáncer (25,26).

Virgili publicó un estudio sobre la incidencia del melanoma uveal en Europa, usando como fuentes de información 22 de los 67 registros del EURO CARE, dos de éstos eran españoles, situados en Tarragona y Mallorca. De los 7051 melanomas oculares, los uveales eran los más frecuentes (78,9%) y de éstos el 66,1% estaban localizados en la coroides (2).

Este estudio ofrece, actualmente, la única oportunidad de analizar la epidemiología en una población continental y comparar la supervivencia relativa de cada cáncer (específica por edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico) entre los diferentes países. Pero los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que la extensión de los registros de cáncer varía mucho de unos países a otros, en algunos abarca el cien por cien de la población mientras que en otros menos del diez por ciento, no siendo una muestra representativa del país (2,26).

En España se encuentra catalogado dentro del sistema de enfermedades raras (SIERE). En la actualidad, no hay datos epidemiológicos publicados de la incidencia global ni por comunidades autónomas del tumor.

4.1.2 Factores de riesgo

A pesar de que se está estudiando a fondo la etiopatogenia del melanoma uveal, todavía no se han determinado con claridad las causas subyacentes de esta patología. Se han encontrado factores de riesgo que están en relación con el desarrollo del tumor y que pueden jugar algún papel en su etiología, pero ésta sigue sin estar clara.

4.1.2.1 Edad

El pico máximo de aparición es en la sexta década de la vida, siendo la edad media del diagnóstico de 55 años en la mayor parte de las series, pero el rango de aparición muy amplio, desde los 6 a los 100 años. La incidencia de estos tumores aumenta con la edad, en caucásicos menores de 30 años es de menos de un caso nuevo por millón de habitantes, va aumentando progresivamente hasta los 50 casos nuevos por millón de habitantes en mayores de 70 años. Muy poco frecuente en niños y adolescentes, representando menos del 1% en menores de 20 años, la forma congénita es excepcional (1,3,17,20,27-32).

4.1.2.2 Sexo

La incidencia ajustada por sexo en población caucásica norteamericana es mayor en hombres que en mujeres, 4,9 y 3,7 casos por millón de habitantes y año respectivamente. La comparación de estudios indica que la incidencia es muy similar en Estados Unidos, Europa y Australia (1,2,20,21). En todos los estudios hay una leve predominancia por el sexo masculino, salvo en Israel y en España (27,33).

4.1.2.3 Raza

Más del 95% de los tumores se presentan en caucásicos, según datos de la Third National Cancer Survey, en Estados Unidos los individuos de raza blanca tienen un riesgo ocho veces mayor de presentar la enfermedad que los de raza negra (34).

El riesgo de melanoma va disminuyendo al aumentar la pigmentación, ya que es bajo en personas con pigmentación intermedia y extremadamente raro en personas de raza negra, aunque la incidencia total en personas negras africanas está poco estudiada. El ratio estimado de incidencia de melanoma uveal blanco:negro varía, entre 1:15 y 1:800, dependiendo de la fuente consultada, pero siempre con una clara predominancia de la raza blanca (1,35–42).

La incidencia anual ajustada por edad en blancos hispanos es significativamente menor que en blancos no hispanos, 1:3,6 (36,38). En población asiática es un tumor poco frecuente (36,43).

4.1.2.4 Fenotipo

La mayoría de estudios publicados refieren que los pacientes blancos con iris claros, piel clara, incapacidad para broncearse y pelo rubio tienen un riesgo mayor de presentar melanoma uveal (43–47). Sin embargo, en una población española se ha observado que la incidencia es mayor en pacientes con iris más oscuros, presentando así una distribución del color diferente a poblaciones previamente estudiadas (27,48–50).

4.1.2.5 Exposición a luz solar

Desde hace tiempo se sospecha que la exposición a la luz solar pueda ser un factor etiológico del melanoma uveal, en parte porque ésta constituye una causa probable de melanoma cutáneo y ambas enfermedades comparten un origen celular común, el melanocito, pero su papel en el caso del tumor uveal sigue siendo controvertido. Se encuentra influido por gran cantidad de variables como son la localización geográfica, estilo de vida y grado de pigmentación, creando así una gran dificultad para establecer criterios claros de interconexión (51).

Son múltiples los estudios publicados relacionando la exposición solar/radiación ultravioleta con el aumento del riesgo de melanoma uveal, con resultados dispares. Unos apoyando su importancia en el desarrollo del tumor (45,47,52–56) y otros donde se demuestra una débil correlación positiva o falta de asociación clínicamente significativa entre exposición solar y melanoma uveal (57–61).

4.1.2.6 Latitud geográfica

El riesgo de padecer melanoma uveal se incrementa en un 8% cada 10 grados más de latitud en el hemisferio norte (51,61). Hay que tener en cuenta que la incidencia es menor en razas más pigmentadas y que la latitud se correlaciona con la pigmentación de la piel en población nativa, para entender por qué la incidencia es mayor en países más alejados del ecuador, con poblaciones de menor pigmentación (2,62,63).

Yonekawa y cols publicaron que el riesgo relativo de melanoma era del 6,5 en personas con antepasados del norte de Europa, y este riesgo va disminuyendo hasta un riesgo relativo de 2 si los antepasados eran del sur de Europa o países mediterráneos, con riesgo relativo intermedio, 2,4, si los antepasados eran de centroeuropa, mixtos o británicos (64).

4.1.2.7 Genética

La mayoría se deben a un proceso de alteración genética esporádica, pero hay excepciones (menos del 1% de los casos) que indican predisposición hereditaria (43):

Melanoma uveal familiar. Representa el 0,6% del total de estos tumores (65,66).

Melanoma uveal en jóvenes. Sólo en 1% de los tumores aparecen en menores de 20 años y suelen estar asociados a melanositis oculodérmica (32).

Melanoma uveal bilateral. Es muy poco frecuente, no se ha podido relacionar su predisposición genética a padecer otros tumores (67,68).

Asociaciones fenotípicas:

El *Síndrome de nevus displásico* o *Familial Atypical Mole and Melanoma (FAM-M)* se define como la concurrencia de más de 50 nevus cutáneos y presencia de melanomas cutáneos en familiares de primer y segundo grado. Está producido por una alteración de los melanocitos de la cresta neural de origen genético, que predispone su proliferación y malignización. En las series de pacientes con melanoma uveal la incidencia de este síndrome es mucho mayor que en la población general. Sin embargo, no se ha encontrado una mayor incidencia de melanomas uveales en las series de pacientes afectados de esta entidad. Por otro lado, la mutación CDKN2A que aparece en el 50% de los pacientes afectados de este síndrome, no se ha encontrado en los pacientes con melanoma uveal (69–71). La asociación entre el Síndrome FAM-M y el melanoma uveal es controvertida (65).

Melanocitosis ocular o melanositis oculi y oculodérmica (Nevus de Ota). Consiste en una hiperpigmentación congénita, producida por incremento en el número y tamaño de los melanocitos, que aparece en piel periocular, episclera, úvea, órbita y/o meninges, y se considera precursora de melanomas en cualquiera de los tejidos afectados. Uno de cada 400 pacientes presentarán melanoma de coroides.

Se ha observado hasta 36 veces más de probabilidades de encontrar este tipo de lesiones en pacientes que ya presentan melanoma cutáneo. En nuestro grupo de estudio se encontró una prevalencia de 2.7% más alta que la publicada en otras poblaciones (72,73).

Síndrome Li-Fraumeni. Síndrome de herencia autosómica dominante, en el que existe una alteración del gen de supresión tumoral p53, y se caracteriza por la predisposición hereditaria a múltiples cánceres en muchos miembros de una familia. Todavía no se ha demostrado que este síndrome aumente la frecuencia del melanoma uveal (65,74).

Neurofibromatosis tipo 1. Facomatosis condicionada por una alteración de las células de la cresta neural, presenta una elevada incidencia de aparición de nevus coroideos, pero no se ha logrado asociar de forma específica con el melanoma uveal (75).

Segundos tumores malignos en pacientes con melanoma uveal. Los resultados son dispares, según el estudio consultado, tanto Turner en 1989 como Caminal en el 2007 abogan por un aumento de la incidencia global de segundos tumores; mientras que otros, como Holly en 1991 no encontraron relación entre otros tumores y el melanoma uveal (76–78).

4.1.2.8 *Nevus preexistentes*

Existe la evidencia clínica e histopatológica de que los melanomas uveales pueden aparecer de novo o a partir de nevus coroideos preexistentes. La tasa de transformación de nevus a melanomas en la úvea es baja, de aproximadamente 1 de cada 8500 (79–81).

4.1.3 Clínica

El 35-45% de los casos son asintomáticos, suelen ser los melanomas de coroides pequeños o medianos alejados de la mácula y se descubren en exámenes de fondo de ojo rutinarios realizados por otros motivos. El 55-65% restante presenta algún síntoma al diagnóstico, los tumores grandes o situados cerca de mácula o papila son más sintomáticos (27,82,83).

Los síntomas más frecuentes son la disminución de agudeza visual y la visión borrosa. Entre un 10 y 30 % de los pacientes consultan por miodesopsias, fotopsias escotomas, metamorfopsias o micropsias. Entre un 1 y un 9% debutarán con dolor, inflamación ocular, lagrimeo y/o pérdida de visión estereoscópica. En menos de un 1% de los casos el primer síntoma será diplopia monocular, fatiga visual o disminución de sensibilidad a la luz (83).

Si el crecimiento del tumor es intraocular, éste protruye en la cavidad vítrea adoptando una forma de champiñón, la retina suprayacente puede desprenderse o ser invadida por el tumor. En etapas más avanzadas se puede producir una diseminación extraocular, fundamentalmente por los canales emisarios de las venas vorticosas y de las nervios y arterias ciliares, ocasionando proptosis, una masa subconjuntival visible o sintomatología inflamatoria orbitaria. Son casos con mucho peor pronóstico que los confinados al interior del globo (84).

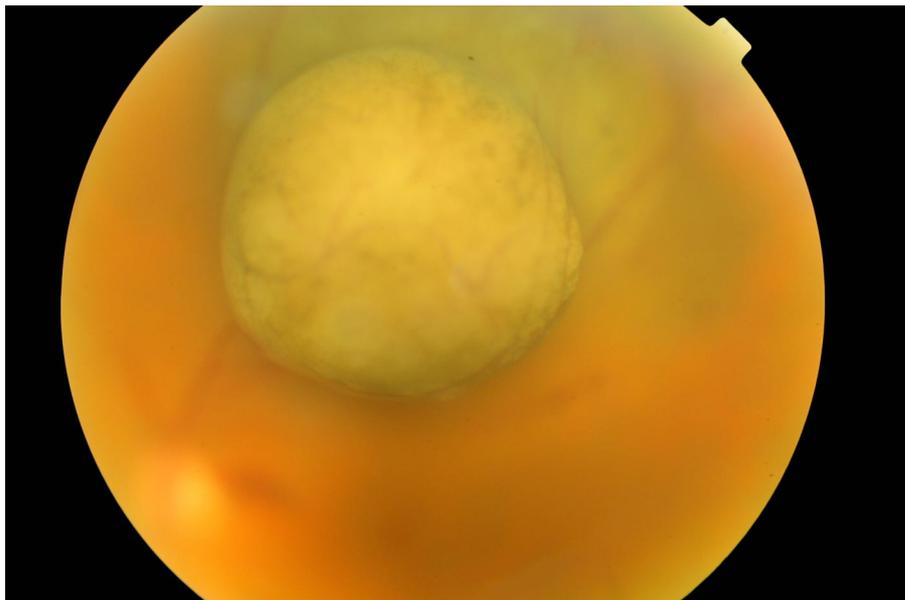


Imagen 1. Melanoma de coroides con forma de champiñón

El melanoma difuso es una variante con crecimiento especial, más en superficie que en altura. Es más agresivo, la extensión extraocular y afectación orbitaria se produce frecuente y precozmente (85).



Imagen 2. Retinografía de melanoma uveal difuso (imagen tomada de la tesis doctoral de Ciro García Álvarez)

Los melanomas localizados en cuerpo ciliar son menos frecuentes y con peor pronóstico que los originados en la coroides, pueden crecer hacia cámara posterior, presentando síntomas similares a los producidos por melanoma corioideo o hacia el segmento anterior invadiendo así las estructuras del ángulo, iris y cámara anterior, y provocando aumento de PIO, cataratas o vasos centinela, que son vasos tortuosos y dilatados en la conjuntiva suprayacente (16,83).

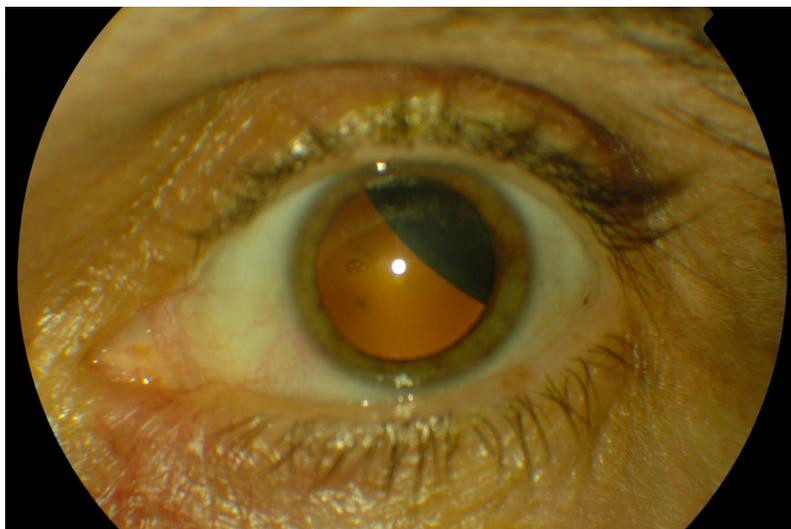


Imagen 3. Melanoma uveal localizado en cuerpo ciliar

4.1.4 Clasificación

Actualmente se usan dos clasificaciones, ambas con valor pronóstico y de selección del tratamiento:

4.1.4.1 Clasificación del COMS

Es la más utilizada y estandarizada en la práctica oftalmológica. Se basa en las medidas ecográficas del tumor de dos parámetros de tamaño, la base (de acuerdo al mayor diámetro tumoral) y la altura (86–88).

TAMAÑO	Diámetro basal mayor (mm)	Altura (mm)
Pequeño	5-16 mm	1-2,5 mm
Mediano	≤16 mm	2,5-10 mm
Grande	>16 mm	>10 mm

Tabla 1. Clasificación COMS del melanoma de úvea posterior (87)

4.1.4.2 Clasificación TNM

La clasificación TNM se basa en la afectación anatómica (T), la presencia de extensión linfática (N) y de metástasis (M) (89,90).

IRIS																																																			
T1	Tumor limitado al iris																																																		
T1a	Tumor limitado al iris que no afecta más de 3 husos horarios																																																		
T1b	Tumor limitado al iris que afecta más de 3 husos horarios																																																		
T1c	Tumor limitado al iris con glaucoma 2°																																																		
T2	Afectación de iris con invasión de cuerpo ciliar y/o coroides																																																		
T2a	Invasión de cuerpo ciliar (CC) y/o coroides con 2°																																																		
T3	Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral																																																		
T3a	Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral y glaucoma 2°																																																		
T4	Extensión extraescleral																																																		
T4a	Extensión extraescleral menor o igual de 5 mm de diámetro																																																		
T4b	Extensión extraescleral mayor de 5 mm de diámetro																																																		
CUERPO CILIAR Y COROIDES																																																			
Según las medidas del tumor, este se organiza en 4 categorías representadas en el siguiente diagrama:																																																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>>15.0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>12.1-15.0</td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>9.1-12.0</td> <td></td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>6.1-9.0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>3.1-6.0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>≤3.0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>≤3.0</td> <td>3.1-6.0</td> <td>6.1-9.0</td> <td>9.1-12.0</td> <td>12.1-15.0</td> <td>15.1-18.0</td> <td>>18.0</td> </tr> </table>		>15.0				4	4	4	12.1-15.0			3	3	4	4	9.1-12.0		3	3	3	3	4	6.1-9.0	2	2	2	3	3	4	3.1-6.0	1	1	1	2	3	4	≤3.0	1	1	1	2	2	4		≤3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18.0
>15.0				4	4	4																																													
12.1-15.0			3	3	4	4																																													
9.1-12.0		3	3	3	3	4																																													
6.1-9.0	2	2	2	3	3	4																																													
3.1-6.0	1	1	1	2	3	4																																													
≤3.0	1	1	1	2	2	4																																													
	≤3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18.0																																												
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																																																		

Tabla 2. Clasificación TNM: Estratificación del melanoma de úvea (tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 7ª Edición. Ed. Springer. New York)

Nx	Sin estudio de diseminación linfática
N0a	No hay evidencia de diseminación, después de la biopsia
N0b	No hay evidencia de diseminación, sin biopsia
N1	Existencia de diseminación linfática regional

Tabla 3. Clasificación TNM: Categoría N (afectación ganglionar)

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

Tabla 4. Clasificación TNM: Categoría M (diseminación a distancia)

4.1.5 Diagnóstico

En los primeros estudios publicados sólo se admitían como melanomas los confirmados por histopatología. La precisión en el diagnóstico clínico ha mejorado con el paso de los años, gracias al mayor entrenamiento de los profesionales y a la evolución de las técnicas complementarias. En la actualidad, en manos de expertos, la exactitud de dicho tipo de diagnóstico supera el 99% de los casos, sin que sea necesario recurrir a confirmación histopatológica (17,21,38,91–93).

La exploración del fondo de ojo en condiciones de midriasis farmacológica mediante oftalmoscopia indirecta es el examen más importante recomendado por los oncólogos oculares expertos.

El uso del oftalmoscopio de imagen invertida ofrece una visión panorámica y estereoscópica del interior del ojo, aportando información sobre la localización y extensión de la tumoración, también permite identificar lesiones asociadas como son los cambios en el epitelio pigmentario de la retina, drusas, pigmento naranja, desprendimiento de retina exudativo y hemorragia (94).

En función de la localización de la lesión, será suficiente con la realización de funduscopia, si se trata de una masa postecuatorial, o se precisará de lentes para la visualización de periferia extrema, en el caso de lesiones localizadas en cuerpo ciliar o iris.



Imagen 4. Retinografías de melanomas de coroides

La exploración de la lesión con lámpara de hendidura permite completar el estudio de la misma, reconocer invasiones anteriores, efectos secundarios del tumor, como son la presencia de glaucoma, hipema o alteraciones en el cristalino; y la presencia o no de lesiones predisponentes, como la melanocitosis o las malformaciones vasculares (94).

El estudio del tumor se completa con diferentes técnicas complementarias (95):

Ecografía ocular

Es la prueba más útil para el diagnóstico de melanoma uveal, proporciona datos fiables y reproducibles que son clave para un correcto diagnóstico y para definir la extensión y el tamaño del tumor, facilita el diagnóstico cuando los medios no son transparentes y también constituye un método muy adecuado para el seguimiento después del tratamiento conservador.

En ecografía modo B el melanoma uveal se ve como una lesión hiperecogénica con excavación coroidea y sombra ecogénica posterior. El hallazgo de una forma en champiñón indica que el tumor ha roto la membrana de Bruch y es una imagen casi patognomónica de melanoma coroideo.

En ecografía modo A presenta una reflectividad baja/media, con la aparición del denominado ángulo kappa, que consiste en la aparición de un pico muy marcado coincidiendo con la superficie anterior del tumor, seguido de disminución importante y posterior aumento de la señal (16,96,97).

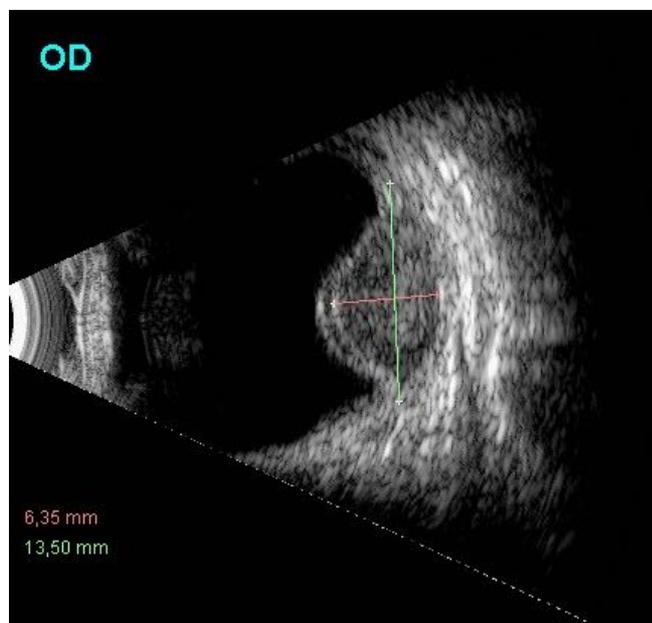


Imagen 5. Ecografía modo B de melanoma nodular, medición de longitud y altura máxima

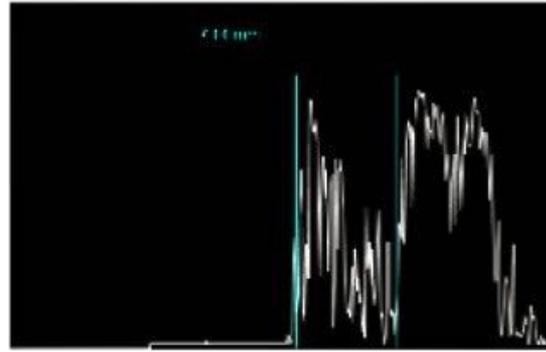
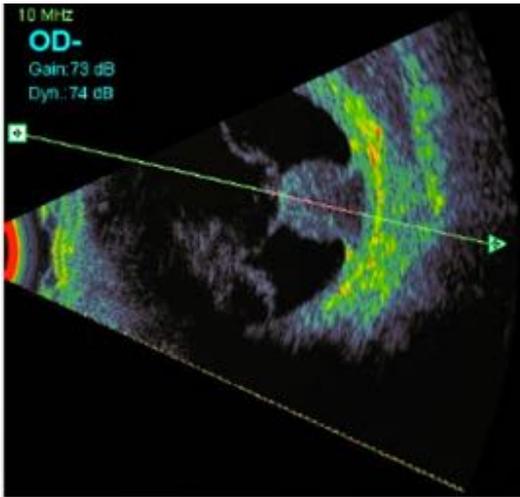


Imagen 6. Ecografía de melanoma uveal. Corte vector A (A) y la señal característica que produce: Ángulo kappa (B)

Biomicroscopia ultrasónica (BMU)

Los resultados obtenidos con esta técnica en la localización precisa y análisis de masas situadas en iris y cuerpo ciliar, son superiores a los aportados por la ecografía convencional (98,99).

Angiografía fluoresceínica (AFG)

Su utilidad es limitada en el diagnóstico de melanomas uveales. Sin embargo, es muy útil para diferenciarlos de lesiones simuladoras como son el hemangioma coroideo, lesiones disciformes o hemorrágicas. Las características angiográficas del melanoma coroideo son la circulación intrínseca tumoral o doble circulación, presencia de puntos calientes (alteraciones puntuales del epitelio pigmentario de la retina) y la fuga tardía de fluoresceína (96,99–101).



Imagen 7. Retinografía tumor nodular en polo posterior

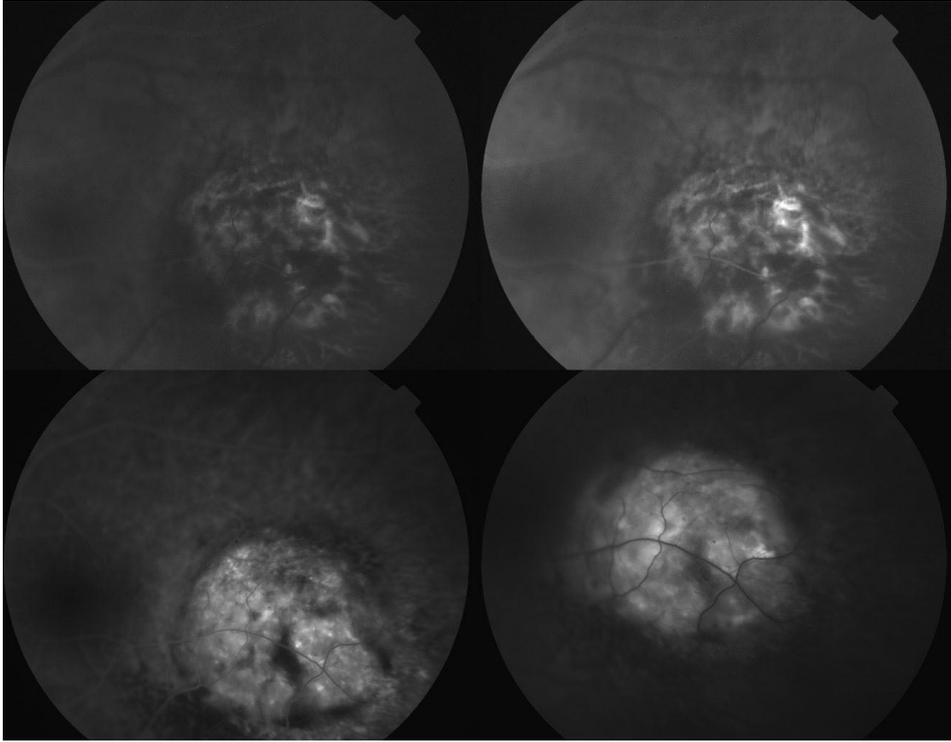


Imagen 8. AFG hiperfluorescencia en aumento

AFG con verde de indocianina

Permite una mejor visualización de la vascularización tumoral que la anterior técnica, pero sin ser en ningún caso determinante del tumor, aunque es fundamental en el diagnóstico diferencial del hemangioma coroideo. Los hallazgos en esta prueba deben ser siempre integrados con el resto de las exploraciones (99,102).

Autofluorescencia

Su principal aplicación es la detección de pigmento naranja, con mayor precisión que otras técnicas, y de fluido subretiniano, signos de actividad tumoral, siendo muy útil para el seguimiento y vigilancia de lesiones sospechosas (103).



Imagen 9. Retinografía en color y con autofluorescencia: melanoma con pigmento naranja y fluido subretiniano

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Principalmente utilizada para la detección de cambios sutiles en la interfase vitreoretiniana, retina o en el epitelio pigmentario asociados con la patología principal.

La presencia de fluido subretiniano asociado a melanomas coroideos pequeños es un factor de riesgo para el crecimiento del tumor. Se recomienda el uso de OCT para la detección y seguimiento del fluido, ya que proporciona imágenes de hasta 5 micras de resolución, frente a las imágenes de 100 micras aportadas por la ecografía, si los cambios son muy sutiles no se evidenciarían con la ecografía. Sin embargo, tiene poco valor en el diagnóstico diferencial de tumores coroideos (99,104–107).

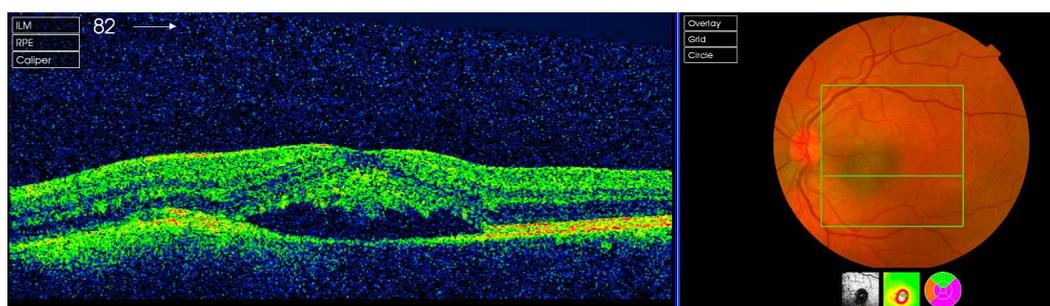


Imagen 10. OCT macular en ojo con lesión melanocítica con fluido subretiniano

Tomografía computerizada (TAC)

El melanoma aparece como una lesión hiperdensa con realce moderado con contraste. Tumores con un grosor inferior a 2 mm no son detectables con TAC, tienen menos precisión diagnóstica que la ecografía en el diagnóstico diferencial entre masas uveales y es válido para la detección y valoración de extensiones extraesclerales (108).

Resonancia magnética nuclear (RMN)

El melanoma aparece hiperintenso en T1 e hipointenso en T2, debido a que la melanina actúa como una sustancia paramagnética. Es útil en el diagnóstico de melanoma coroideo en la confirmación del mismo en ojos sin transparencia de medios y sobre todo para la detección de extensiones extraoculares y valoración de las medidas en tumores extensos que afectan a coroides y cuerpo ciliar, que no pueden ser medidos en su totalidad por ecografía posterior o BMU (109).

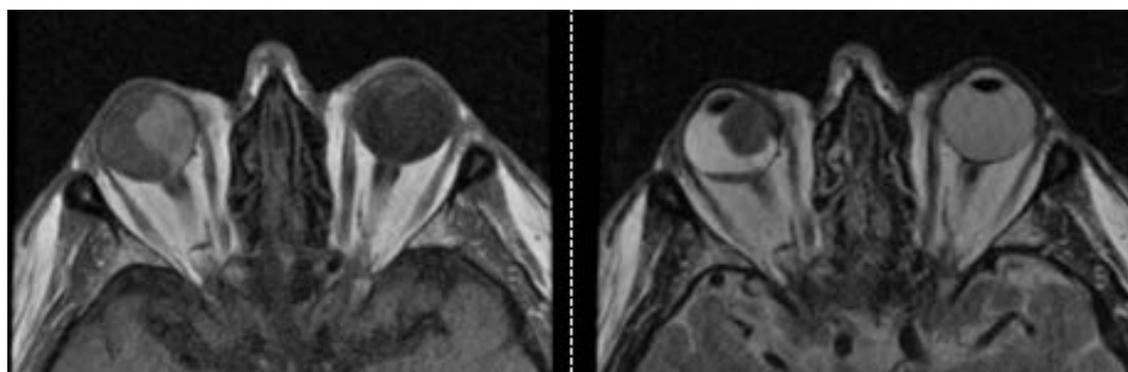


Imagen 11. RMN de melanoma uveal, hiperintenso en T1 (A) e hipointenso en T2 (B)

4.1.6 Diagnóstico diferencial

Existen múltiples lesiones que pueden simular un melanoma coroideo, los más importantes son:

Nevus coroideo. Es el pseudomelanoma más frecuente, es muy difícil distinguir un melanoma pequeño de un nevus atípico. Los nevus coroides son característicamente planos, de menos de 6 mm de diámetro, con atrofia perilesional y drusas en la superficie. Pero el diagnóstico correcto es complicado en lesiones de entre 1,5 y 3 mm de altura y menos de 10 mm de base (110).

Hemorragia subretiniana/coroidea. El aspecto oftalmoscópico y ecográfico de diversos procesos hemorrágicos intraoculares puede ser similar al de un melanoma, los más frecuentes son la coriorretinopatía hemorrágica exudativa periférica, degeneración macular asociada a la edad, desprendimientos de retina o de EPR hemorrágicos y macroaneurismas arteriales. La evolución natural hacia la reabsorción en poco tiempo va a facilitar el diagnóstico diferencial (111,112).

Hipertrofia congénita solitaria del epitelio pigmentario de la retina. Estas lesiones localizadas habitualmente en la retina periférica, puede simular una sobreelevación marcada. Sin embargo, sus bordes nítidos, el color grisáceo o negro, el halo des/pigmentado son características que lo diferencian del melanoma (111).

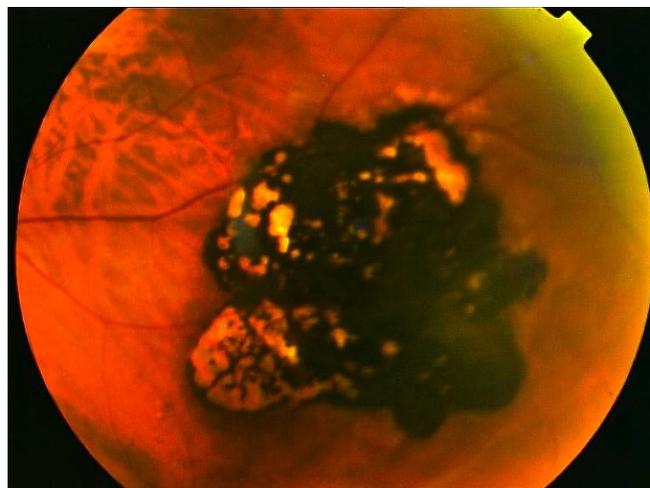


Imagen 12. Hipertrofia Congénita del EPR

Hemangioma coroideo. Lesión benigna de color rojo-anaranjado, con frecuencia asocia desprendimiento de retina. La angiografía con fluoresceína y verde de indocianina son de gran ayuda, ya que de manera característica se aprecia hiperfluorescencia precoz y fenómeno de “wash-out”. La ecografía detecta una imagen con alta reflectividad interna sin características ecográficas de melanoma (93,101,111).

Metástasis coroideas. Los tumores metastásicos en la coroides son más habituales que las neoplasias malignas primarias, pero no suelen detectarse o permanecen ocultas por la enfermedad general del paciente. Suelen ser metástasis por carcinomas, el foco primario más frecuente en las mujeres es el carcinoma de mama y en los hombres el carcinoma de pulmón. En un 34% de los casos no se realiza el diagnóstico del tumor primario, y otras veces pueden aparecer antes que el primario (113,114). Suelen ser lesiones amelanóticas localizadas en polo posterior, múltiples o con afectación bilateral. En la imagen ecográfica, a diferencia de en la de melanoma coroideo, no se ve ángulo kappa, vacío ecogénico ni excavación coroidea (115).

Melanocitoma. Lesión benigna que puede simular un melanoma clínica, fluoresceínica y ecográficamente. Sin embargo, son lesiones más pigmentadas que un melanoma, con bordes mucho más netos y suelen ocultar la vascularización retiniana al crecer las células melanocíticas alrededor de los vasos (113,116,117).



Imagen 13. Melanocitoma

4.1.7 Supervivencia, enfermedad metastásica y factores pronósticos

A pesar de que en las últimas décadas se ha mejorado mucho tanto en el diagnóstico precoz del tumor como en la aplicación de tratamientos conservadores del globo ocular con un alto porcentaje de éxito, la aparición de enfermedad metastásica y la supervivencia de los pacientes no se ha modificado, siendo independiente del tratamiento realizado.

La determinación de la extensión sistémica del melanoma uveal es fundamental, ya que la supervivencia media de un paciente con metástasis es de 7 meses, y no existe un tratamiento efectivo de la enfermedad diseminada. Aunque en el momento del diagnóstico sólo el 1-2% de los pacientes presentan metástasis, a los 5 años aparecen en el 31% de los casos, a los 15 años en el 45% y casi la mitad de los afectados a los 25 años del diagnóstico presentarán extensión sistémica. Resultados que llevan a pensar que ya en el momento del diagnóstico, existen metástasis subclínicas, indetectables con los medios que disponemos, que se mantienen quiescentes por mecanismos desconocidos. Este tema está bajo investigación pero sin resultados en la actualidad (118–123).

La diseminación es hematógena, con predilección por el hígado, afectado en el 70-90% de los casos; aunque también pueden aparecer metástasis en pulmón, riñón, cerebro y huesos (124,125). Los test más usados para su detección son las pruebas de función hepática (LDH, FA,GOT, GPT), altamente específicas pero con poca sensibilidad; y las técnicas de imagen hepática, capaces de detectar metástasis asintomáticas. De estas técnicas la ecografía abdominal ha sido la más utilizada, pero está dando paso a otras con mayor resolución como son el TAC y la RMN toracoabdominal (123,126–128).

4.1.7.1 Factores pronósticos de la enfermedad metastásica y de supervivencia

Existe una serie de factores con valor pronóstico demostrado para determinar el riesgo de metástasis (129):

4.1.7.1.1 Factores clínicos

Sexo. Los varones tienden a presentar una mayor tasa de aparición de metástasis (91).

Tamaño tumoral. Es reconocido como un factor de riesgo clínico fundamental desde los primeros estudios publicados a finales de los años 70, por Zimmerman, donde se relacionaba la enucleación del tumor con datos de supervivencia de los pacientes (130). La supervivencia va a ser menor cuanto mayor tamaño tenga el tumor al momento del diagnóstico independientemente de la clasificación utilizada.

Según los resultados del COMS la mortalidad específica de melanoma a los 5 años en tumores pequeños en observación fue del 1%, en medianos tratados con enucleación vs braquiterapia del 11% y 9% respectivamente y en los grandes enucleados con o sin radioterapia previa del 57% y 62% respectivamente, demostrando que la supervivencia es independiente de la mortalidad terapéutica empleada (9,131,132).

El estudio más amplio llevado a cabo hasta el momento que relaciona la clasificación TNM y la supervivencia, es el publicado por Kujala en el año 2013, en el que analizó 7369 pacientes, sus resultados se muestran en el gráfico 1 (133).

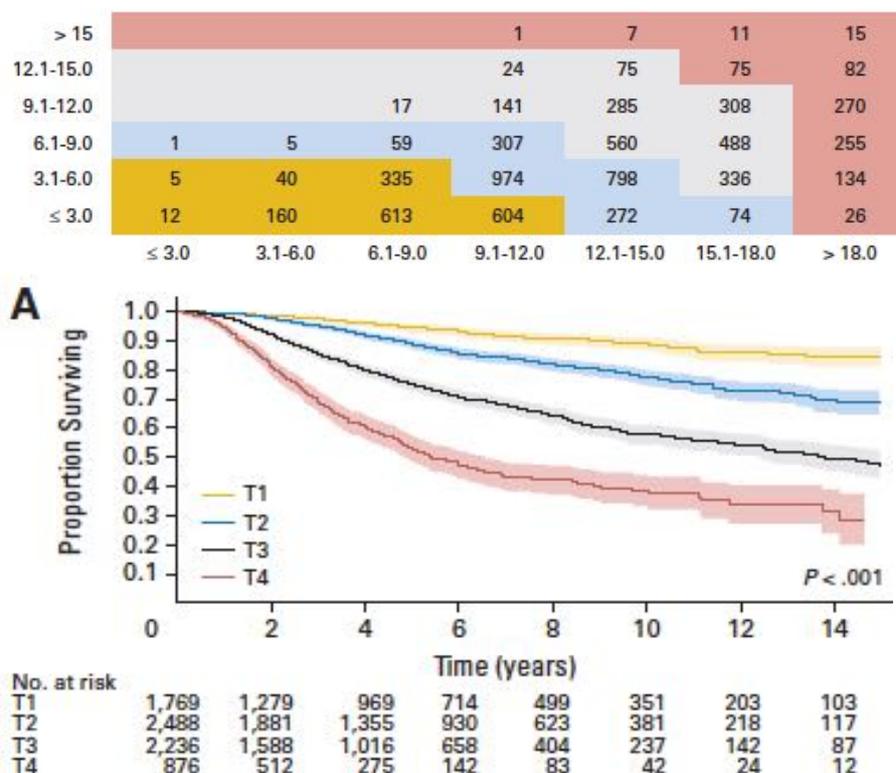


Gráfico 1. Supervivencia clasificación TNM según Kujala

- Diámetro máximo tumoral. Se considera la característica clínica más consistente relacionada con la supervivencia del paciente, a mayor diámetro peor pronóstico (134). De forma que tumores pequeños (diámetro menor o igual a 10 mm) tratados con braquiterapia presentan una supervivencia a los 20 años del 78%, medianos (diámetro entre 11 y 15 mm y altura entre 3 y 10 mm) del 55% y grandes (diámetro mayor o igual a 15mm o altura mayor o igual a 10 mm) del 30% (135). En un metaanálisis de supervivencia a los 5 años se encontraron unas tasas de 84, 68 y 47 % para tumores pequeños, medianos y grandes respectivamente (136).
- Altura máxima. Se considera también una característica relacionada con el pronóstico, aunque menos que la anterior (134).

Localización. La preecutorial, principalmente en cuerpo ciliar es un factor de mal pronóstico con mayor riesgo de aparición de metástasis. En la actualidad se está estudiando si la localización en sí misma es un factor determinante, o el factor que realmente influye es el tamaño tumoral, ya que generalmente cuando afectan a cuerpo ciliar son asintomáticos hasta que son de gran tamaño (137,138).

Los melanomas de iris presentan un mortalidad menor que los de coroides y cuerpo ciliar, 3-5% a los 10 años, se cree que es debido al diagnóstico precoz, lo que implica un menor tamaño del tumor, pero también un comportamiento biológico diferente (139,140).

El significado de la localización yuxtapapilar como factor pronóstico es controvertido. Está unida en alto porcentaje de casos a la invasión del nervio óptico, lo que conlleva una pérdida de visión y una disminución de las cifras de supervivencia según algunos estudios.

Pero en los estudios realizados hasta el momento no se ha encontrado una repercusión en cuanto a la supervivencia en los análisis multivalentes (141,142).

Extensión extraescleral. La infiltración de la esclera por las células tumorales a través de canales emisarios puede estar presente aunque no se manifieste clínicamente, es sinónimo de extensión de la enfermedad fuera del globo ocular, indicador de progresión y agresividad tumoral que empeora notablemente el pronóstico (138,143–145).

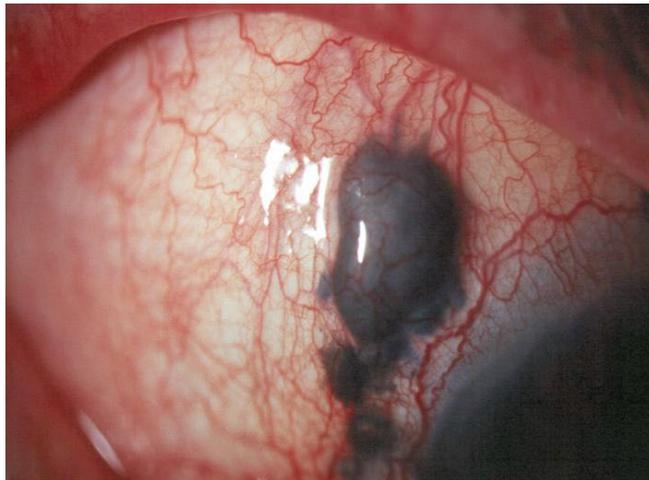


Imagen 14. Extensión extraocular de un tumor de cuerpo ciliar

Melanomas difusos. Los tumores que tienen tendencia al crecimiento horizontal con invasión difusa de la coroides y más precoz de la esclera tienen un peor pronóstico (85,146).

Velocidad de crecimiento. Cuanto mayor es la velocidad de crecimiento del tumor peor es el pronóstico (147).

Regresión rápida de la masa tumoral tras tratamiento conservador. Una pérdida superior al 10% de la altura total del tumor cada mes tras el tratamiento supone un empeoramiento significativo de la supervivencia (148).

4.1.7.1.2 Factores histopatológicos

Tipo celular. Es uno de los factores que más influyen en el pronóstico del paciente. Se utiliza la clasificación de Callender (149) o la modificada por McLean para la AFIP (Armed Forced Institute of Pathology) en 1983 (150), que clasifica las células en fusiformes A, fusiformes B o epitelioides, pudiendo aparecer una mezcla de éstas. Cuanto mayor sea el porcentaje de células epitelioides peor será el pronóstico (151,152).

Índice de proliferación. La presencia de una mayor cantidad de mitosis y marcadores de proliferación celular (Ki-67) están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar metástasis (153).

Infiltración linfocitaria. La presencia de linfocitos T en los melanoma de úvea está asociada a la aparición de metástasis precoces y una mayor mortalidad. La aparición de estas células puede deberse a estimulación antigénica del melanoma a través de la circulación general debido a la imposibilidad de hacerlo a través de los linfáticos por su ausencia en el ojo. se presenta en 5-12% de los casos. A diferencia del melanoma cutáneo donde se ha observado que la presencia de linfocitos infiltrando el tumor es signo de buen pronóstico (154) .

Patrones vasculares. Se han descrito varios patrones vasculares en el estudio histopatológico de los melanomas de úvea. De las cuales los arcos (loops) y las redes (tres “loops” agrupados) se han relacionado con un mayor índice de aparición de metástasis aumentando hasta un 35% la mortalidad. Estos patrones vasculares aparentemente actúan como alternativa a la angiogénesis, favoreciendo el crecimiento tumoral y la siembra metastásica (155–157).

4.1.7.1.3 Factores Citogenéticos

En los últimos años se han buscado alteraciones citogenéticas que se relacionen con el pronóstico de los melanomas uveales, se han encontrado anomalías genéticas en un gran número de cromosomas, 3, 6, 8, 11 y 13. La monosomía del cromosoma 3 es la que mejor predice la aparición de metástasis y también se relaciona con una mayor agresividad del tumor, según los hallazgos histopatológicos en ojos enucleados. La asociación de monosomía del cromosoma 3 y polisomía del 8 es uno de los factores con mayor poder de predicción en la supervivencia del paciente, presentando una mortalidad cercana al 80% en los dos primeros años.

En un principio se dio un gran valor pronóstico a estas alteraciones citogenéticas, en la actualidad se interpretan con más cautela, interpretando su presencia en conjunto con otros factores clínicos e histopatológicos (74,158–160).

4.1.7.1.4 Factores Moleculares

El estudio con microchips del perfil genético de más de 1000 genes, ha conseguido identificar dos tipos de melanomas en relación con el pronóstico: Clase I, buen pronóstico; clase II, mal pronóstico con una importante diferencia en la supervivencia del 10% y del 50% respectivamente (74).

También se están estudiando biomarcadores en sangre, como el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), que es altamente sensible para enfermedad metastásica en hígado, incluso cuando es microscópica (161). Otros factores que se encuentran actualmente en estudio son HGF (Hepatic Growth Factor), MCAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule) y CXCR-CXCL12, pero todavía no se han presentado estudios claramente concluyentes y específicos (162,163).

4.1.7.2 Interacción entre los factores pronósticos

Estos factores descritos no son independientes y suelen estar agrupados. De forma que los tumores grandes suelen tener más células epitelioides, asociar con más frecuencia monosomía del 3 y/o polisomía del 8, con mayor posibilidad de afectación del cuerpo ciliar. Los pacientes que tienen una edad más avanzada en el momento del diagnóstico suelen presentar tumores de mayor tamaño, con mayor diámetro tumoral, mayor grado de malignidad histológica y por lo tanto, mayor potencial metastásico.

De acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes análisis multivariantes, los factores pronósticos más importantes son el mayor diámetro tumoral, el tipo celular y la afectación del cuerpo ciliar. Con asociación estadística más débil se encuentran la invasión escleral y la actividad mitótica (152).

4.1.8 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del melanoma uveal son:

Destrucción del tumor. Éste es el primer y principal objetivo del tratamiento, en busca de detener la progresión de la enfermedad a nivel local y a distancia. El melanoma uveal es una neoplasia agresiva que sin tratamiento tiende a crecer, invadiendo estructuras vecinas y a metastatizar por vía hematógena.

Conservar el ojo y la función visual. La existencia del tumor supone una agresión tanto para la estructura ocular como para la función, pero también lo son los tratamientos disponibles para la erradicación de la lesión. Los tratamientos actuales tienden a tratar el tumor minimizando los daños sobre las estructuras oculares sanas, disminuyendo los efectos secundarios.

Mejorar la supervivencia. El tamaño tumoral es el parámetro principal implicado en la supervivencia. En la actualidad, como ningún tratamiento ha demostrado su superioridad en cuanto a la mejora de estos datos, el diagnóstico precoz sigue siendo la única herramienta eficaz independiente de la modalidad de tratamiento del tumor primario (152,164).

Actualmente, la mayoría de los pacientes con tumores de tamaño mediano o grande (T2-4) se tratan con el objetivo de frenar el riesgo de aparición de metástasis. Siempre que sea posible, el objetivo del tratamiento será conservar el ojo confortable, cosméticamente aceptable, preferiblemente conservando la agudeza visual. En pacientes que ya presentan una diseminación sistémica conocida, el objetivo es eliminar cualquier amenaza de ojo doloroso (96).

4.1.8.1 Tipos de tratamiento

4.1.8.1.1 Observación

El manejo de lesiones melanocíticas pequeñas es controvertido, porque no hay consenso sobre donde está el límite que separa lesión coroidea pequeña benigna de maligna (165).

Se consideran nevus lesiones <1mm de altura y <5mm de base, y melanomas pequeños lesiones >3mm de altura y >10mm de base. Quedando entre los valores anteriores unas lesiones consideradas como sospechosas, denominadas en la literatura como “nevus sospechosos o supuestos melanomas pequeños”.

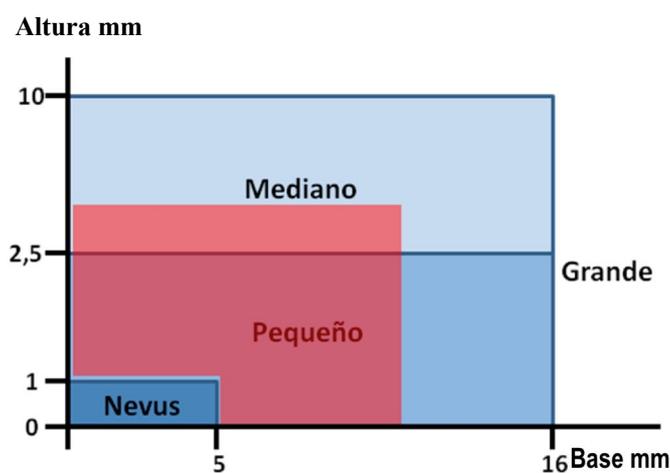


Figura 1 Esquema donde sobre las medidas que emplea el COMS para clasificar los melanomas coroidales según su tamaño se representa (en rojo) el área que ocupan las lesiones que se consideran sospechosas sin ser melanomas (modificado de Singh et al en *Ocular Oncology* Ed. Saunders 2008).

Muchas lesiones catalogadas como melanomas no lo son en realidad, no está demostrado que el tratamiento precoz de melanomas pequeños mejore la supervivencia y los tratamientos no son inocuos para la función visual.

Las lesiones melanocíticas sospechosas tienen poder metastásico (> del 3% en las series publicadas) (166,167), pero de todos los factores que aumentan la incidencia de metástasis, como son la presencia de pigmento naranja, existencia de fluido subretiniano, presencia de síntomas visuales, cercanía al nervio óptico, altura >2mm y crecimiento del tumor, es éste último el único controlable por el oftalmólogo (168).

Por todo lo anterior, parece que la mejor forma de manejar tumores melanocíticos pequeños sin signos de actividad es la observación periódica, realizando fotografías y ecografías del fondo de ojo para documentar el crecimiento de la lesión, antes de recomendar un tratamiento definitivo (165).

Nuestro grupo de investigación ha revisado una serie de 91 casos de melanomas pequeños en observación con un seguimiento medio de 51 meses, observándose crecimiento tan sólo en cinco casos, que fueron tratados con braquiterapia, por lo que la observación en este tipo de melanomas se considera una actitud adecuada (110).

4.1.8.1.2 Enucleación

La enucleación como tratamiento primario del tumor no está exenta de polémica. Durante más de un siglo se consideraba que era el único tratamiento adecuado para un paciente con melanoma uveal, se pensaba que así se prevenía la aparición de metástasis, sobre todo si la cirugía se llevaba a cabo precozmente (169).

En los años setenta, Zimmerman, Foster y McLean pusieron en duda los beneficios de la enucleación en el pronóstico vital de los pacientes afectados de melanoma uveal, ya que se pensaba que la manipulación quirúrgica durante la enucleación diseminaba las células tumorales al sistema vascular, promoviendo o acelerando la aparición de metástasis (122).

La existencia de datos consistentes que muestran que el pronóstico de los pacientes tratados con enucleación es similar al de los tratados con técnicas conservadoras, en tumores de características similares, ha traído consigo que el tratamiento del melanoma ocular mediante enucleación haya disminuido en las últimas décadas (5,87).

No obstante, la enucleación es una técnica que todavía se requiere en un determinado número de pacientes. Sigue siendo tratamiento de primera elección en:

- La mayoría de los pacientes con melanomas grandes (diámetro basal >16mm y altura apical >10mm).
- Pacientes con melanomas uveales de tamaño mediano a grande con visión eficaz en el ojo no afectado y que eligen la enucleación.
- Melanomas peri y yuxtapapilares medianos, debido a disminución de la visión y dificultad para el control local con braquiterapia o radioterapia externa.
- Pacientes con ceguera dolorosa, glaucoma neovascular o ambas afecciones.
- Melanomas uveales de extensión extraescleral profusa, melanoma en anillo o invasión tumoral de más de la mitad del cuerpo ciliar (96).

4.1.8.1.3 Técnicas conservadoras

Radioterapia

Es el tratamiento más utilizado para el melanoma uveal posterior, usado en más de dos tercios de los casos. Son formas muy específicas de radioterapia: braquiterapia epiescleral, irradiación con partículas cargadas y radiocirugía. Estos tratamientos se pueden emplear de manera aislada o asociados a otras técnicas como son las resecciones locales.

La radioterapia, en la modalidad más adecuada en cada caso, permite el control del tumor y la conservación del globo ocular en aproximadamente el 90% de los casos, con función visual útil en más del 50% de los ojos tratados. Se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes es similar a la enucleación, permitiendo la conservación del globo y de la función visual (9,170).

Braquiterapia epiescleral. Es la modalidad de radioterapia más usada para el tratamiento de melanomas uveales, consiste en la aplicación de radiación procedente de

isótopos sobre distancias muy cortas en contacto con una superficie, de la que se hablará ampliamente en el siguiente apartado.

Irradiación externa con partículas cargadas. Junto a la braquiterapia epiescleral es una de las principales técnicas de radioterapia para el tratamiento de melanomas uveales. Su eficacia en cuanto al control tumoral, supervivencia y tasa de efectos secundarios es similar a la de la braquiterapia. Se basa en el bombardeo del tumor con partículas cargadas, tales como protones o iones de helio y, más recientemente, el bisturí de rayos gamma; partículas que son aceleradas por un ciclotrón.

La ventaja de esta técnica se debe a que las características físicas de las partículas hacen posible que la dosis se distribuya en áreas muy localizadas y proporcionen un patrón de distribución de la dosis en relación con la profundidad que resulta muy útil. La dosis uniforme de la radiación suministrada al tumor y la brusca reducción de la dosis fuera del área tratada deberían aumentar la proporción de tumores que puedan ser tratados y mejorar la relación terapéutica de control local frente a las complicaciones. Por otro lado, tiene un inconveniente muy importante, que hace que su uso esté menos extendido, y es la escasez de equipos, ya que los aceleradores necesarios tienen un elevado coste de construcción y mantenimiento, restringiendo así mucho su uso (171,172).



Ilustración 1. Representación de las dosis de radiación aplicadas en las distintas estructuras del globo ocular mediante irradiación de protones.

Radiocirugía. Es la tercera de las modalidades de tratamiento con radiación. Existen diferentes sistemas:

El *gammaknife*. Es un dispositivo con múltiples fuentes de cobalto (^{60}Co) colocadas en una estructura hemisférica que hace que la emisión de rayos γ converja en el tumor.

El *ciberknife*. Es un acelerador lineal de electrones colocado en un brazo robótico con múltiples grados de movimiento que permite irradiar el tumor en múltiples planos espaciales que convergen en éste.

La *tomoterapia*. Consiste en un acelerador lineal de electrones montado junto con un sistema de tomografía axial computerizada que permite recalcular la dosis suministrada en función de la información que en tiempo real se recoge mediante el sistema de tomografía.

La *radioterapia estereotáxica*. Consiste en un acelerador de electrones que varía la dosis de radiación suministrada según realiza un movimiento circular con centro en el tumor.

No existe experiencia en el tratamiento del melanoma uveal con dispositivos de tomoterapia, y con el cyberknife hay muy poca. Si bien el gammaknife y la radioterapia estereotáxica han demostrado una eficacia comparable a la de la braquiterapia episcleral presentan el inconveniente de la necesidad de una fijación temporal del globo ocular mientras se aplica el tratamiento y la baja disponibilidad de centros con experiencia en su utilización (173–176).

Resección quirúrgica tumoral. Existen varios tipos:

Resección local. El uso de esta técnica ofrece varias ventajas teóricas con respecto a la enucleación y la radioterapia. A diferencia de la enucleación está diseñada para conservar la visión y mantener un ojo normal desde el punto de vista estético. A diferencia de la radioterapia, tiene menos complicaciones a largo plazo si la intervención inicial tiene éxito pero tiene más posibles complicaciones inmediatas como hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y cataratas, mientras que la radioterapia casi nunca se asocia a tales complicaciones inmediatas. En la actualidad no hay pruebas de que exista alguna diferencia entre la resección local de los melanomas uveales posteriores y la enucleación o la radioterapia, en lo que respecta a la supervivencia del paciente (177).

La *resección transescleral* consiste en la escisión tumoral desde su proyección escleral. Se trata de una técnica muy compleja, con el principal inconveniente de que para conservar la integridad del globo ocular es necesario respetar parte de la pared escleral, sin poder descartarse la invasión de esa pared por células tumorales. Se reserva para pacientes que no tienen muchas posibilidades de obtener buenos resultados con las otras formas principales de tratamiento conservador disponible (178).

La *endorresección* consiste en la eliminación del tumor mediante vitrectomía. No exenta de controversia por el temor a que las células tumorales se diseminen a otras partes del ojo o al resto del organismo durante la intervención quirúrgica, pero cada vez hay más datos que señalan que cuando un tumor desarrolla la capacidad de metastatizar, lo hace independientemente de las manipulaciones físicas. Se ha visto que la endorresección tras radioterapia mejora la tasa de complicaciones debidas al tratamiento (179–181).

Termoterapia transpupilar.

Aunque hace algunos años se popularizó como técnica para el tratamiento de melanomas coroides de tamaño pequeño y mediano. En los últimos estudios publicados se refleja una tasa inadmisiblemente alta de recurrencias del tumor si se utiliza como técnica aislada de tratamiento, sólo tiene utilidad como tratamiento coadyuvante a la braquiterapia episcleral en casos seleccionados (182,183).

4.2 BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL

Históricamente el tratamiento de elección de los melanomas uveales ha sido quirúrgico, la enucleación. No fue hasta finales del siglo XX cuando la balanza se inclinó hacia los tratamientos conservadores, en concreto hacia la braquiterapia epiescleral. En la década de los ochenta, en el Manhattan Eye, Ear and Throat Hospital en los Estados Unidos, se llevó a cabo un amplio estudio retrospectivo donde comparaban la supervivencia de pacientes afectos de melanomas uveales tras tratamiento, unos fueron enucleados y otros tratados con braquiterapia epiescleral con Cobalto (Co^{60}). Y concluyeron que no había diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos (184).

Tras estos resultados, el COMS puso en marcha dos ensayos clínicos multicéntricos randomizados, en las décadas de los ochenta y noventa, comparando la supervivencia de los pacientes afectos de melanomas coroides medianos tratados con braquiterapia epiescleral con I^{125} o con enucleación. Y se vio que la supervivencia global y libre de metástasis era equivalente con ambas técnicas. Ensayos que asentaron precedente para la era moderna, considerando a la braquiterapia epiescleral con isótopos radiactivos el tratamiento estándar de elección en melanomas uveales (usado en más de dos tercios de los casos), el menos tóxico (9) y conservador del ojo y de la visión (7).

Esta técnica consiste en la implantación de una fuente de radiación ionizante en la base escleral del tumor intraocular. Esta aproximación del material radiactivo al melanoma proporciona una gran ventaja terapéutica, que la distribución de la dosis siga la ley de la circunferencia inversa, por la cual el rango de exposición es igual a $1/r^2$ a la distancia r , desde la fuente. Lo que se traduce en que la dosis que llega al tumor sea muy alta, la adecuada para el tratamiento del tumor, mientras que los tejidos adyacentes reciben una dosis mucho menor, minimizando los riesgos en comparación con la radioterapia externa convencional (185).

Es un procedimiento complejo que, según las recomendaciones de la American Brachytherapy Society Ophthalmic Oncology Task Force (ABS-OOTF) y de las “Uveal Melanoma National Guidelines” del Reino Unido se debe realizar en centros especializados con experiencia en braquiterapia oftálmica. Estos centros deben incluir un equipo de personal especializado, formado por cirujano, oncólogo radioterapeuta y radiofísico con formación en braquiterapia epiescleral (7,8).

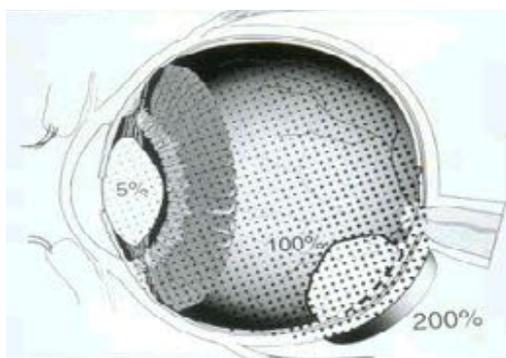


Ilustración 2. Representación de la dosis de radiación recibida por las diferentes estructuras del ojo al aplicar braquiterapia epiescleral

4.2.1 Isótopos y tipos de placas

La primera vez que se llevó a cabo esta técnica fue en 1930 por Moore, quien realizó el implante intralesional de semillas de Radon (Rd^{222}) en un sarcoma coroides (186).

Stallard fue el primero en demostrar la eficacia de la braquiterapia epiescleral en el tratamiento de melanomas uveales, diseñó las primeras placas que se podían anclar a la superficie escleral, cargadas con Cobalto (Co^{60}) (187).

La toxicidad provocada tanto por Radon como por Cobalto resultó ser excesiva, dando paso al uso de otros isótopos como el Rutenio (Ru^{106}), el Iridio (Ir^{192}), el Estroncio (Sr^{90}), el Paladio (Pd^{103}), el Cesio (Cs^{131}) y el Yodo (I^{125}), siendo en la actualidad el yodo el más utilizado junto con el rutenio (185).

Lommatzsch, en los años setenta, fue el primero en usar Rutenio (Ru^{106}) como fuente radiactiva en braquiterapia para el tratamiento de tumores uveales (170). Y Sealy, el primero en usar yodo (I^{125}) para tratamiento de tumores oftalmológicos (188). Siendo éstos los más utilizados en la actualidad.

Las placas epiesclerales utilizadas para la braquiterapia están formadas por un ensamblaje con forma de concha, con dos o más ojales que permiten que la placa sea suturada a la superficie escleral. La superficie externa está revestida por un metal pesado, oro o plata, que proporciona una protección adecuada mitigando la dosis de radiación que alcanza a otras estructuras adyacentes al ojo, absorben el 99% de la radiación, permitiendo así la seguridad de los trabajadores y visitantes (185).

La radiación terapéutica se emite sólo por la parte interna, cóncava, donde se integran fácilmente las fuentes radiactivas, bien en transportadores inactivos o en una capa radiactiva adherida a la superficie con pegamento o en un molde de silicona (189).

Las placas de Yodo consisten en una cubierta de oro en la que se encaja un injerto de silicona con concavidades para alojar las semillas radioactivas, el isótopo tiene una vida media de 60 días, emiten una radiación gamma, con un rango muy largo de acción, hasta 10mm, que permite el tratamiento de tumores grandes, pero son causantes de importante morbilidad en estos ojos. Emiten bajas dosis de radiación gamma, lo que permite que la radiación quede completamente aislada debajo de la placa y que disminuya bastante según se va acercando a los bordes de la placa.

Las placas de Rutenio consisten en una fina capa del isótopo, encapsulada en plata, con una vida media de 374 días, por lo que puede ser utilizada en numerosos casos a lo largo de un año. Emiten radiación beta y una buena penetración hasta 7 mm, debido a este rango de acción más corto, causan menos daños colaterales, pero son útiles sólo para tumores pequeños (190).



Imagen 15. Diferentes diseños de placas

El modelo de placa más usado en Estados Unidos es la placa del COMS (diseñadas para el Collaborative Ocular Melanoma Study), que tiene diferentes tamaños, entre 10 y 20 mm, y puede estar escotada, para tumores próximos al nervio óptico. Estas placas precisan ensamblaje previo, pudiendo adaptar la dosimetría de manera individualizada ajustando el número y posición de las semillas. Tanto las semillas como las conchas pueden ser reutilizadas.

En Europa, aunque la más utilizada es la placa tipo COMS, también se utiliza otro modelo de placa diseñada por Lommatzsch en la década de los sesenta, son aplicadores para Rutenio, no requieren ensamblaje, ya que el material radiactivo se deposita en una lámina fina de plata, tiene diferentes diámetros, entre 11 y 25 mm, y también disponen de modelos escotados, son reutilizables durante un año (185).

Placas COMS I-125	Placas Ru-106
Cubierta externa oro Radiación gamma	Cubierta externa plata Radiación beta
Vida media 60 días	Vida media: 374 días
Penetración 10 mm	Penetración 5 mm
Precisa ensamblaje. Adaptación para cada paciente	No precisa ensamblaje
	

Imagen 16. Características de las placas de usadas en Braquiterapia Epiescleral (191)

4.2.2 Indicaciones

Selección de pacientes. Debido a la alta precisión diagnóstica en manos de oncólogos oculares expertos, no se requiere la realización de biopsia previa para la realización del tratamiento (178). Las indicaciones de la braquiterapia episcleral en el melanoma uveal se han ampliado en las últimas décadas, pudiendo utilizarse actualmente estos melanomas con independencia de la localización, iris, cuerpo ciliar y coroides (incluso yuxtapapilares); y también con extensiones extraoculares limitadas a la base del tumor. La extensión sistémica debe ser evaluada antes del tratamiento, aunque la presencia de metástasis no es una contraindicación absoluta para la realización del tratamiento (7,8).

Las indicaciones principales son:

- *Tumores medianos* según la clasificación COMS (<16mm base/2,5-10mm altura) y T2 según la clasificación TNM (192).
- *Tumores pequeños* según la clasificación COMS (<5mm base/1-2,5mm altura) y T1 según clasificación TNM que han sido sometidos a observación y muestran signos de actividad y/o crecimiento.

Existen indicaciones controvertidas como:

- *Tumores yuxtapapilares.* Aunque existen placas con una escotadura para adaptarse al nervio óptico, la aplicación de braquiterapia en estos tumores se ha asociado a una mayor proporción de recurrencias, y mayor pérdida de función visual (193).
- *Tumores grandes.* En circunstancias especiales en los que el paciente no acepta tratamientos alternativos e informando del mayor riesgo de pérdida funcional por efectos secundarios.
- *Tumores en melanosis oculi/nevus de Ota.* En los que la dificultad de la transiluminación va a interferir en el posicionamiento de la placa.
- La extensión sistémica no es una contraindicación absoluta, aunque no se recomienda realizarla si la expectativa de supervivencia es muy pobre.

Los criterios de exclusión son:

- Tumores con extensión extraocular >5mm o estadio T4e.
- Ojos ciegos dolorosos sin percepción visual.

Puede ser utilizada también como terapia adyuvante en las cirugías (endoresección o resección transescleral) para prevenir las recurrencias postquirúrgicas (194,195).

4.2.3 Planificación

Es fundamental la planificación del proceso, para conseguir la dosis adecuada para esterilizar el tumor preservando al máximo las estructuras críticas oculares (fóvea, nervio óptico y cristalino). Consta de varios pasos:

- Transferencia de la información clínica. Los datos clínicos, medidas oftalmológicas, ecográficas, incluyendo base y altura del tumor y distancia a estructuras críticas; deben ser incluidos en un sistema computarizado de planificación, para reproducir, con la mayor precisión posible, un diagrama de la retina.
- Selección de la placa y del radioisótopo. De acuerdo con las características clínicas, se seleccionará el radioisótopo teniendo en cuenta principalmente su penetración (10mm para el I¹²⁵ y 7mm para el Ru¹⁰⁶) y las características dosimétricas que permitan tratar el tumor con una dosis curativa, y que la irradiación recibida por las estructuras oculares adyacentes sea la menor posible. A la hora de elegir el tamaño de la placa siempre hay que tener contar con un margen de seguridad o zona libre de tumor de 2 mm alrededor de la base del tumor. La placa siempre tiene que ser más grande que el tumor para la prevención de pérdidas geográficas. Las placas de I¹²⁵ pueden utilizarse en tumores mayores de 10 mm de altura y de 20 mm de base teniendo en cuenta que la probabilidad de conservar función visual es muy baja debido a los efectos secundarios y es recomendable ofrecer a los pacientes otras alternativas terapéuticas (196).
- Prescripción de dosis y tasa de dosis. Cuando se utiliza una placa epiescleral, de manera reglada se recoge la dosis total recibida y la dosis radiactiva por unidad de tiempo de exposición (tasa de dosis) a varias distancias de la fuente radiactiva. La Sociedad Americana de Braquiterapia en sus recomendaciones del 2003 considera que la dosis terapéutica en el ápex tumoral debe ser de 85 Gy y la tasa de dosis debe estar entre 0,6 y 1,05 Gy/h (15). Dosis más elevadas aumentan la morbilidad ocular, y dosis más bajas, pueden ser insuficientes para el correcto control tumoral (189). Pero hay diferencias significativas en los patrones de distribución de la dosis y una falta de estándar dosimétrico internacionalmente aceptados para cada radio nucleótido (7,15).
- Planificación dosimétrica provisional. Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, se planifica la duración del tratamiento que suele ser de 5 a 7 días, con la fecha y hora tanto de la implantación como de la retirada de la placa.

4.2.4 Procedimiento de inserción y retirada de la placa

Una vez configurado el aplicador, se transporta en un contenedor blindado, identificado convenientemente y con instrucciones de seguridad hasta el quirófano. Existe un protocolo establecido de implantación y retirada que será desarrollado posteriormente en este trabajo.

4.2.5 Complicaciones de la braquiterapia epiescleral

Las complicaciones de la braquiterapia dependen de factores relacionados con la radiación (dosis, tasa de dosis, dosis a las estructuras críticas), del tumor (tamaño, localización) y de la variabilidad biológica de la respuesta de cada paciente a la irradiación. Suelen aparecer en diferido hasta 3-5 años posteriormente al tratamiento (197,198).

La retinopatía por radiación es la complicación más frecuente, consiste en una vasculopatía secundaria a la pérdida de pericitos y células endoteliales, que conducen a la isquemia y a la aparición en diferido de focos algodonosos, edema y hemorragias en diferentes grados en un elevado porcentaje de pacientes, 30-50%.

La catarata es una de las complicaciones más frecuentes en tumores de localización más anterior, tratable mediante cirugía.

La neuropatía óptica por radiación puede aparecer en tumores posteriores y produce una pérdida grave e irreversible de agudeza visual.

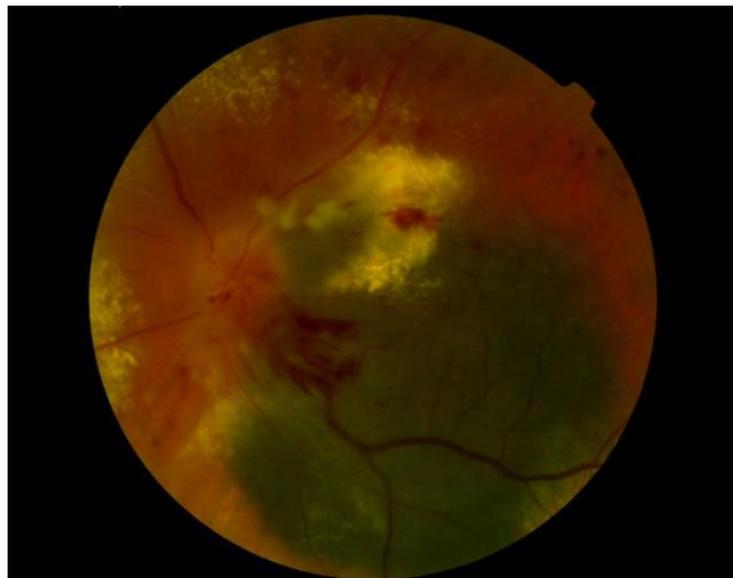


Imagen 17. Neurorretinopatía por radiación

La complicación más grave es el glaucoma neovascular, cuyo aumento de incidencia es proporcional al tamaño del tumor, puede llevar a la pérdida de funcionalidad del órgano y del globo ocular.

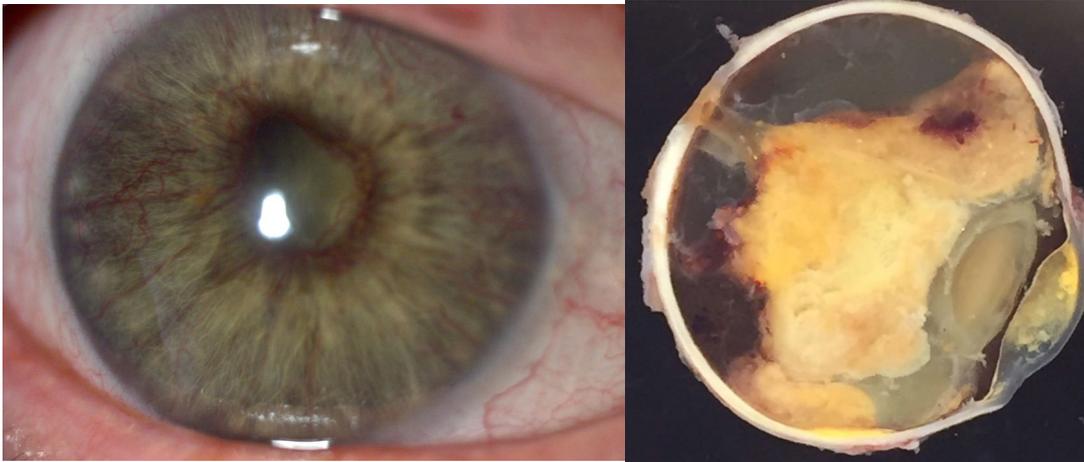


Imagen 18. Glaucoma neovascular: neovasos en iris y ojo enucleado por GNV

4.2.6 Resultados del tratamiento

Rutenio (Ru¹⁰⁶). El tratamiento con estas placas ha demostrado un excelente control local a los 5 años (95-98%) para tumores pequeños y medianos con altura menor de 7 mm, empeorando estos resultados en tumores de mayor tamaño (71-86%) (199). El uso de la terapia en sándwich, que combina braquiterapia con termoterapia transpupilar, mejora el control del tumor (98% vs 83%) y la preservación del globo ocular (98% vs 87%), pero empeora el pronóstico visual en comparación con los que han recibido solo braquiterapia (8,200).

Las complicaciones que influyen en la función visual son menores en ojos tratados con Ru¹⁰⁶ comparadas con los que recibieron braquiterapia con I¹²⁵, pero hay que tener en cuenta que los tratados con el primer isótopo son tumores de menor tamaño. Los factores pronósticos de la función visual en este grupo de pacientes incluyen la distancia del borde posterior a la fovea, la baja agudeza visual inicial, la edad menor de 40 años, la proximidad al nervio óptico y el mayor tamaño del tumor. Los mejores resultados visuales se observan en tumores anteriores, en los cuales la incidencia de catarata es baja y además tratable con cirugía. La incidencia de glaucoma neovascular es del 3%, pero aumenta si se tratan tumores de mayor tamaño (199,201).

Existen numerosas publicaciones sobre la supervivencia en pacientes tratados con rutenio, con el mismo resultado, la supervivencia es similar a la de la enucleación, pero no existen ensayos clínicos prospectivos randomizados (8,202).

Yodo (I¹²⁵). La utilización de braquiterapia con este isótopo se ha extendido y ha llegado a ser el tratamiento de primera elección en melanomas uveales gracias a la evidencia proporcionada por el COMS. Se trata del único ensayo clínico prospectivo randomizado en pacientes con melanoma de coroides de tamaño mediano cuyo principal objetivo es comparar

la supervivencia de los pacientes sometidos a braquiterapia con los que son enucleados. Estudio multicéntrico que se inicia en 1985 y que comienza estandarizando la metodología de diagnóstico, la clasificación, el diseño de placas y la dosimetría; metodología que se ha difundido ampliamente por todo el mundo (7,8,203).

En el brazo del estudio de melanomas de tamaño mediano (altura 2,5-10 mm, base <16 mm) se incluyeron 1317 ojos randomizados a tratamiento primario con braquiterapia con braquiterapia o a enucleación. La supervivencia global y específica fue similar en ambos grupos. Las tasas de mortalidad a los 5, 10 y 12 años en los pacientes tratados con braquiterapia fueron de 10%, 18% y 21% y de 11%, 17% y 17% para los pacientes tratados con enucleación respectivamente. Por lo tanto se concluye que la braquiterapia es un tratamiento primario adecuado para el melanoma de coroides mediano (9,204).

Con respecto al control del tumor y la conservación del globo ocular a los 5 años, en el estudio COMS se reportan un 10,3% de recurrencias, con un total de 12,5% de enucleaciones cuando se incluyen también ojos ciegos dolorosos debido a efectos secundarios de la radiación. Las recurrencias mostraron relación con un acortamiento en la supervivencia (164). Resultados acordes a los publicados por otros estudios que muestran un control local entre el 92 y el 97%, y una conservación del globo ocular próxima al 90% (205–207). En los tumores yuxtapapilares el control local disminuye hasta el 80% (193). Las enucleaciones debidas a efectos secundarios aumentan hasta el 24% a los 5 años cuando los tumores son mayores de 8 mm de altura (208).

4.3 FUNCIÓN VISUAL Y BRAQUITERAPIA

Con unos buenos resultados respecto a la destrucción tumoral y la conservación del órgano, el último objetivo es conservar la función del órgano, es decir la visión, que se mide a través de la agudeza visual.

La agudeza visual es la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado (alfa), o la capacidad de resolución espacial del sistema visual. Matemáticamente se define como la inversa del ángulo con el que se resuelve el objeto más pequeño identificado:

$$AV=1/\alpha$$

La medida de la visión es una buena herramienta de screening porque para que sea normal requiere que el sistema visual actúe adecuadamente a todos los niveles. El sistema óptico del ojo debe proyectar una imagen nítida del mundo exterior en la retina, ésta a su vez tiene que transformar esta imagen en impulsos nerviosos; finalmente, estos impulsos nerviosos deben llegar al cerebro, donde serán analizados y reconocidos.

La AV se usa como criterio de idoneidad para licencias de conducir, para determinar si existe o no discapacidad visual y grado, y también es una buena herramienta de seguimiento para documentar si una situación está empeorando o recuperando visión o para documentar el efecto de alguna intervención.

Pero lo ideal es que los métodos de medida estuvieran bien estandarizados y fueran los mismos en los diferentes centros, así los resultados serían comparables independientemente de donde hubiera sido medida (209).

4.3.1 Optotipos

Un optotipo es una figura o símbolo que se utiliza para medir la AV. El término proviene de dos palabras griegas optós, que significa “visible o relativo a la visión” y typós que significa “marca”, literalmente “marca visible”. La figura está compuesta por varios rasgos, cada uno de los cuales debe subtender un ángulo determinado a una distancia dada.

Optotipos de escala aritmética o tipo Snellen. Los más extendidos y utilizados en la práctica profesional. Su principal característica es que cada letra puede inscribirse en un cuadrado cinco veces mayor que el grosor de la línea con la que está trazada. El tamaño de la imagen es directamente proporcional al tamaño del test (conjunto de optotipos) e inversamente proporcional a la distancia del mismo.

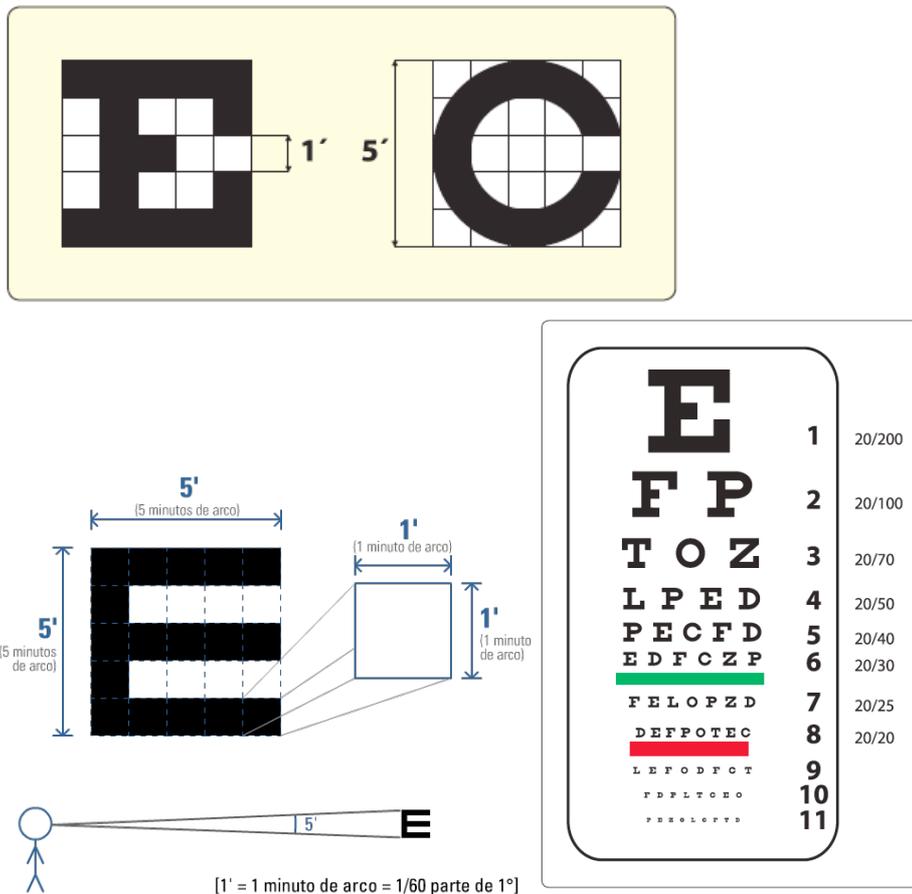


Figura 2. Escala de Snellen original (1862) (Tomada del Manual de Optometría de Martín R)

Para anotar la AV se utiliza la *Fracción de Snellen* que expresa el tamaño angular del optotipo especificando la distancia de presentación del test en el numerador y el tamaño de los optotipos en el denominador. El número utilizado para indicar el tamaño de las letras es la distancia en la que esa letra subtendería un ángulo de 5' de arco:

$$AV = \text{Distancia del test} / \text{Distancia a la que la letra subtendería un ángulo de } 5'$$

En España es más utilizada la *escala decimal* que la fracción de Snellen, que resuelve la fracción de Snellen a un sólo número, así la máxima AV se corresponde con el valor unidad ($20/20 = 1,0$) y va disminuyendo progresivamente ($20/200 = 0,1$).

Los valores de agudeza visual tradicionales son adecuados para cálculos sobre tamaño de letra, magnificación y distancia a la que se ve. Sin embargo, para cálculos y comparaciones de los efectos funcionales de diferentes niveles de agudeza visual esta secuencia geométrica no se puede usar, necesitamos una escala lineal con incrementos constantes. Entre los clínicos se utiliza mucho la expresión “ la agudeza visual ha variado un cierto número de líneas”, pero ésto solo sería válido si los pasos entre las diferentes líneas fueran iguales, lo que implica una progresión geométrica (logarítmica). Tomando los logaritmos de cada valor se convierte la progresión geométrica de los tamaños de las letras en una escala lineal de funcionamiento.

Los optotipos de escala logarítmica o de Bailey-Lovie fueron diseñados a finales de los años 70 con la idea de conseguir la máxima estandarización en la medida de la AV, y para ello es necesario que cumplan los siguientes requisitos:

- Progresión logarítmica. Se propusieron diferentes ratios para la progresión logarítmica, aceptando que el más adecuado sería una progresión de 0,1 unidades logarítmicas.
- Número de optotipos por línea. La fiabilidad en la medida de la AV aumenta al incrementar el número de letras cerca del tamaño umbral. Se acepta que, al menos, tienen que existir cinco letras por línea de optotipos y que debe presentar el mismo número de optotipos en cada nivel de agudeza visual.
- Espacio entre letras y filas. Éste tiene que ser igual que el tamaño de las letras.
- Legibilidad del optotipo. Los optotipos deben ser igualmente legibles en cada nivel de AV. Las letras son los optotipos más difundidos, siendo las más indicadas las familias de letras Sloan (C, D, H, K, N, O, R, S, V, Z) del Comité para la Visión, o la familia de letras British (D, E, F, H, N, P, R, U, V, Z) del Consejo Internacional de Oftalmología, ya que presentan pequeñas diferencias entre su legibilidad.

Los optotipos de diseño logarítmico son más utilizados en investigación, aunque cada vez se van incorporando más a la práctica clínica. Un ejemplo importante es el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), estudio sobre la repercusión de realizar un tratamiento precoz sobre la retinopatía por diabetes, llevado a cabo entre 1980 y 1985 para el que se desarrolló un test estandarizado de toma de AV.

Están disponibles dos **escalas lineales**:

- *Escala logMAR*. Aunque logMAR con frecuencia se presenta como una medida de AV es, en realidad, una medida de pérdida de AV.

En el contexto de fisiología óptica se interpreta como mínimo ángulo de resolución (Minimum Angle of Resolution), pero en un contexto más funcional como requerimiento de magnificación (Magnification Requirement), que es más intuitivo.

$$\boxed{\text{MAR} = 1/\text{AV} \text{ (inversa del valor decimal de la AV)}}$$

La máxima AV se corresponde con el cero y la mínima con la unidad.

Este tipo de escala ha demostrado ser más precisa a la hora de medir la AV que las escalas de Snellen o similares. Sin embargo, su uso no está muy difundido en la práctica clínica, porque resulta poco intuitivo que un sujeto con AV normal (1 en la escala decimal) presente AV de cero. Su aplicación en investigación y en publicaciones científicas está más extendida, sobre todo una variante llamada Visual Acuity Rating (valor de agudeza visual).

- *Escala de Agudeza Visual (Visual Acuity Score, VAS) o valor de agudeza visual (Visual Acuity Rating, VAR)* se calcula con los optotipos ETDRS (diseño logarítmico) bien

contando el número de letras acertadas y calculando el valor de LogMAR (LogMAR= (85-letras acertadas) x 0,02) o directamente utilizando el valor logMAR según la fórmula (VAR=100-50 x logMAR)

En esta escala el valor de 100 se corresponde con la AV de 20/20 (1,0), un VAR=50 a la AV 20/200 (0,1) y el valor VAR=0 con la AV 20/2000.

Este sistema de anotación de la AV es muy empleado en la investigación, ya que permite de manera más precisa medir y anotar el valor de la AV sin aproximaciones, es un único valor o número que permite comparar su evolución, objetivizando su mejoría aumentando la AV y también el valor del VAR o su deterioro si disminuye. Escala logarítmica más intuitiva que la anterior (209–212).

Snellen (m)	Snellen (ft)	Decimal	LogMAR	VAR
6/3	20/10	2,00	-0,3	115
6/3,75	20/12,5	1,60	-0,2	110
6/5	20/16	1,25	-0,1	105
6/6	20/20	1,00	0,0	100
6/7,5	20/25	0,80	+0,1	95
6/10	20/32	0,63	+0,2	90
6/12	20/40	0,50	+0,3	85
6/15	20/50	0,40	+0,4	80
6/20	20/63	0,32	+0,5	75
6/24	20/80	0,25	+0,6	70
6/30	20/100	0,20	+0,7	65
6/38	20/125	0,16	+0,8	60
6/48	20/160	0,125	+0,9	55
6/60	20/200	0,1	+1,0	50

Tabla 5. Equivalencias de los distintos sistemas de anotación de la AV
(Tomada del Manual de Optometría de Martín R)

4.3.2 Evolución de la AV tras braquiterapia epiescleral

En la publicaciones de los años 70 sobre el melanoma uveal y tratamiento con braquiterapia epiescleral se empieza ya a mencionar el menoscabo de la función visual como efecto iatrogénico de la radiación recibida. Son un número considerable de artículos los publicados hasta la fecha los que recogen valores de agudeza visual tras el tratamiento, pero pocos los que tienen como objetivo principal en análisis de la misma. No es un parámetro fácil de analizar porque para que los resultados tengan una cierta consistencia la recogida de agudeza visual debería seguir una serie de pautas, como son que la medición sea siempre por

personal cualificado, con los mismos optotipos y en las mismas condiciones. Mucho más complicada resulta la extrapolación de resultados y comparación con otros estudios, porque en muchos no está descrito el protocolo de medida que se ha usado, varían los optotipos utilizados, los intervalos de tiempo en los que han repetido las tomas. Incluso algunos sólo han tenido en cuenta la agudeza visual de la última revisión para el análisis de sus resultados, a pesar de ser pacientes con largos seguimientos y que han tenido fluctuaciones en la visión. La agudeza visual resultante es altamente dependiente de determinados factores, que serán descritos más adelante, no homogéneos de unos estudios a otros.

De los estudios que existen en la bibliografía destacamos los siguientes:

- Seddon en 1986 publicó los resultados de 440 ojos que habían sido tratados con bomba de protones, que partían de una AV mayor a 20/200 y con un control mínimo de una vez al año. Tras el análisis mediante métodos multivariantes, Cox y Kaplan Meier, concluyó la importancia de la altura tumoral, de la distancia del tumor a la fovea y papila y de recibir una dosis >35 CGE en la evolución de la agudeza visual. Pero en su publicación, ya habla de lo poco comparables que son los estudios publicados sobre el tema, por la heterogeneidad de los mismos, como sucede con los artículos que evalúan el estado de la visión sólo teniendo en cuenta la última medición están sujetos a error porque los tiempos de seguimiento son importantes y repercuten en los resultados (213).
- Char en el año 1996 llevo a cabo un estudio observacional retrospectivo de los pacientes que cumplían criterios de inclusión para el ensayo del COMS que comparaba la enucleación versus tratamiento con braquiterapia para los tumores uveales; al final fueron 416 casos de los que se obtuvieron los resultados. Utilizó la mejor AV corregida medida con optotipos de Snellen para la determinación del valor de partida la función visual. Del total de pacientes 230 fueron tratados con I¹²⁵, el resto con Helio. Concluyó que la pérdida de agudeza visual era más acusada justo después del tratamiento, y que una buena agudeza visual a los tres años tras braquiterapia era un excelente predictor del pronóstico de la visión, también asoció una serie de factores con el devenir de AV que serán comentados más adelante (214).
- Gragoudas 3 años después, publicó un estudio de cohortes en el que analizaba la incidencia de maculopatía y papilopatía tras irradiación con protones en 558 pacientes con melanoma de úvea, entre 1986 y 1996, ambas causas importantes de disminución de agudeza visual tras el tratamiento. El seguimiento de los pacientes era anual, y describe que en cada visita se medía la AV pero no cómo. El resultado fue que dos tercios de los pacientes con una agudeza visual mayor o igual a 20/100 experimentaban una disminución de la misma en los primeros cinco años posteriores al tratamiento. Y que esta tasa anual de pérdida de agudeza visual se mantenía bastante estable, en rango entre 15 y 32% (215).

- Otro artículo importante es el de Shields del año 2000 cuyo objetivo era el análisis de la agudeza visual final y la identificación de sus factores clínicos predictivos tras BQ epiescleral en MU; es un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que habían sido tratados, 1106, entre Junio de 1976 y Julio de 1992 y el 59% de los casos recibieron I¹²⁵. La mejor agudeza visual corregida con optotipos de Snellen a 20 pies de distancia se midió antes del tratamiento, cada 3-6 meses los primeros 5 años del tratamiento y después cada 12 meses. Trabajaron con dos “end-points” uno la agudeza visual final (buena/mala) y otro la pérdida de agudeza visual (mínima/moderada) y realizaron diferentes análisis con los datos obtenidos (Análisis de Cox uni y multivariante, curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, cálculo de riesgo relativo teniendo en cuenta el efecto combinado de diferentes factores predictivos). El resultado principal es la importancia de la dosis recibida por el ojo, que va a condicionar la pérdida mayor o menor de la función visual; los factores predictivos, son los mismos descritos previamente en otros estudios (11).
- El estudio del COMS número 16 publicado en el año 2002, es el más importante hasta la fecha, en relación con la función visual tras tratamiento con BQ I¹²⁵, identificando los factores de riesgo basales y asociados al tratamiento que repercutían en el resultado final. Se llevó a cabo un reclutamiento prospectivo de 1317 pacientes desde Febrero de 1987 hasta Julio de 1998, tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión el número final de participantes fue de 623. Un examinador certificado del COMS recogió la mejor agudeza visual corregida medida con optotipos Bailey-Lovie, previa al tratamiento, cada 6 meses los primeros 5 años, y anualmente a partir del sexto. El tiempo mínimo de seguimiento fue de un año, aunque en la mayoría de los casos fue de 3 años. Para el análisis de los resultados se consideró “end-point” si la visión era de 20/200 o menor o si se objetivaba una pérdida de 6 o más líneas en la medida de optotipos, y de los datos de las curvas de supervivencia, análisis uni y multivariante de Cox se extrapolaron los resultados publicados. Concluyen que la media de disminución de agudeza visual va a ser de dos líneas al año, y que los factores más importantes implicados en este menoscabo de la visión no son sorprendentes, grosor tumoral, localización más central y AV previa al tratamiento, pero serán comentados más adelante (204).
- Jones y sus colaboradores en el año 2002 publicaron un estudio, observacional retrospectivo, sobre la agudeza visual postbraquiterapia con I¹²⁵ por melanoma uveal mediano y concluyeron la importancia que tiene la dosis recibida en la mácula y nervio óptico, así como la distancia entre la localización del tumor y estas dos estructuras críticas para la función visual. Se trataba de un estudio pequeño, sólo 43 pacientes, en los que la AV fue medida por el oftalmólogo antes del tratamiento y después cada 4 meses, siendo la medida de medida de 36 meses. Consideraron pérdida de AV

significativa cuando disminuía dos líneas en los optotipos de Snellen. Y se analizaron mediante Kaplan-Meier y Cox uni y multivariante. Es el primer trabajo publicado en el que se menciona la pérdida de AV transitoria producida por la formación de catarata acelerada por la radiación (216).

- El estudio de Jensen en el año 2005 tiene como objetivo primario analizar el control local del tumor y la aparición de metástasis tras BQ con Yodo, pero también hace referencia al devenir de la función visual. Tiene como referente al COMS 16, analiza los datos de 156 pacientes tratados en la Clínica Mayo entre 1985 y 2000, midiendo la AV cada 3-6 meses los primeros 5 años y cada 12 meses después de 5 años del tratamiento, usando los optotipos de Snellen y considerando pérdida de agudeza visual la disminución de dos líneas es la escala utilizada. Los resultados en la función visual final vuelven a hacer referencia a la importancia de la radiación recibida por estructuras críticas del ojo tratado, pero desaconseja las dosis inferiores a 75-90 Gy en el ápex tumoral porque disminuyen el control sistémico de la enfermedad (207).
- Pérez y colaboradores, unos años después, en el 2014 llevaron a cabo un análisis similar al previo, estudio retrospectivo de 190 pacientes que fueron tratados con I¹²⁵ entre 1988 y 2010 en el que analizaron como el control visual y los resultados visuales estaban afectados por la dosis de radiación en el ápex tumoral. La agudeza visual fue medida por un oftalmólogo con experiencia en Oncología Ocular, tuvieron en cuenta dos valores, uno previo al tratamiento y el que constaba en la última revisión; usaron optotipos de Snellen o ETDRS. Los resultados son diferentes a los publicados por Jensen, abogan por una mejor agudeza visual con dosis menores en el ápex tumoral (70 Gy), incrementos en la dosis los relacionan con mayor pérdida de agudeza visual y con mayor tasa de complicaciones sin repercusión en el control tumoral ni en la aparición de metástasis (217).
- Una de las publicaciones más recientes es la de Wisely en el año 2015. El contexto es el mismo, melanomas uveales tratados con braquiterapia episcleral con I¹²⁵ y quiere estudiar la evolución de la agudeza visual, comparándolo en todo momento con el estudio del COMS 16, con la particularidad de que utiliza un tipo de placa diferente a la tipo COMS, que tienen diferentes formas que se pueden ajustar a la forma tumoral y donde las fuentes van pegadas a la parte interna de la placa. Se trata de una revisión retrospectiva de 113 pacientes, recogidos entre 1994 y 2009 en Ohio, la agudeza visual se midió antes del tratamiento, y después a los 6, 12, 18, 24, 36, 60, 84, y 120 meses mediante optotipos de Snellen. Los resultados son similares a los previamente publicados, destacando la importancia de la localización tumoral respecto a la mácula y al nervio óptico, y que la causa fundamental de la pérdida de función visual es la retinopatía por radiación (218).

A pesar de la poca uniformidad en los estudios previos y de la diversidad de criterios utilizados a la hora de analizar la función visual, los resultados son similares, la agudeza visual durante los 3 primeros años tras tratamiento con braquiterapia con I¹²⁵ disminuye como media dos líneas por año, aunque es muy variable entre un paciente y otro; pacientes con una o más características de alto riesgo tienden a perder visión de manera más rápido que los pacientes sin características de alto riesgo. En general abogan por una mayor preservación de la agudeza visual aquellos pacientes con tumores uveales más pequeños situados más lejos de la fovea y del nervio óptico.

4.3.3 Factores pronósticos de la agudeza visual tras tratamiento

Se ha demostrado que influyen en la pérdida de visión:

- Características del paciente

Agudeza visual baja previa al tratamiento del ojo afecto. La AV basal, de la que partimos antes del tratamiento, está fuertemente relacionada con el nivel de seguimiento de la agudeza visual y tiene una relación menos intensa con la pérdida visual, porque de media la pérdida de agudeza visual va a ser similar, dos líneas por año tras el tratamiento, independientemente de la AV previa (14,213–215).

Edad. Cuanto más mayor sea el paciente peor será la agudeza visual (11,214).

Diabetes. Varias publicaciones incluyen la diabetes como factor de riesgo para la pérdida de AV tras braquiterapia (14). Packer describió que la presencia de diabetes aumentaba el riesgo de un resultado visual adverso, quizás debido a que los vasos dañados por diabetes eran más susceptibles al daño de la radiación (219). Gragoudas describió que los pacientes diabéticos tenían un riesgo más elevado de maculopatía y papilopatía por radiación tras irradiación con bomba de protones (215).

- Características del tumor:

Tamaño tumoral. Cuando mayor grosor tenga el tumor mayor será la dosis radiactiva que necesite y, por lo tanto, peor agudeza visual. Seddon en el año 1986 y Char en el 1989 ya documentaron que tumores de grosor mayor de 6 mm presentaban una peor agudeza visual que los más pequeños (196,213,214,220).

Forma tumoral. Los tumores con forma de champiñón presentan un peor evolución de la agudeza visual. Suelen asociar con mayor frecuencia otras características de alto riesgo, pero esto no explica por completo la mayor probabilidad de pérdida de AV (14).

Localización. Cuanto más cercanos estén los tumores de estructuras críticas peor será el pronóstico visual. Char, en el año 1989, publicó que los tumores localizados a menos de 3 mm del nervio óptico y/o de la fovea tenían una peor agudeza visual postratamiento (220).

Datos similares a los publicados por otros estudios previos y corroborados por el COMS años después (11,14,213,214,221).

Presencia de desprendimiento de retina asociado en el momento del tratamiento y/o presencia de fluido subretiniano es un factor de mal pronóstico para el devenir de la agudeza visual (213,214).

- Características del tratamiento:

Mayor dosis de radiación que recibe la fovea, el nervio óptico y la retina opuesta. La dosis de radiación se relaciona directamente con la distancia entre la localización del tumor y la estructura crítica del ojo (14,215).

La *tasa de dosis* se define como la relación entre la dosis absorbida de radiación del tumor y órganos de riesgo y la unidad de tiempo, cuanto más elevada sea en mácula y nervio óptico y menor la distancia entre placa y estructuras críticas más significativos serán como predictores de la disminución de la agudeza visual. La tasa de dosis ideal para conseguir el control tumoral sin que exista un elevado riesgo de disminución de agudeza visual no está bien definida (216).

Jones en el 2012 publicó que la tasa de dosis en la mácula es un factor predictor independiente de disminución de agudeza visual (216).

Frutos en 2015 concluyó en su tesis doctoral que la aplicación de tasas de dosis altas, por encima de 75 cGy/h, se relacionaban con un mejor pronóstico visual, estas tasas altas tenían un pequeño efecto protector de la función visual (222).

La *dosis en el ápex* estándar determinada por el COMS y la ABS es de 85 Gy, establecida porque dosis más bajas son insuficientes y dosis más altas aumentan la morbilidad. Los resultados publicados respecto a este tema son contradictorios, unos a favor de bajar la dosis porque el resultado es similar en cuestión de control tumoral pero la conservación de AV es mayor (217), y otros defienden que la dosis por debajo de este valor no garantiza el buen control sistémico (207).

4.3.4 Disminución transitoria de AV tras braquiterapia epiescleral debido a cataratas secundarias al tratamiento.

La formación de cataratas es un hecho frecuente tras tratamiento con braquiterapia epiescleral. La disminución de agudeza visual temporal secundaria a la formación de catarata no se considera un hecho que produzca disminución de agudeza visual irreversible, ya que suele resolverse mediante cirugía (216,223,224).

4.4 EXPERIENCIA DE NUESTRO GRUPO DE TRABAJO

La Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto del Hospital Clínico de Valladolid es un equipo multidisciplinar integrado por oftalmólogos, oncólogos radioterapeutas, radiofísicos hospitalarios y epidemiólogos clínicos. Este proyecto comenzó en el año 1992, y la UTI fue reconocida por el Ministerio de Sanidad como Unidad de Referencia para el diagnóstico y tratamiento de melanomas de coroides y otros tumores oculares en el año 2008. A lo largo de este período de más de 20 años:

- Se han atendido a más de 1500 pacientes con sospecha de patología oncológica intraocular, de los cuales casi la mitad eran pacientes con melanoma uveal.
- Se han puesto en marcha protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.
- Se han desarrollado terapias de tratamiento multidisciplinar, como la braquiterapia epiescleral.
- Se ha colaborado activamente con la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico Universitario y con el Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Posibilitando la constante investigación y actualización en el área de la oncología ocular, dando lugar a la realización de 4 tesis doctorales y publicación de numerosos artículos con repercusión internacional.

El fin principal del tratamiento de pacientes con melanoma uveal que es el control del tumor, se está consiguiendo con pocas recidivas, las enucleaciones secundarias suponen sólo un 10% del total y con una supervivencia media del paciente tras tratamiento similar a la de otros países.

El siguiente objetivo es conseguir que mantengan la máxima función visual posible, analizando exhaustivamente todos los parámetros que pueden influir en la pérdida de agudeza visual en este proceso con el fin de identificar aquellos sobre los que podamos actuar modificando así la evolución natural hacia la pérdida de visión.

5 METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional histórico de cohorte única.

5.2 SUJETOS

Pacientes diagnosticados de melanoma uveal en la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y tratados con braquiterapia epiescleral usando el yodo (I^{125}) como fuente radiactiva, entre Enero de 1997 y Junio de 2015.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Melanoma uveal posterior, localizados en cuerpo ciliar o coroides. El diagnóstico se realizó de acuerdo con las características oftalmológicas y ecográficas de masa coroidea (225).
2. Tratamiento con braquiterapia epiescleral con Yodo (I^{125}).
3. Braquiterapia con datos dosimétricos recogidos.
4. Agudeza visual inicial del ojo afecto superior a 0,1.
5. Seguimiento mínimo del paciente de 3 meses.
6. El paciente debía haber firmado el pertinente consentimiento informado, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal (Anexo I).
7. El paciente debía estar dispuesto y capacitado para el seguimiento.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Melanoma uveal localizado en iris.
2. Tratamiento con braquiterapia epiescleral usando Rutenio (Ru^{60}) como isótopo radiactivo.
3. Sujetos sin datos dosimétricos o tratados en otro Centro.
4. Seguimiento inferior a 3 meses.

5.5 VARIABLES A EVALUAR

5.5.1 Variable dependiente

- Tiempo hasta la pérdida de Agudeza Visual útil desde el momento del diagnóstico. Se consideró agudeza visual útil a la agudeza visual mayor a 0,1 al menos en dos revisiones consecutivas. Si era igual o inferior a 0,1 se definió como agudeza visual no funcional.

Metodología

Los pacientes a los que se les realizó un enucleación se incluyeron en el grupo de no funcional ($\leq 0,1$).

5.5.2 Variables explicativas

- Tamaño tumoral. Pequeño, mediano o grande según los criterios publicados por el COMS (87). El tamaño se determinó mediante ecografía ocular con sonda B de 10 MHz (equipo OTI-Scan 2000®), se realizaron dos cortes de la tumoración, longitudinal y transversal, y se midieron los diámetros basales y la altura. Mediante sonda A de 10 MHz se determinó la presencia de ángulo kappa.
- Localización del tumor. Realizada mediante oftalmoscopia, ecografía, TAC/RMN, de acuerdo a la afectación del borde anterior del tumor pueden ser de afectación de iris, cuerpo ciliar o coroides.
- Forma tumoral. Se clasificaron en tres formas previamente descritas: nodular, champiñón o difuso.
- Datos dosimétricos. Los parámetros más relevantes que se recogen en un informe dosimétrico son la duración del implante, la dosis en el punto de prescripción y en órganos de riesgo.

5.6 RECOGIDA DE DATOS

5.6.1 Base de datos

Un oftalmólogo perteneciente a la UTI fue el encargado de recoger la información de interés sobre el paciente, la exploración y las pruebas complementarias, en un formulario (Anexo 1) y codificarla en una base de datos creada específicamente para el registro y evaluación de datos de la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, es custodiada por la Unidad de Investigación y cumple la Ley Orgánica 15/1999.

5.6.2 Protocolo de primera visita

Las variables utilizadas para el presente trabajo son (formulario completo adjunto en el anexo II):

- Datos generales
 - Número de registro, número de historia clínica.
 - *Datos personales*: nombre y apellidos, fecha de nacimiento, sexo, dirección y teléfono.

- *Datos clínicos*: fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico, motivo del diagnóstico (revisión rutinaria o sintomatología visual), tumor recidivado y tratamiento previo.
- Exploración oftalmológica inicial
 - *Agudeza visual* del ojo afecto. La mejor agudeza visual con corrección óptica fue medida siempre por personal perteneciente a la UTI, en las dos mismas salas a 5 metros de distancia, En este estudio se utilizó la escala decimal empleando los proyectores de optotipos de TopCon, modelos CC-100P y ACP-8.
 - *Características del tumor*.
 - Localización y tamaño. Base máxima, base a 90° y altura máxima ecográfica y funduscópica, localización del borde anterior y del borde posterior, localización temporal o nasal, afectación macular y/o yuxtapapilar.
 - Forma del tumor. Nodular, champiñón o difuso.
- Pruebas complementarias de extensión al diagnóstico
 - *Extraocular*. Tomografía axial computerizada y/o resonancia magnética nuclear.
 - *Sistémica*. Ecografía o TAC hepático, perfil bioquímico analítico hepático o presencia de metástasis.
- Clasificación del melanoma
 - *Localización*. Coroides o cuerpo ciliar.
 - *Tamaño* según el COMS. Según las medidas ecográficas se clasifican como:
 - Pequeño: aquellos tumores que tenían una altura máxima menor o igual a 2,5 mm y una base máxima menor o igual a 16 mm.
 - Mediano: aquellos que tenían una altura máxima mayor de 2,5 mm y menor o igual a 10 mm y una base máxima menor o igual a 16 mm.
 - Grande. Tumores con una altura máxima mayor de 10 mm o una base máxima mayor de 16 mm.
 - *Clasificación TNM*.
- Tratamientos empleados
 - *Braquiterapia*. Fecha de implante y retirada, duración del implante, dosis en Gy en ápex, nervio óptico, fovea y cristalino, tamaño, forma y posición de la placa.
 - *Enucleación*. Fecha, con o sin radioterapia asociada, donde se realiza y causa.

Metodología

- Evolución
 - *Recidiva*. Fecha en la que se presentan signos evidenciables de crecimiento del tumor (más de 1mm en borde anterior entre dos revisiones consecutivas) después de haber sido tratado.
 - *Enucleación secundaria*. Fecha de la intervención y motivo (efectos secundarios del primer tratamiento conservador aplicado o bien recidiva después de haber sido tratado).
- Cirugía de cataratas. Fecha de la intervención si se ha realizado.

5.6.3 Protocolo de tratamiento

Los criterios de indicación de Braquiterapia Epiescleral son:

- Tamaño COMS mediano, T2-T3.
- COMS pequeños, T1 en observación con crecimiento demostrado y/o más de dos signos de actividad.
- Excepcionalmente tumores grandes o T4.

Una vez realizado el diagnóstico e indicación del tratamiento el protocolo a seguir consta de las siguientes fases:

1. Recogida por parte del oftalmólogo de los datos necesarios para la planificación posterior del tratamiento individualizado:

- Medidas ecográficas del tumor, base en sus dos diámetros principales y altura máxima; la localización y el tamaño, mediante fotografías de fondo de ojo; así como la distancia a los principales órganos de riesgo, nervio óptico y mácula.
- Resultados de resonancia magnética nuclear previa al tratamiento, para descartar una posible extensión extraocular y contrastar con las medidas ecográficas tumorales.
- Realización de un diagrama de la retina con el tamaño y la posición de la lesión.

2. El oncólogo radioterapeuta con todos los datos recopilados determina la prescripción de la dosis, el punto de prescripción y los límites de dosis en los órganos de riesgos (Anexo 4).

3. El radioterapeuta y radiofísico hospitalario realizan la dosimetría clínica mediante un sistema de planificación adaptado a la braquiterapia epiescleral, deciden el plan previo de tratamiento y emiten un pre-informe dosimétrico con los parámetros más relevantes de la planificación (Anexo 5). Los cálculos de las dosis que llegan al centro de cada estructura ocular se han basado en los datos informados de la localización de la placa, de la actividad de las semillas de I^{125} y su situación en la placa. Por eso, las dosis calculadas representan una dosis máxima potencial de radiación recibida por cada estructura. La dosis en el ápex tumoral según

la SAB debe ser de 85Gy y la Tasa de dosis 0.6-1.05 Gy/h, dosis más bajas pueden ser insuficientes y dosis más altas aumentan la morbilidad.

4. Tanto inserción como retirada de la placa debe realizarse por un cirujano experto, bajo anestesia local o general.

- Proceso de inserción. Para la colocación quirúrgica del aplicador lo primero que se realiza es una disección conjuntival perilímbica de los cuadrantes necesarios, con captura de los músculos rectos que limitan el cuadrante donde se encuentra el tumor, pudiendo exponer así el área de la esclera subyacente al mismo y localizando el tumor por transiluminación con una fuente de luz fría, la sombra del tumor nos permite delimitarlo y marcar la base de la esclera. Si hay dificultades en la localización por transiluminación puede localizarse el tumor por oftalmoscopia indirecta combinada con indentación. Previamente a la placa definitiva, lo habitual es que se suture una placa de simulación, sin carga radioactiva y transparente, para ajustar la posición con la mayor exactitud posible al tumor respetando al menos 2 mm de margen de seguridad. El siguiente paso es comprobar la adecuada colocación de la placa por transiluminación, oftalmoscopia indirecta combinada con indentación o ecografía intraoperatoria. Posteriormente, se inserta el aplicador de tratamiento, se fija la placa a la superficie escleral y se sutura la conjuntiva. Si hay músculos oculares que interfieren con el posicionamiento de la placa deben ser temporalmente apartados para no interferir con la irradiación del tumor. Tras la colocación de la placa definitiva se procede a medir la tasa de dosis en contacto alrededor de la cabeza del paciente y en 4 puntos establecidos a la altura del ojo afecto, éstos son lateral derecho, lateral izquierdo, craneal y anterior.

Para finalizar este proceso se ocluye el ojo con un parche y se colocan unas gafas plomadas, que el paciente va a llevar durante todo el tratamiento. Se vuelven a tomar las medidas que serán las de referencia para las orientaciones a los acompañantes del paciente y a las personas que se encarguen de su cuidado.

Durante el tiempo planificado, entre 5 y 7 días, que el paciente esté con la placa en el ojo, permanecerá en una habitación blindada, para evitar así la radiación al personal que está a su alrededor.

- Proceso de retirada. Cuando pasa el tiempo planificado, entre 5 y 7 días habitualmente, el paciente vuelve al quirófano donde se extrae la placa, se reinsertan los músculos en sus inserciones si se habían tocado y se sutura de nuevo la conjuntiva.

Tras la inspección visual del aplicador se vuelve a monitorizar al paciente para confirmar que todas las fuentes han sido retiradas.

Metodología

Por último se emite el informe dosimétrico definitivo con las dosis absorbidas tanto por el tumor como por las estructuras críticas oculares.

5.6.4 Protocolo seguimiento

La periodicidad de las revisiones tras el tratamiento fue durante el primer año, al mes, tres, seis y doce meses; cada seis meses, los siguientes cinco años y de forma anual, a partir del sexto año.

En las visitas sucesivas, los datos que se recogieron están registrados en un formulario (anexo III), destacamos:

- *Número de revisión, tiempo de seguimiento, fecha de revisión, nombre y apellidos, número de registro, número de historia clínica.*
- *Agudeza visual del ojo afecto.*
- *Tamaño ecográfico.* Base máxima, base a 90 grados y altura máxima.
- *Pruebas de extensión sistémica.* Ecografía hepática y/o TAC toracoabdominal, analítica sanguínea (anuales).
- Existencia o no de *recidiva*.
- Presencia de *complicaciones* relacionadas con el tratamiento.

5.6.5 Pérdidas durante el seguimiento

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

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información utilizada en el presente estudio fue codificada y grabada en la base de datos de la Unidad de Tumores Intraoculares, diseñada en Microsoft® Access® en 1992 en su primera versión y modificada por última vez en Abril de 2014. (Anexo 1)

Para el análisis descriptivo de las variables se utilizó una distribución de frecuencias, en el caso de las variables cualitativas y la media y desviación típica en el caso de las cuantitativas.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuera mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se ha realizado mediante la prueba T de Student o la prueba U de Mann Whitney, según el ajuste a normalidad.

En el análisis de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan-Meier y el método actuarial. Las comparaciones se llevaron a cabo con el test de log rank para riesgos proporcionales o el test de Breslow, en aquellos en los que no lo eran.

El efecto de cada variable sobre la supervivencia se ha analizado mediante regresiones univariantes de Cox, aquellas con resultado estadísticamente significativo a nivel de 0,05 han sido incluidas en un modelo de regresión multivariante de Cox.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0 para Windows. Aquellos valores de $p \leq 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

6.1.1 Pacientes

Entre septiembre de 1995 y junio de 2015 se diagnosticaron 665 melanomas de úvea en la UTI del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. De ellos, 286 recibieron braquiterapia epiescleral como primera opción terapéutica. Finalmente, fueron 198 los que cumplían los criterios de inclusión.

6.1.2 Pacientes excluidos

Fueron 88, por los siguientes motivos:

- Seguimiento menor a 3 meses después de la braquiterapia: 17 pacientes.
- Tratamientos con aplicadores de Rutenio (Ru^{106}): 15 pacientes.
- Agudeza Visual al inicio $\leq 0,1$: 29 pacientes.
- Tumores localizados en iris: 5 pacientes.
- Pacientes sin revisión durante 2014/15: 22 pacientes.

6.1.3 Seguimiento

El tiempo medio de seguimiento fue de 75,35 meses (IC 95%: 68,06-82,65), mediana de 69 meses (AIC: 80,50 meses).

		Estadístico	
Tiempo de seguimiento	Media	75,35	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	68,06
		Límite superior	82,65
	Media recortada al 5%	72,74	
	Mediana	69,00	
	Varianza	2706,68	
	Desviación típica	52,02	
	Mínimo	5,00	
	Máximo	212,00	
	Rango	207,00	
	Amplitud intercuartil	80,50	
	Asimetría	0,56	
	Curtosis	-0,49	

Tabla 6. Datos de tiempo de seguimiento

		N=198	%
Sexo	Hombre	92	46,50
	Mujer	106	53,50
Edad	< 50	51	25,80
	50 – 69	105	53,00
	≥70	42	21,20
Motivo del diagnóstico	Revisión rutinaria	51	26,00
	Sintomatología visual	145	74,00
Color del iris	Marrón	75	38,50
	Verde-avellana	88	45,10
	Azul-gris	32	16,40
Tamaño COMS	Pequeño	15	7,60
	Mediano	170	85,90
	Grande	13	6,60
TNM	T1	52	26,30
	T2	87	43,90
	T3	57	28,80
	T4	2	1,00
Diámetro Máximo	<10	70	35,40
	10-16	122	61,60
	>16	6	3,00
Forma tumor	Nodular	160	80,80
	Champiñón	36	18,20
	Difuso	2	1,00
Localización	Coroides	189	95,50
	CC	9	4,50
Borde anterior	CA	1	0,50
	CC	17	8,60
	Ecuador-ora	78	39,40
	Post-ecuador	102	51,50
Borde posterior	CC	1	0,50
	Ora-Ecuador	7	3,50
	Post-ecuador:	190	96,00
	• > 1 mm NO	170	85,90
• < 1 mm NO	20	10,10	
Longitud	Temporal	147	74,20
	Nasal	51	25,80
Latitud	Superior	114	57,60
	Inferior	84	42,40
Afecta polo posterior	No	114	57,60
	Sí	84	42,40
Afectación macular	No	163	82,30
	Sí	35	17,70
Recidiva del tumor	No	188	94,90
	Sí	10	5,10
Extensión extraocular	No	196	99,00
	Sí	2	1,00
Extensión sistémica	No	198	100,00

Tabla 7. Características de los pacientes y tumorales de la cohorte

Resultados

La distribución de los melanomas en función del sexo muestra un ligero predominio de las mujeres (53,50%) frente a los varones (46,50%). El 53% de los pacientes diagnosticados tenían entre 50 y 69 años y la edad media fue de 58 años. El 74% de los melanomas se diagnosticaron por la presencia de síntomas visuales. El color de iris predominante fue el verde-avellana (45,10%) seguido del marrón (38,50%). Predominaron los tumores medianos (COMS 85,90%, TNM:T2 43,90% y T3 28,80%), nodulares (80,80%) y de diámetro máximo entre 10 y 16 mm (61,60%). La principal localización del tumor fue la coroides (95,50%). Un 51,50% de las lesiones tienen su *borde anterior* en la zona post-ecuatorial, la segunda en frecuencia es la zona entre el ecuador del ojo y la ora serrata (39,40%). El *borde posterior* se localiza en la mayoría de los casos en la zona post-ecuatorial (96%) y dentro de ésta el 85,90% de los tumores están a más de un milímetro del nervio óptico. Predominan los tumores en zona temporal (74,20%) y superior (57,60%). Un 42,40% de los melanomas afectan al *polo posterior* del ojo, pero la afectación central de esta zona, *afectación macular*, está presente en un 17,70% de los casos.

En la tabla 8 se presentan las medidas tumorales:

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Mediana	Percentil 75	Percentil 25
Base máxima FO (subjética)	9,71	2,53	7,00	16,00	9,00	10,00	8,00
Base máxima ECO	11,36	2,74	4,50	20,47	11,36	13,50	9,00
Base a 90° FO (subjética)	8,62	2,59	5,50	14,00	8,00	10,00	7,00
Base a 90° ECO	10,16	2,71	2,25	18,06	10,20	12,10	8,01
Altura máxima ECO	5,59	2,45	1,20	12,11	5,20	7,40	3,53

Tabla 8. Medidas tumorales valores cuantitativos

La distribución de la dosis de radiación recibida por las diferentes estructuras oculares está descrita en la tabla 9.

La *dosis* media que llega al *ápex tumoral* fue de 88,92 Gy, con un 39,90% de casos que recibieron ≤ 85 Gy y un 35,40% entre 85 y 90 Gy. Las *dosis* medias que recibieron estructuras críticas del ojo fueron de 47,07 Gy la *fóvea* y de 36,76 Gy el *nervio óptico*. La *tasa media de dosis absorbida* fue de 80,13 cGy/h, siendo en el 49% de los casos mayor o igual a 85cGy/h. La *duración media* del implante fue de 126 horas. El *tipo de placa* utilizado fue el tipo COMS en el 72,70% de los casos y la forma fue no escotada en el 86,90%. El *tamaño* medio de la placa usada fue de 15,86 mm, siendo la más pequeña utilizada de 11 mm y la más grande de 22 mm. En *número de fuentes* radiactivas que iban insertadas en la placa fue de media 13, variando desde 4 hasta 23 fuentes.

		N=198	%
Dosis Ápex (88,92 ± 8,85)	≤ 85	79	39,90
	85,1 – 90,0	70	35,40
	> 90,0	49	24,70
Dosis Fóvea (47,07 ± 41,37)	< 40	112	56,60
	40,0 – 79,9	55	27,80
	80,0 – 149,9	26	13,10
	≥ 150,0	5	2,50
Dosis Nervio Óptico (36,76 ± 31,88)	< 30	98	49,50
	30,0 – 49,9	59	29,80
	50,0 – 74,9	28	14,10
	≥ 75	13	6,60
Dosis Centro del ojo (30,52 ± 15,54)	< 30	107	55,20
	30,0 – 49,9	63	32,50
	50,0 – 74,9	21	10,80
	≥ 75	7	1,50
Dosis Cristalino (19,10 ± 13,76)	< 12	80	40,40
	12,0 – 15,9	20	10,10
	16,0 – 23,9	44	22,20
	≥ 24,0	54	27,30
Tasa de Dosis (80,13 ± 30,68)	< 55	74	37,40
	55,0 – 69,9	12	6,10
	70,0 – 84,9	15	7,60
	≥ 85,0	97	49,00
Tipo de Placa	COMS	144	72,7
	ROPES	54	27,3
Forma placa	no escotada	172	86,90
	escotada	26	13,10

Tabla 9. Características dosimétricas de la cohorte

6.2 ANÁLISIS BIVARIADO SEGÚN AV ÚTIL

De los 198 pacientes, 94 (47%) sufrieron el evento de interés. Las características del paciente y tumorales que presentaron asociación significativa con el mismo fueron el motivo del diagnóstico, el color del iris, la clasificación TNM, la forma del tumor y la afectación del polo posterior. De los 145 pacientes tratados con BQ que presentaron síntomas visuales al diagnóstico 80 (55,2%) sufrieron pérdida de visión, de los 88 sujetos tratados e iris verde-avellana 49 (55,7%) perdieron AV útil, de los 57 ojos con tumores T3 tratados fueron 38 (64,4%) los que alcanzaron una $AV \leq 0,1$, respecto a la forma tumoral fueron 36 los pacientes con tumores en champiñón tratados y de éstos 26 (72,2%) los que perdieron AV útil, el 100% de los pacientes que recibieron BQ y presentaron recidiva tumoral sufrieron un menoscabo en la visión $\leq 0,1$ y de los 84 sujetos con tratamiento y afectación del polo posterior fueron 47 (56%) los que perdieron la AV útil.

Resultados

		N=94/198	% de casos con pérdida AV útil	p-valor
Sexo	Hombre	48/92	52,2	0,217
	Mujer	46/106	43,4	
Grupos de Edad	< 50	27/51	52,9	0,631
	50 - 69	47/105	44,8	
	≥ 70	20/42	47,6	
Motivo del diagnóstico	Revisión rutinaria	14/51	27,5	0,001
	Síntomas visuales	80/145	55,2	
Color del iris	Marrón	33/75	44,0	0,047
	Verde-avellana	49/88	55,7	
	Azul-gris	10/32	31,3	
Tamaño COMS	Pequeño	5/15	33,3	0,159
	Mediano	80/170	47,1	
	Grande	9/13	69,2	
TNM	T1	18/52	34,6	0,012
	T2	38/87	43,7	
	T3	38/57	64,4	
	T4	1/2	50,0	
Diámetro Máximo	<10	28/70	40,0	0,22
	10-16	62/122	50,8	
	>16	4/6	66,7	
Forma tumor	Nodular	67/160	41,9	0,001
	Champiñón	26/36	72,2	
Localización	Coroides	92/189	48,7	0,175
	CC	2/9	22,2	
Borde anterior	CC	7/17	41,2	0,671
	Ecuad-ora	40/78	51,3	
	Post-ecua	47/102	46,1	
Borde posterior	CC	0/1	0,0	0,257
	Ora-Ecuador	3/7	42,9	
	PostEc >1mm NO	78/170	45,9	
	PostEc <1mm NO	13/20	65,0	
Longitud	Temporal	67/147	45,6	0,364
	Nasal	27/51	52,9	
Latitud	Superior	58/114	50,9	0,264
	Inferior	36/84	42,9	
Afecta polo post	No	47/114	41,2	0,04
	Sí	47/84	56,0	
Afecta macular	No	73/163	44,8	0,102
	Sí	21/35	60,0	
Recidiva	No	53/188	45,7	0,001
	Sí	10/10	100,0	
Ext extraocular	Sí	10/10	100,0	0,499
Ext sistémica	No	94/198	47,5	---

Tabla 10. Proporción de casos con pérdida de AV útil según las características del paciente y tumorales

Las únicas características del tratamiento que mostraron asociación significativa con la pérdida de la AV útil fueron la dosis que recibió la fovea, el nervio óptico y el centro del ojo. En los tres casos existe una relación positiva entre la magnitud de la dosis y la frecuencia de pérdida de agudeza visual.

		N= 94/198	% casos con pérdida AV útil	p-valor
Dosis Ápex	≤ 85,0	38/79	48,10	0,181
	85,1 – 90,0	28/70	40,00	
	> 90,0	28/49	57,10	
Dosis Fovea	< 40	40/112	35,70	0,002
	40,0 – 79,9	34/55	61,80	
	80,0 – 149,9	16/26	61,50	
	≥ 150,0	4/5	80,00	
Dosis Nervio Óptico	< 30	33/98	33,70	<0,001
	30,0 – 49,9	31/59	52,50	
	50,0 – 74,9	19/28	67,90	
	≥ 75	11/13	84,60	
Dosis Cristalino	< 12	36/80	45,00	0,686
	12,0 – 15,9	8/20	40,00	
	16,0 – 23,9	21/44	47,70	
	≥ 24,0	29/54	53,70	
Dosis Centro del ojo	< 30	38/107	35,50	<0,001
	30,0 – 49,9	33/63	52,40	
	50,0 – 74,9	18/21	85,70	
	≥ 75	5/7	7,14	
Tasa Dosis	< 55	34/74	45,90	0,068
	55,0 – 69,9	10/12	83,30	
	70,0 – 84,9	8/15	53,30	
	≥ 85,0	42/97	43,30	

Tabla 11. Proporción de casos con pérdida de AV útil según las características dosimétricas

6.3 EVOLUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL

De los 198 pacientes que comenzaron en el estudio, 181 (91%) permanecían al año, 155 (78%) a los dos años y a los 5, fueron 89 (44%) los que siguieron cumpliendo criterios de permanencia. La AV media de los ojos tratados fue 0,66 al diagnóstico, descendió a 0,44 al año y a 0,27 a los 3 años. Los resultados más detallados se muestran en el gráfico 3 y en la tabla 12.

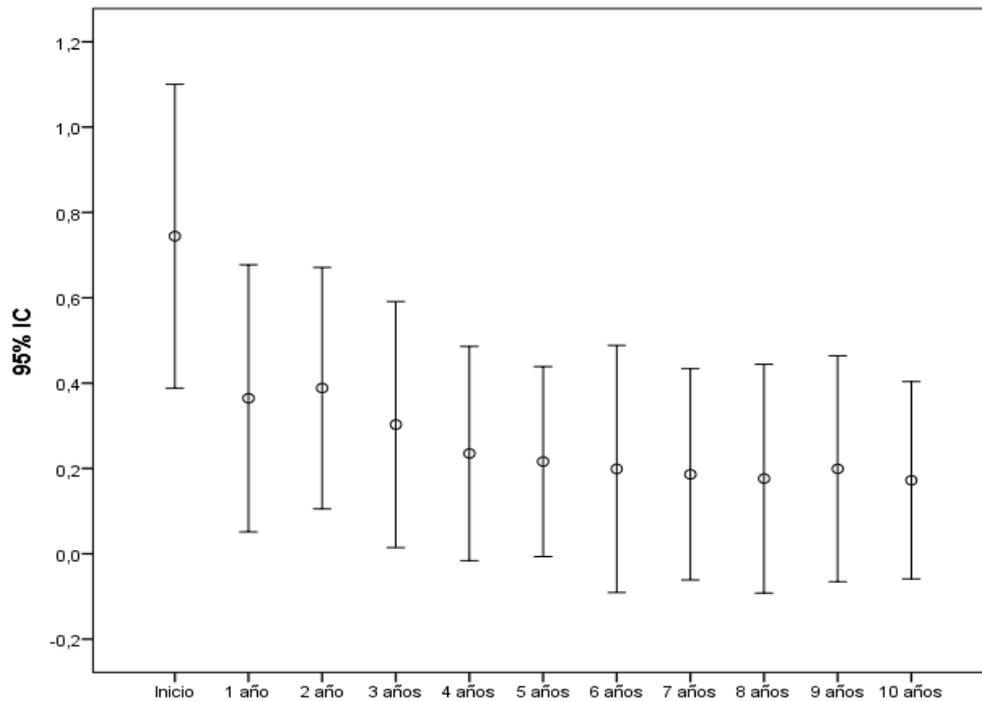


Gráfico 3. Evolución de la AV

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Agudeza Visual (Afecto)	198	0,1	2,0	0,66	0,37
AV Afecto 1 año	181	0,0	1,5	0,44	0,38
AV Afecto 2 años	155	0,0	1,5	0,35	0,37
AV Afecto 3 años	130	0,0	1,0	0,27	0,34
AV Afecto 4 años	109	0,0	1,3	0,26	0,35
AV Afecto 5 años	89	0,0	1,0	0,28	0,35
AV Afecto 6 años	76	0,0	1,0	0,24	0,34
AV Afecto 7 años	61	0,0	1,0	0,19	0,28
AV Afecto 8 años	50	0,0	1,0	0,22	0,33
AV Afecto 9 años	38	0,0	1,0	0,17	0,29
AV Afecto 10 años	31	0,0	1,0	0,23	0,33

Tabla 12. Evolución de la AV

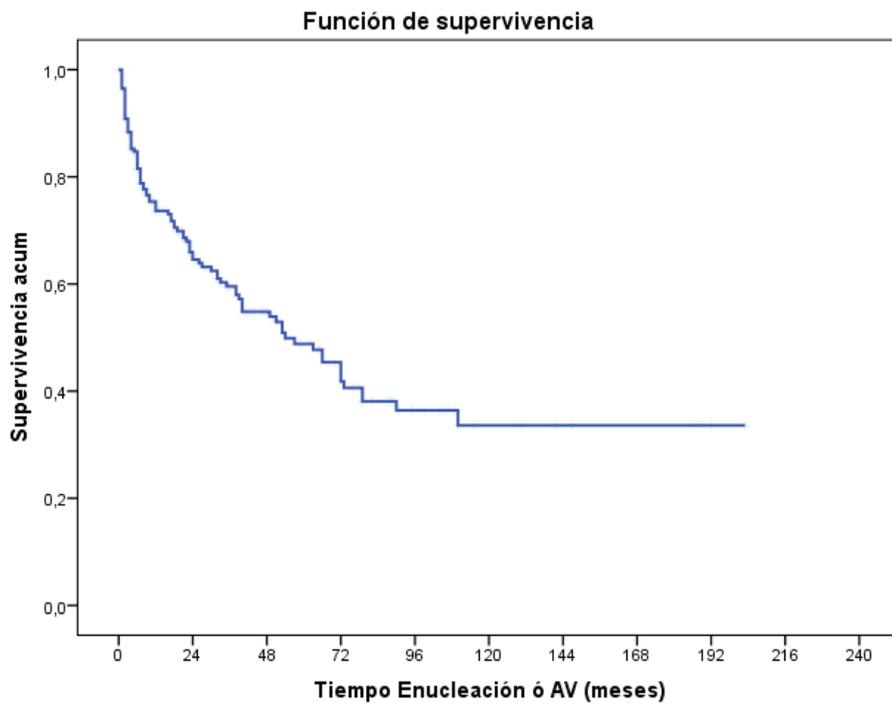
6.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: TIEMPO HASTA LA PÉRDIDA DE AV ÚTIL

6.4.1 Supervivencia global

El tiempo medio de supervivencia fue de 90,19 meses (IC 95%: 75,06-105,33). La probabilidad de conservar una agudeza visual útil al año del tratamiento fue del 66%, a los 5 años del 45% y del 33% a partir de los 10 años.

N° total	N° de eventos	Censurado	
		N°	%
198	94	104	52,50

Media		
Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
90,197	75,06	105,33



Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
N	198	129	97	78	60	45	38	27	19	14	8	7	6	4	4	4	2
%	75	66	59	54	48	45	37	36	36	33	33	33	33	33	33	33	33

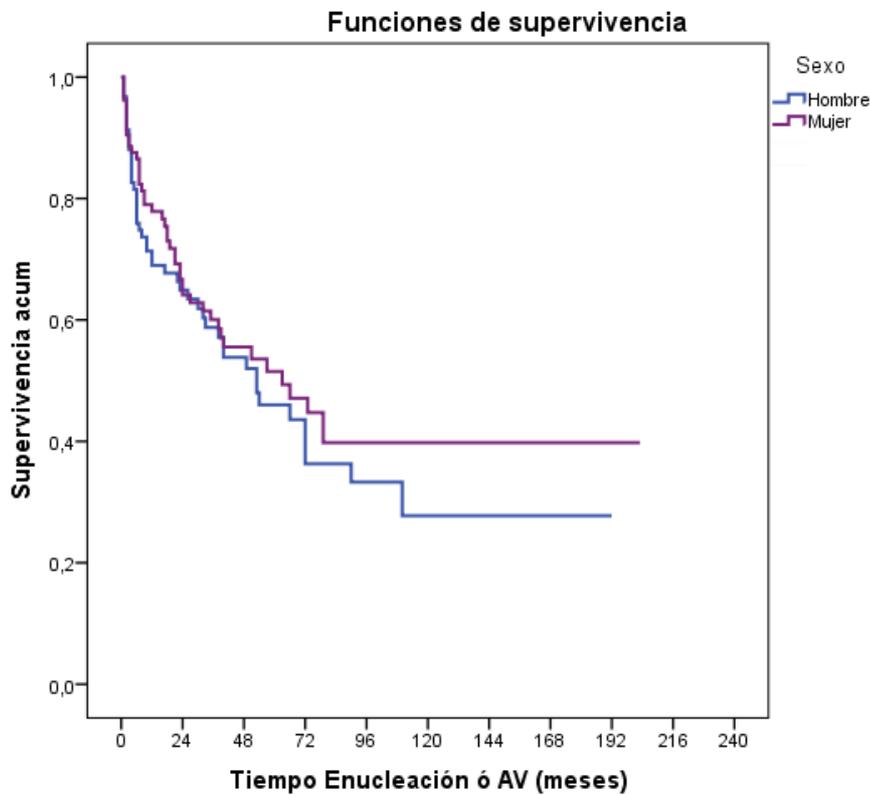
Gráfico 4: Supervivencia global

6.4.2 Supervivencia según sexo

Los hombres perdieron la agudeza visual útil en un tiempo medio de 79,19 meses y las mujeres en 98,30 meses, sin que fueran los resultados estadísticamente significativos.

Sexo	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
Hombre	92	48	44	47,80
Mujer	106	46	60	56,60
Global	198	94	104	52,50

Sexo	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Hombre	79,19	59,34	99,04
Mujer	98,30	77,44	119,17
Global	90,19	75,06	105,31



Año		0	1	2	3	4	5	10	15
Hombre	N	92	60	45	36	30	20	4	2
	%	71	64	58	53	45	43	27	27
Mujer	N	106	69	52	42	30	25	4	2
	%	79	67	60	55	51	47	39	39

Gráfico 5: Supervivencia según sexo

El porcentaje de mujeres que conservaba una AV útil fue mayor en mujeres que en hombres a lo largo de todo el estudio. A los 5 años, era del 43% y del 47%, para hombres y mujeres respectivamente; a partir de los 10 años, descendía en ambos grupos, siendo del 27% en el caso de los hombres y del 39% en el de las mujeres.

	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Sexo (Hombre vs Mujer)	0,40	1,19	0,79	1,78

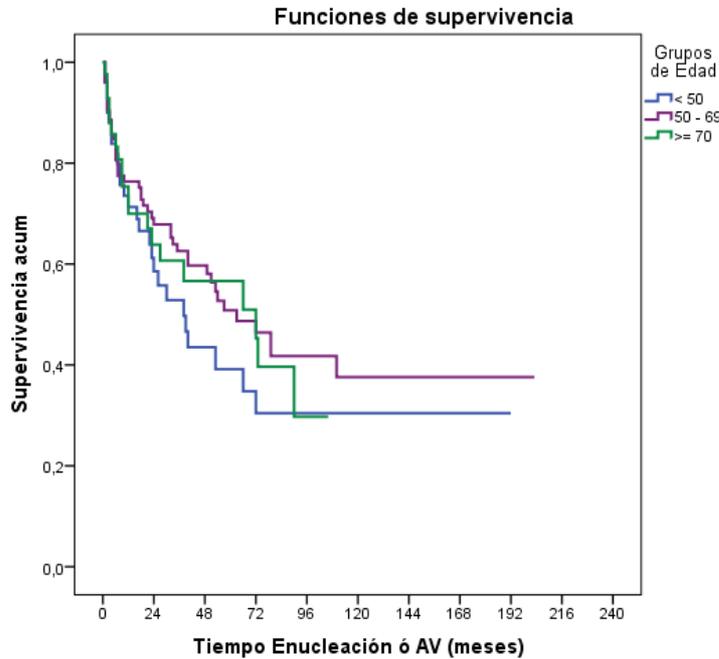
En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, nos indica que el hombre tiene un riesgo 1,19 veces mayor de perder la agudeza visual útil que la mujer, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

6.4.3 Supervivencia según edad

La media de tiempo hasta alcanzar una agudeza visual no funcional en el grupo de edades comprendidas entre 50 y 69 años fue de 97,80 meses (IC 95%: 77,11-118,49), en el de menores de 50 años de 76,10 meses (IC 95%: 49,55-102,65) y en el de 70 años o más de 57,93 meses (IC 95%: 43,65-72,22). Los resultados no fueron estadísticamente significativos (p-valor 0,63)

Grupos de Edad	N° total	N° eventos	Censurado		Grupos de Edad	Estimación	Media	
			N°	%			Intervalo de confianza 95%	
							Límite inferior	Límite superior
< 50	51	27	24	47,1	< 50	76,10	49,55	102,65
50 - 69	105	47	58	55,2	50 - 69	97,80	77,11	118,49
≥70	42	20	22	52,4	≥ 70	57,93	43,65	72,22
Global	198	94	104	52,5	Global	90,19	75,06	105,31

Gráfico 6. Supervivencia según edad



Grupo de Edad	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
<50	N	51	33	23	17	12	9	8	6	4	3	2	1
	%	73	61	53	43	39	35	30	30	30	30	30	30
50-69	N	105	68	54	46	36	25	21	15	12	11	6	3
	%	76	69	62	59	50	48	41	41	41	36	36	36
≥70	N	42	28	20	15	12	11	9	6	3			
	%	75	63	60	56	56	50	39	31	31			

Gráfico 6. Supervivencia según la edad

La probabilidad de conservar la agudeza visual útil fue más alta en el grupo de pacientes más mayores, así a los 5 años, en los menores de 50 años era del 35% frente al 48% de los de edades comprendidas entre 50 y 69 años, y al 50% de los de 70 años o más; a partir del décimo año, del 30% y del 36% respectivamente. Todos los paciente mayores de 70 años veían 0,1 o menos a partir del noveno año de tratamiento.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Edad	< 50 (Ref)	0,49	1		
	50 - 69	0,23	0,75	0,46	1,20
	≥ 70	0,54	0,83	0,46	1,48

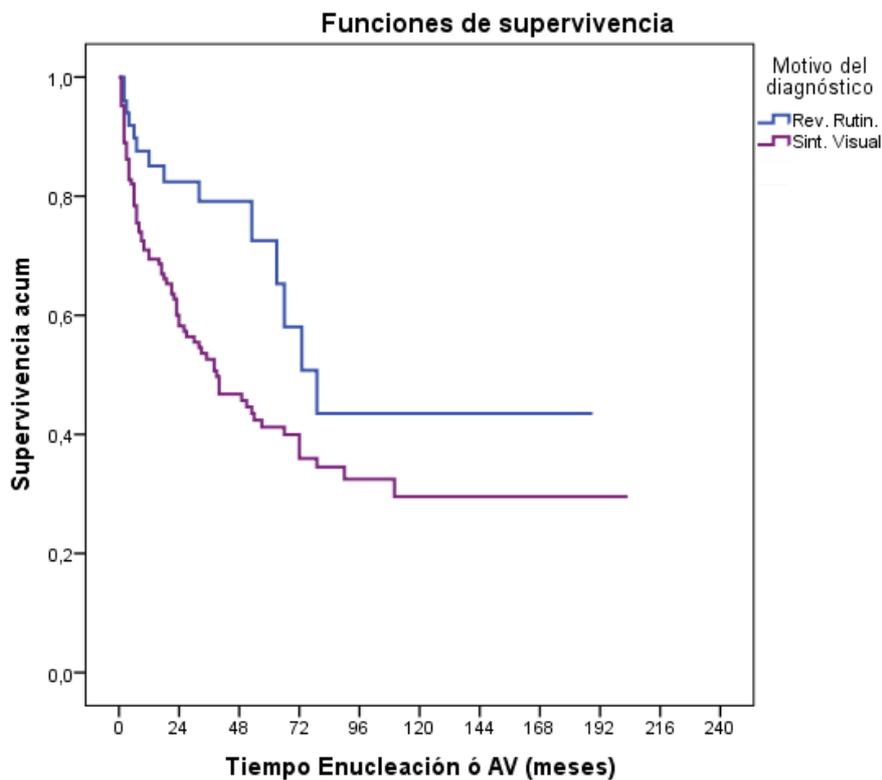
Se observó una relación inversa entre la probabilidad de conservación de la AV y la edad. La regresión de Cox univariante para los grupos de edad indicó que cuanto más edad menos riesgo de perder la agudeza visual útil. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

6.4.4 Supervivencia según el motivo de diagnóstico

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por de presentar sintomatología visual y conservaron una agudeza visual útil un tiempo medio de 80,58 meses. Los del grupo minoritario, diagnosticados en una revisión rutinaria, permanecían una media de 108,47 meses con buena agudeza visual. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p-valor 0,009).

Motivo del diagnóstico	N° total	N° eventos	Censurado	
			N°	%
Rev. Rutin.	51	14	37	72,5
Sint. Visual	145	80	65	44,8
Global	196	94	102	52,0

Motivo del diagnóstico	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Rev. Rutin.	108,47	76,29	140,65
Sint. Visual	80,58	64,21	96,94
Global	89,48	74,37	104,59



Motivo diagnóstico	Año	0	1	2	3	4	5	10	15
Rev rutinaria	N	51	35	29	22	15	11	2	1
	%	87	82	79	79	73	59	44	44
Síntomas visuales	N	145	92	66	54	45	34	6	3
	%	71	60	52	46	41	40	28	28

Gráfico 7. Supervivencia según motivo de diagnóstico

La probabilidad de mantener una agudeza visual útil a los 5 años era del 59% en los diagnosticados en una revisión rutinaria, y del 40% en los diagnosticados por síntomas visuales. A los 10 años, en ambos grupos disminuía esta probabilidad, siendo del 44% y del 28% respectivamente, manteniéndose estables estos porcentajes en los años posteriores.

	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Motivo del diagnóstico (Sint Visual vs Rev Rutin)	0,012	2,08	1,17	3,66

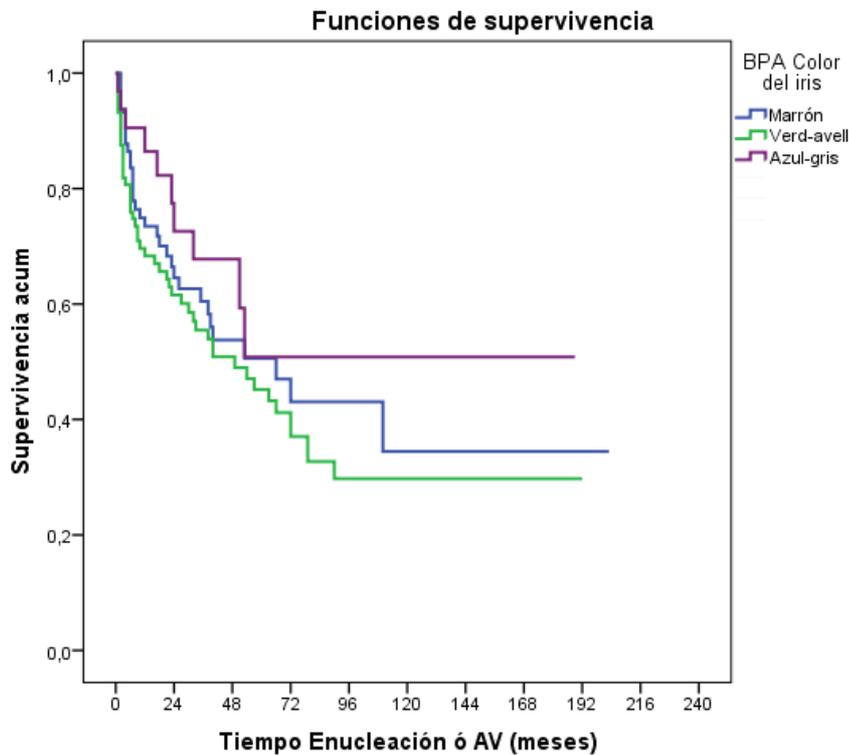
La regresión de Cox univariante para el motivo del diagnóstico indica que aquellos diagnosticados por síntomas visuales tienen 2,08 veces más riesgo de sufrir una pérdida de AV útil que los diagnosticados en una revisión rutinaria, siendo estos resultados estadísticamente significativos (p-valor 0,012).

6.4.5 Supervivencia según el color de iris

El tiempo medio de pérdida de la agudeza visual útil fue para los ojos con iris verde-avellana de 78,18 meses (IC 95%: 59,08-97,28), para los marrones de 93,45 meses (IC 95%: 66,78-120,12) y para los azules-grises el tiempo medio hasta la pérdida fue de 110,11 meses (IC 95%:71,96-148,25). Los resultados no fueron estadísticamente significativos (p-valor 0,182).

Color del iris	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
Marrón	75	33	42	56,0
Verd-avell	88	49	39	44,3
Azul-gris	32	10	22	68,8
Global	195	92	103	52,8

Color del iris	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Marrón	93,45	66,78	120,12
Verd-avell	78,18	59,08	97,28
Azul-gris	110,11	71,96	148,25
Global	90,15	74,71	105,59



Color de iris	Año	0	1	2	3	4	5	10	15
Marrón	N	75	51	35	28	22	15	3	1
	%	75	67	61	54	51	47	33	33
Verde-avellana	N	88	53	44	36	28	23	3	2
	%	69	61	55	50	45	41	29	29
Azul-gris	N	32	22	16	12	8	5	2	1
	%	89	76	66	66	49	49	49	49

Gráfico 8. Supervivencia según color de iris

La probabilidad de mantener una agudeza visual útil a los 5 años fue del 49% en los pacientes con iris azul-gris, porcentaje estable a los 10 y 15 años. En el caso de pacientes con iris verde-avellana, fue del 41% a los 5 años, con caída posteriormente hasta el 29%, valor estable a los 10 y 15 años. Y en pacientes con iris marrón este porcentaje fue del 47% a los 5 años, con disminución hasta el 33% en los análisis posteriores.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Color del iris	Marrón (Ref)	0,231	1		
	Verde-avellana	0,356	1,23	0,79	1,91
	Azul-gris	0,318	0,70	0,34	1,41

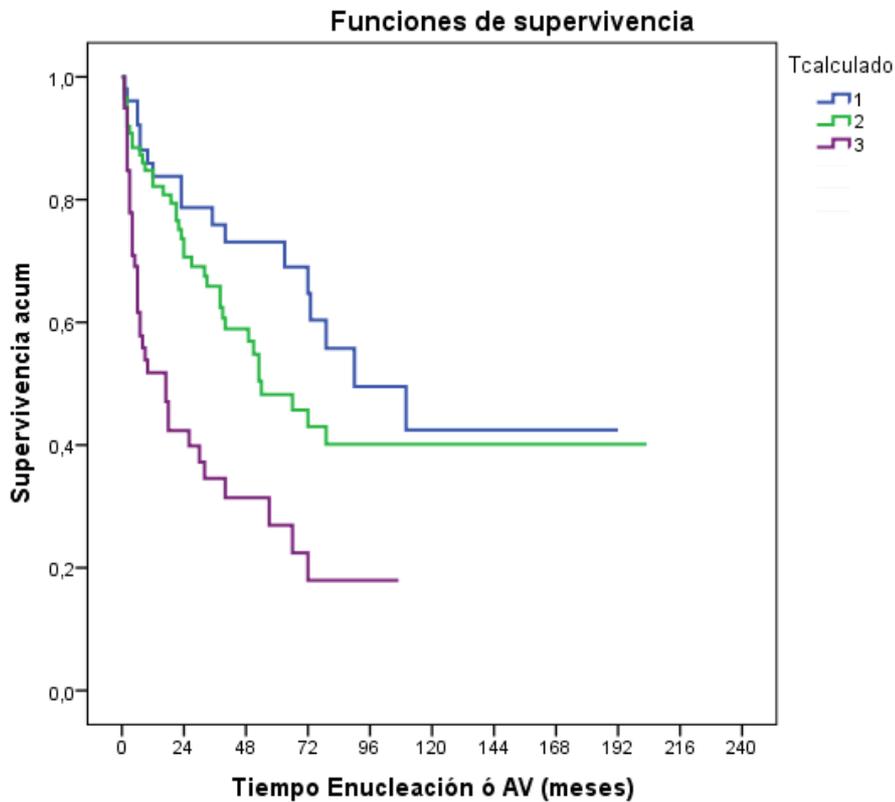
En el modelo de regresión de Cox univariante se tomó como referencia el color de iris marrón. Los pacientes que pertenecían al grupo verde-avellana presentaron un riesgo 1,23 veces superior que el grupo control de sufrir una pérdida de AV útil. En contraposición, el color de iris azul-gris presentaron un menor riesgo de pérdida de agudeza visual útil (OR 0,70). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

6.4.6 Supervivencia según la clasificación TNM

El tiempo de conservación de la agudeza visual superior a 0,1 según la clasificación TNM disminuía a medida que aumentaba el tamaño tumoral, así para el grupo T1 fue de 111,70 meses (IC 95%: 84,69-138,72), de 100,39 meses en el de los T2 y de 35,24 meses en los tumores clasificados como T3 (p-valor 0,000).

T calculado	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
1	52	18	34	65,4
2	87	38	49	56,3
3	59	38	21	35,6
Global	198	94	104	52,5

T calculado	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
1	111,70	84,69	138,72
2	100,39	78,05	122,73
3	35,24	23,543	46,95
Global	90,19	75,064	105,33



TNM	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
T1	N	52	40	31	27	22	18	16	11	7	7	4	2
	%	86	79	76	73	73	69	55	49	49	41	41	41
T2	N	87	65	49	40	31	21	17	14	11	7	4	2
	%	84	73	65	58	48	46	40	40	40	40	40	40
T3	N	59	24	17	11	7	6	5	2	1			
	%	51	42	34	30	26	22	16	16	16			

Gráfico 9. Supervivencia según tamaño TNM

La probabilidad de conservar una agudeza visual útil a los 5 años fue del 69% para los T1, del 46% para los T2 y del 22% para los T3. A los 10 y 15 años, del 41% para los T1, y del 40% para los T2. En el caso de los T3 todos alcanzaron una agudeza visual no funcional al noveno año del análisis.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
TNM	T1 (Ref)	0,000	1		
	T2	0,203	1,44	0,82	2,52
	T3	0,000	3,45	1,94	6,09

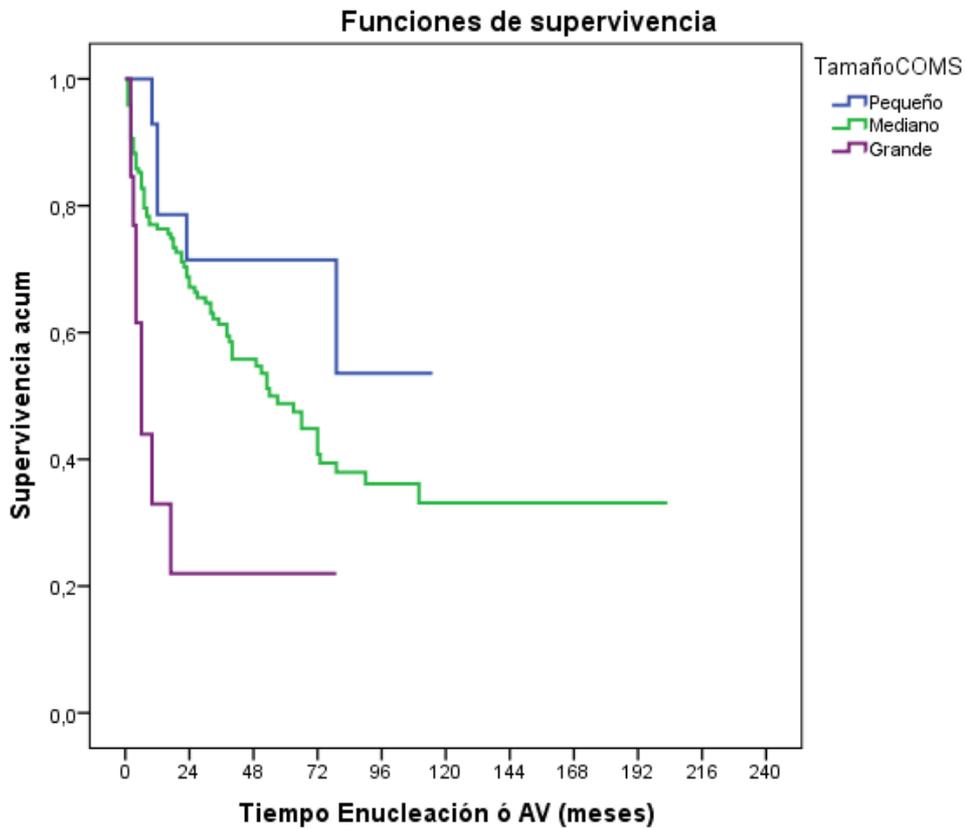
En la regresión de Cox, se tomó el grupo T1 como referencia (p-valor 0,000). Los tumores clasificados como T3 presentaron un riesgo de pérdida de agudeza visual útil 3,45 veces superior a los T1 (p-valor 0,000).

6.4.7 Supervivencia según tamaño tumoral COMS

Los resultados obtenidos según el tamaño tumoral basado en la clasificación COMS presenta diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,003) entre los diferentes tamaños. Los tumores medianos fueron los que más tardaron en perder la agudeza visual útil, 90,40 meses (IC 95%: 74,20-106,60), los pequeños en 79,78 meses (IC 95%: 55,44-104,12) y los grandes en 22,53 meses (IC 95%: 4,11-40,96).

Tamaño COMS	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
Pequeño	15	5	10	66,7
Mediano	170	80	90	52,9
Grande	13	9	4	30,8
Global	198	94	104	52,5

Tamaño COMS	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Pequeño	79,78	55,44	104,12
Mediano	90,40	74,20	106,60
Grande	22,53	4,11	40,96
Global	90,19	75,06	105,33



Tamaño COMS	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
Pequeño	N	15	13	10	8	6	5	4	3	1	1		
	%	93	72	72	72	72	72	54	54	54	54		
Mediano	N	170	113	85	69	53	39	33	24	18	13	8	4
	%	76	68	61	55	48	44	37	36	36	32	32	32
Grande	N	13	3	2	1	1	1	1					
	%	33	22	22	22	22	22	22					

Gráfico 10. Supervivencia según tamaño COMS

A los 5 años de estudio el 72% de los tumores pequeños, el 44% de los medianos y el 22% de los grandes conservaban la agudeza visual útil. El 32% de los medianos la mantuvieron a partir del décimo año, pero no pasó lo mismo con los otros dos grupos ya que ninguno de los pacientes con tumores pequeños mantuvieron la agudeza visual por encima de 0,1 a partir del noveno año y en el caso de los tumores grandes a partir del sexto año.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Tamaño COMS	Pequeño (Ref)	0,006	1		
	Mediano	0,239	0,58	0,23	1,43
	Grande	0,004	2,79	1,38	5,61

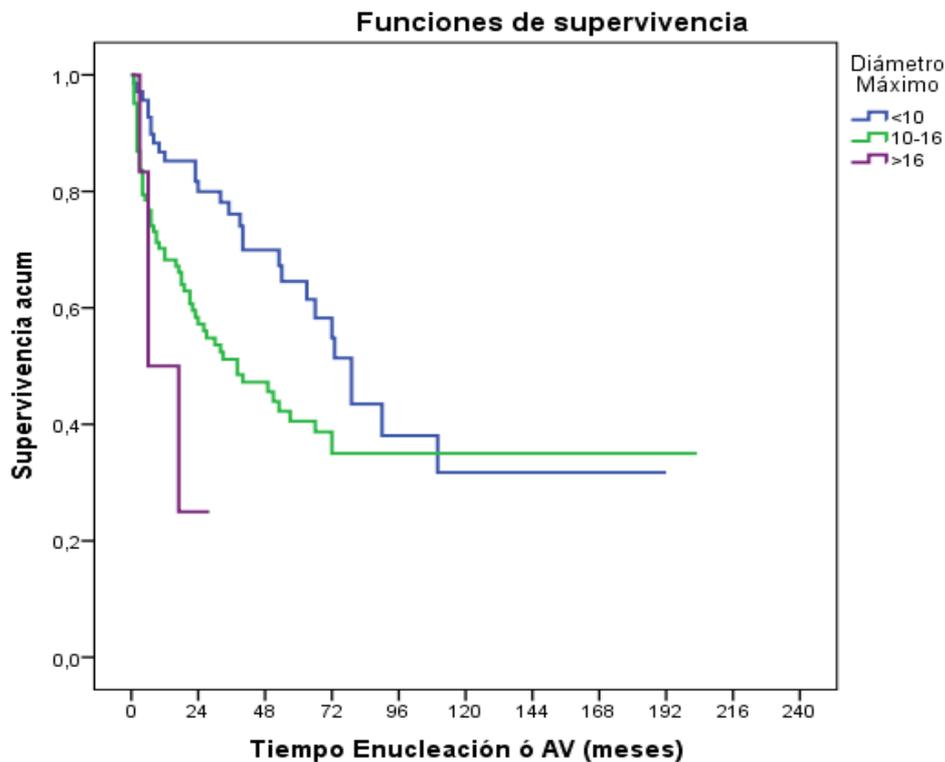
En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante se tomó como referencia el grupo de tumores pequeños (p-valor 0,006), los tumores medianos presentaron un riesgo menor de pérdida de agudeza visual (OR 0,58) que los pequeños y los tumores grandes un riesgo 2,79 veces superior de pérdida de AV útil que los pequeños (p-valor 0,004).

6.4.8 Supervivencia según diámetro máximo tumoral

Los tumores con diámetro máximo <10 mm obtuvieron una supervivencia media de la AV útil de 96,81 meses (IC 95%: 73,49), este tiempo medio disminuía a medida que aumentaba el diámetro máximo tumoral, fue de 85,38 meses para los tumores con diámetro máximo entre 10 y 16 mm y de 13,75 meses si el diámetro máximo era >16 mm. Las diferencias entre los valores obtenidos fueron estadísticamente significativas, p-valor 0,001.

Diámetro Máximo	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
<10	70	28	42	60,0
10-16	122	62	60	49,2
>16	6	4	2	33,3
Global	198	94	104	52,5

Diámetro Máximo	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<10	96,81	73,49	120,13
10-16	85,38	66,51	104,25
>16	13,75	5,73	21,76
Global	90,19	75,06	105,33



Diámetro Máx	Año	0	1	2	3	4	5	10	15
<10	N	70	56	46	38	29	21	3	2
	%	87	82	76	70	64	58	30	30
10-16	N	122	71	50	40	31	24	5	2
	%	69	58	51	46	40	38	35	35
>16	N	6	2	1					
	%	45	23	23					

Gráfico 11. Supervivencia según diámetro tumoral máximo

La probabilidad de conservar una AV útil en tumores con diámetro máximo menor de 10 mm fue del 58% a los 5 años y del 30% a partir de los 10 años. En los tumores con diámetro máximo comprendido entre 10 y 16 mm fue del 38% a los 5 años y del 35% a partir de los 10 años. En el caso de los tumores con diámetro tumoral >16 mm todos los tumores asocian una agudeza visual no funcional a partir del tercer año de tratamiento.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Diámetro máximo	<10 (Ref)	0,010	1		
	10-16	0,019	1,71	1,09	2,678
	>16	0,011	3,97	1,36	11,53

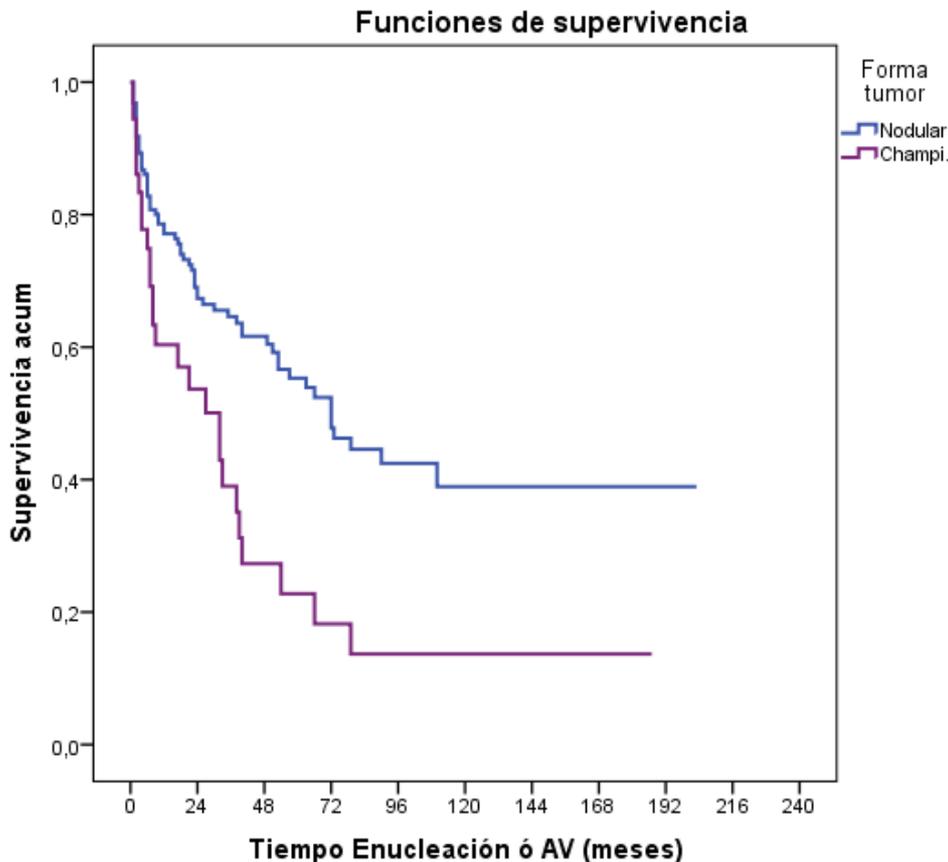
En cuanto a la regresión de Cox, se tomó el tamaño <10 mm como referencia (p-valor<0,001) y respecto a él se compararon el resto de tamaños, siendo todos ellos estadísticamente significativos. El diámetro máximo comprendido entre 10 y 16 mm presentó un OR de 1,71, lo que indica un riesgo superior de pérdida de AV útil de 1,71 veces superior que si el diámetro es <10 mm. El diámetro máximo >16 mm presentó un OR de 3,97, lo que supone un riesgo casi 4 veces superior de pérdida de AV útil que el grupo de referencia.

6.4.9 Supervivencia según la forma del tumor

Los tumores con forma nodular mantenían una agudeza visual útil durante 100,89 meses (IC 95%: 83,46-118,32) y esta supervivencia disminuía a 46,81 meses (IC 95%: 24,42-69,20) si los tumores tenían forma de champiñón, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,001).

Forma tumor	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
Nodular	160	67	93	58,1
Champi.	36	26	10	27,8
Global	196	93	103	52,6

Forma tumor	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Nodular	100,89	83,46	118,32
Champi.	46,81	24,42	69,20
Global	90,28	75,09	105,46



Forma Tumoral	Año	0	1	2	3	4	5	10	15
Nodular	N	160	108	81	67	53	40	7	3
	%	78	69	64	61	55	52	38	38
Champiñón	N	36	19	15	10	6	5	1	1
	%	59	53	38	26	22	17	12	12

Gráfico 12. Supervivencia según la forma tumoral

La probabilidad de supervivencia de la agudeza visual útil fue más elevada en pacientes con tumores nodulares que con los de forma de champiñón. A los 5 años, 52% y 17% respectivamente. A los 10 y 15 años, 38% en los primeros y 12% en los segundos.

	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Forma tumor (Champiñón vs Nodular)	0,001	2,13	1,35	3,35

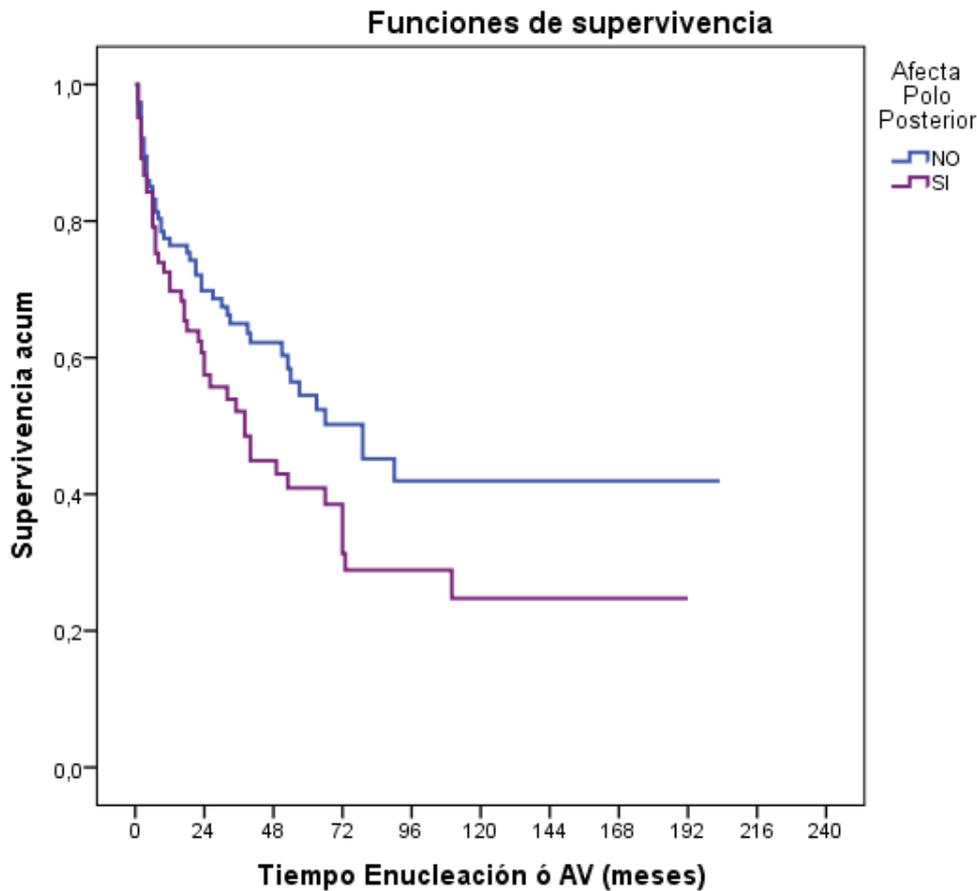
En la regresión de Cox (p-valor 0,001) se obtiene un OR de 2,13, lo que indica que los tumores con forma de champiñón tienen 2,13 veces más riesgo de asociar pérdida de AV útil que los tumores nodulares.

6.4.10 Supervivencia según afectación polo posterior

Los tumores sin afectación del polo posterior mantenían la agudeza visual útil una media de 104,01 meses (IC 95%: 83,45-124,57) y si estaba afectado el polo posterior descendía a 71,12 meses (IC 95%: 51,63-90,61), p-valor 0,047.

	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
NO	114	47	67	58,8
SI	84	47	37	44,0
Global	198	94	104	52,5

Afecta Polo Posterior	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
NO	104,01	83,45	124,57
SI	71,12	51,63	90,61
Global	90,19	75,06	105,33



Afect polo post	Año	0	1	2	3	4	5	10	15
No	N	114	77	60	49	35	27	4	2
	%	77	69	64	61	54	50	42	42
Sí	N	84	52	37	29	25	18	4	2
	%	72	60	52	45	41	38	24	24

Gráfico 13. Supervivencia según afectación del polo posterior

La probabilidad de conservar una agudeza visual útil a los 5 años del tratamiento fue del 50% para los tumores que no presentaron afectación del polo posterior y del 38% para los que sí. A partir de los 10 años en ambos casos disminuyó este valor hasta el 42% en los no afectados y hasta el 24% en los afectados.

	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Afecta Polo Posterior (SI vs NO)	0,051	1,50	0,998	2,242

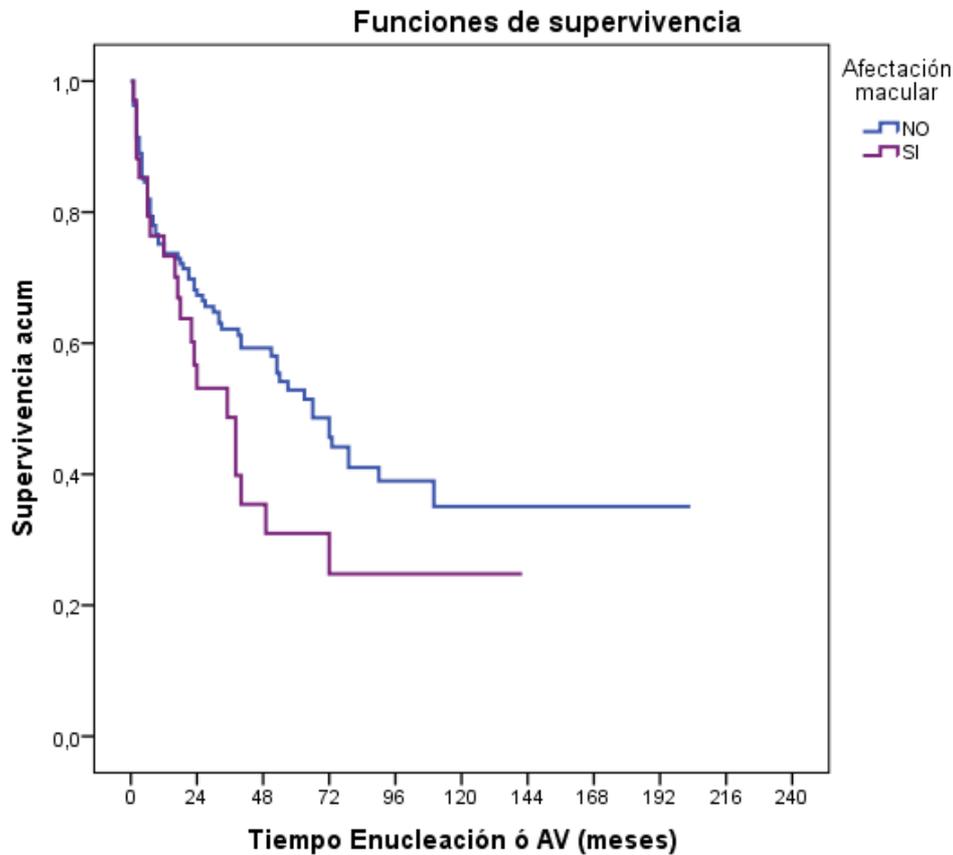
En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante se obtiene un OR 1,50, lo que nos indica que los tumores con afectación del polo posterior tienen un riesgo de asociar pérdida de AV útil 1,50 veces superior que los tumores sin afectación (p-valor 0,051).

6.4.11 Supervivencia según la afectación macular

Los tumores con afectación macular (17%) de los incluidos en el estudio, tenían un tiempo medio de conservación la AV por encima de 0,1 de 53,81 meses, frente a los 94,53 meses de las lesiones localizadas fuera de la mácula. Sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,109).

Afectación macular	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
NO	163	73	90	55,2
SI	35	21	14	40,0
Global	198	94	104	52,5

Afectación macular	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
NO	94,52	77,31	111,73
SI	53,81	33,16	74,457
Global	90,19	75,06	105,33



Afect macular	Año	0	1	2	3	4	5	10	11	15
NO	N	163	104	81	67	52	39	6	6	4
	%	75	68	61	58	52	48	34	34	34
Sí	N	35	25	16	11	8	6	2	1	
	%	76	57	49	36	31	31	25	25	

Gráfico 14. Supervivencia según la afectación macular

La probabilidad de conservar una AV útil a los 5 años fue del 48% en los pacientes que no tenían afectada la mácula y del 31% en los que sí. Estos porcentajes disminuyeron en ambos grupos a los 10 años, 34% y 25% respectivamente.

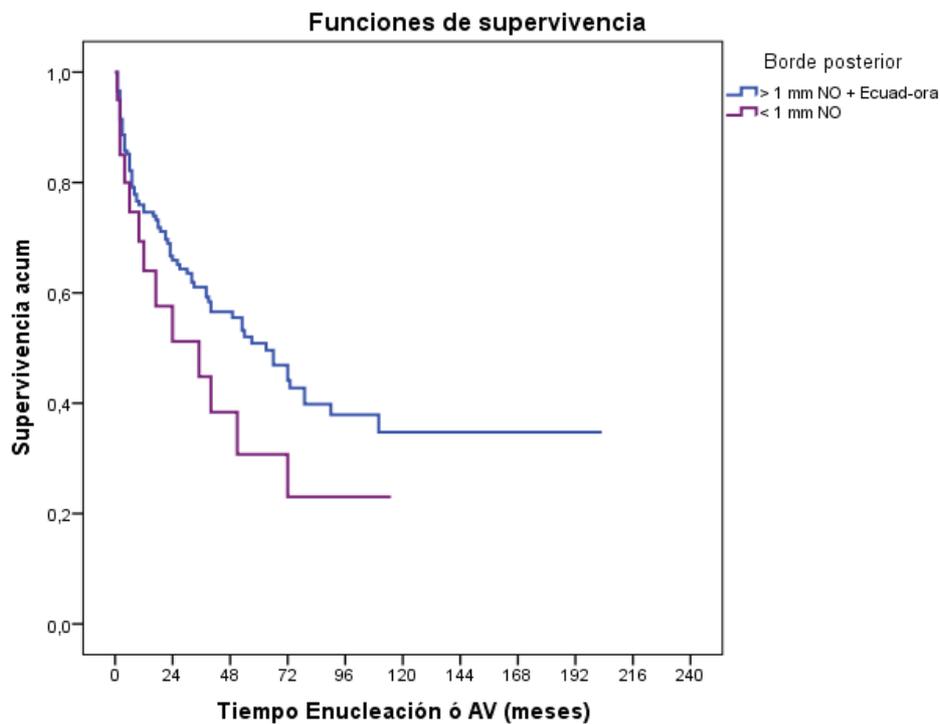
	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Afectación macular (SI vs NO)	0,115	1,48	0,90	2,40

Atendiendo al modelo de COX univariante, el OR fue de 1,48, los tumores con afectación macular presentaron un riesgo de pérdida de AV útil 1,48 veces superior que en los casos sin afectación macular, pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p-valor 0,115).

6.4.12 Supervivencia según la localización del borde posterior del tumor

El primer grupo que corresponde a los tumores con borde posterior situado a más de 1mm del nervio óptico (englobando aquí a los que tenían el borde posterior en la zona entre el ecuador del ojo y la ora serrata) tuvo una supervivencia media de la AV útil de 92,87 meses (IC 95%: 76,61-109,13). En el segundo grupo, formado por los tumores con localización del borde posterior a menos de 1mm del nervio óptico, la supervivencia media de una buena AV fue de 45,31 meses (IC 95%: 24,71-65,91). El nivel de significación de los resultados no estadísticamente significativo (p-valor 0,147).

Borde posterior	N° total	N° de eventos	Censurado		Borde posterior	Media		
			N°	%		Estimación	Intervalo de confianza 95%	
							Límite inferior	Límite superior
> 1 mm NO + Ecuad-ora	177	81	96	54,2	> 1 mm NO + Ecuad-ora	92,87	76,61	109,13
< 1 mm NO	20	13	7	35,0	< 1 mm NO	45,31	24,71	65,91
Global	197	94	103	52,3	Global	89,80	74,68	104,93



Loc borde post tumoral	Año	0	12	24	36	48	60	120	180
>1mm NO + ecuador-ora	N	177	115	87	70	55	41	8	4
	%	75	66	61	56	50	47	34	34
<1mm NO	N	20	13	9	7	5	4		
	%	69	58	45	38	30	30		

Gráfico 15. Supervivencia según localización del borde posterior tumoral

A los 5 años los tumores con borde posterior a más de 1mm del nervio óptico presentaron un 47% de probabilidad de conservar una AV útil, frente al 30% del segundo grupo. A los 10 años cayó hasta el 34% en el primer grupo, mientras que ningún paciente con borde posterior tumoral a menos de 1 mm del NO conservaba AV útil.

	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Borde Posterior (< 1 mm NO vs > 1 mm NO + Ecuad-ora)	0,155	1,53	0,852	2,749

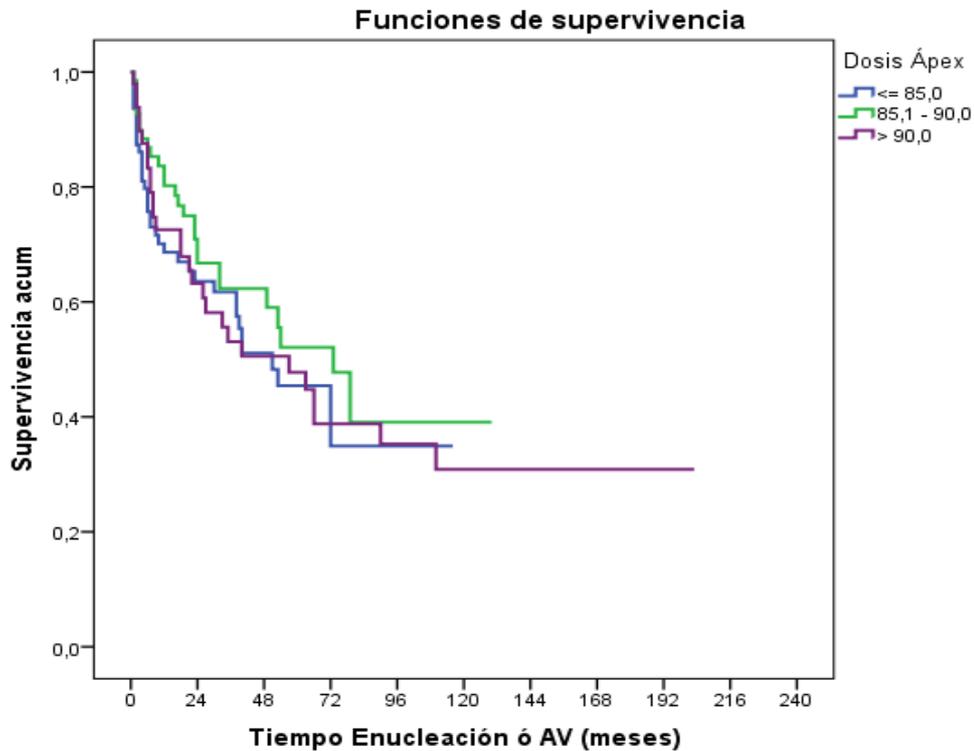
Según el modelo de Cox univariante los tumores con borde posterior a menos de 1 mm del NO presentaron un riesgo de pérdida de AV útil 1,53 superior a los de borde posterior más alejado del nervio óptico, sin ser estos resultados estadísticamente significativos.

6.4.13 Supervivencia según la dosis en el ápex tumoral

El tiempo medio de conservación de una AV útil de los ojos que recibieron una dosis menor o igual de 85 Gy fue de 58,14 meses, con una dosis entre 85,1 y 90 Gy de 71,44 y cuando la dosis fue mayor de 90 Gy conservaron la AV útil una media de 85,41 meses (p-valor 0,52).

Dosis Ápex	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
≤ 85,0	79	38	41	51,9
85,1 – 90,0	70	28	42	60,0
> 90,0	49	28	21	42,9
Global	198	94	104	52,5

Dosis Ápex	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
≤ 85,0	58,14	45,94	70,33
85,1 – 90,0	71,44	56,30	86,59
> 90,0	85,41	59,32	111,50
Global	90,19	75,06	105,33



Dosis ápex tumoral	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
≤ 85,0	N	79	47	37	30	21	14	13	7	4	3		
	%	69,1	62,8	61	50,1	44,7	44,7	33	33	33	33		
85,1 – 90,0	N	70	49	34	27	19	14	12	8	5	3	1	
	%	83,1	70,2	61,5	61,5	51,3	51,3	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	
> 90,0	N	49	33	26	21	20	17	13	12	10	8	7	4
	%	72,6	63,4	53,5	50,9	48,2	39,5	39,5	36,0	36,0	31,5	31,5	31,5

Gráfico 16. Supervivencia según la dosis en el ápex tumoral

Los casos incluidos en el primer grupo, dosis recibida en ápex tumoral menor o igual a 85 Gy, tuvieron una probabilidad del 33% de mantener una buena AV hasta el noveno año tras el tratamiento, después de esa fecha la agudeza visual en todos los casos era de 0,1 o inferior. Cuando la dosis recibida en el ápex estuvo entre 85,1 y 90 Gy las probabilidades de conservación de la agudeza visual útil fue del 51% a los 5 años y del 38% a los 10 años del tratamiento. Respecto al tercer grupo, con dosis en ápex mayor a 90 Gy, la probabilidad que fue del 39,5 % a los 5 años, bajó al 31,5% al noveno año y se mantuvo en este porcentaje hasta los 15 años del análisis.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Dosis Ápex	≤ 85,0 (Ref)	0,53	1		
	85,1 – 90,0	0,28	0,76	0,47	1,25
	> 90,0	0,87	0,96	0,59	1,57

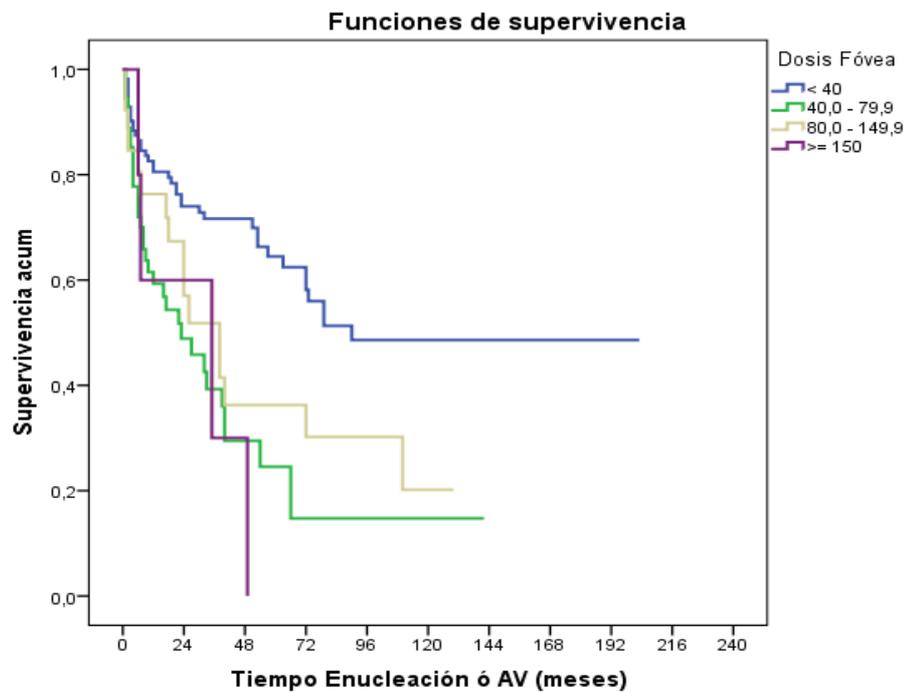
Para el análisis con el modelo univariante de Cox se utilizó como valor comparativo la dosis en el ápex menor o igual a 85 Gy, los tumores que recibieron en el ápex mayor cantidad de dosis tuvieron una menor probabilidad de pérdida de AV que los del grupo control, los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos.

6.4.14 Supervivencia según dosis en la fóvea

Si la dosis que recibió la fóvea fue <40 Gy la pérdida de AV útil se produjo en 117,6 meses de media, si fue entre 40,0 y 79,9 Gy en una media de 41,01 meses y en 53,81 meses en los casos en que la dosis fue superior a 80 Gy. Estos resultados fueron estadísticamente significativos (p-valor 0,000).

Dosis Fóvea	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
< 40	112	40	72	64,3
40,0 – 79,9	55	34	21	38,2
80,0 – 149,9	26	16	10	38,5
≥150,0	5	4	1	20,0
Global	198	94	104	52,5

Dosis Fóvea	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 40	117,64	97,51	137,77
40,0 – 79,9	41,01	25,22	56,81
80,0 – 149,9	53,81	32,78	74,85
≥ 150,0	27,80	8,95	46,64
Global	90,19	75,06	105,33



Dosis en fóvea	Año	0	1	2	3	4	5	10	11	15	16
<40	N	112	81	65	55	43	33	6	6	4	2
	%	82	74	71	71	64	62	48	48	48	48
40,0-79,9	N	55	28	17	12	9	5	1	1		
	%	61	49	40	30	26	16	16	16		
80,0-149,9	N	26	17	13	10	7	7	1			
	%	76	66	51	36	36	36	17			
≥150	N	5	3	2	1	1					
	%	60	60	30	30	0,00					

Gráfico 17. Supervivencia según la dosis en la fóvea

El grupo con dosis en fóvea <40 Gy a los 5 años tenía un 62% de probabilidad de mantener una AV útil y del 48% a partir de los 10 años de tratamiento. Las probabilidades del grupo con dosis entre 40,0 y 79,9 Gy en la fóvea de mantener una buena agudeza visual fueron más bajas desde el principio, 16% a los 5 y 10 años, a partir del año 11 del tratamiento, todos los pacientes tenían una visión por igual o menor a 0,1. Si la dosis en fóvea estaba entre 80 y 149,9 Gy la probabilidad a los 5 años era del 36% y a los 10 años del 17%, pero a partir de los 10 años pierden la AV útil el 100% de los casos. Cuando la dosis recibida en fóvea es mayor o igual a 150 Gy la supervivencia de la agudeza visual útil es muy baja, del 30% de los casos a los 4 años del tratamiento, y ningún caso llegó al quinto año postratamiento con agudeza visual útil.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Dosis Fóvea	< 40	0,000	1		
	40,0 – 79,9	0,000	2,78	1,741	4,424
	80,0 – 149,9	0,021	1,98	1,108	3,539
	≥150,0	0,020	3,44	1,219	9,702

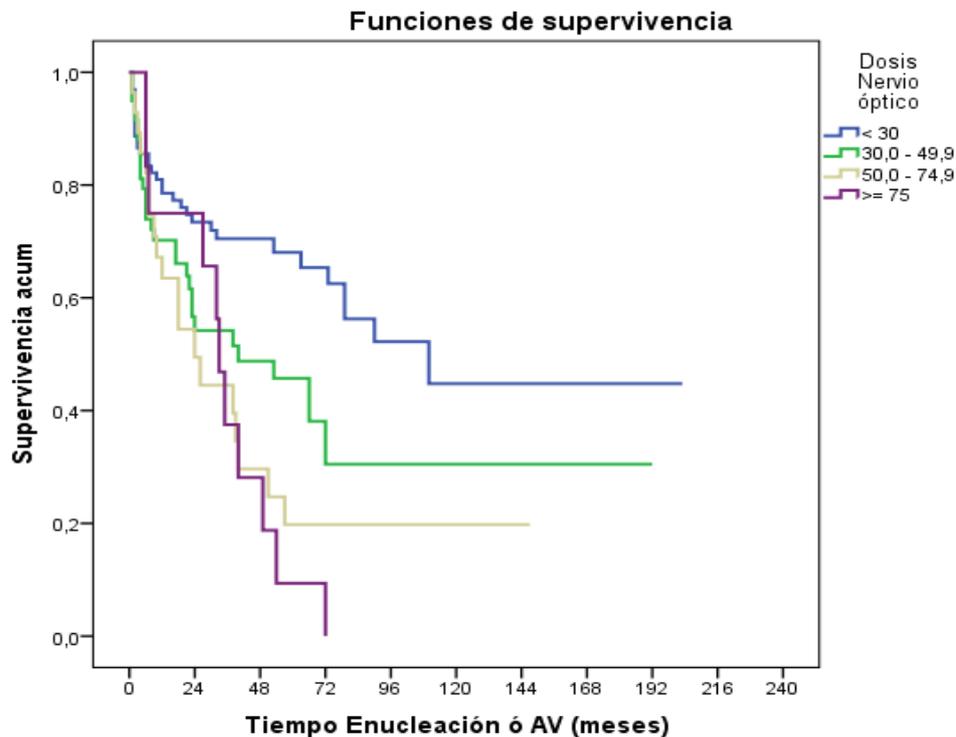
Si la dosis en la fóvea estaba entre los 40 y los 79,9 Gy el ojo tratado tendría 2,78 veces más probabilidades de perder la agudeza visual útil que si la dosis recibida era menor a 40Gy, cuando la dosis estuvo entre 80 y 149,9 Gy las probabilidades se multiplicaron por dos respecto al grupo que se comparó, y cuando la dosis fue superior a 150 Gy en fóvea, el riesgo de pérdida fue 3,44 veces superior al primer grupo. Los resultados fueron estadísticamente significativos para todos los grupos comparados.

6.4.15 Supervivencia según dosis en el nervio óptico

Cuando la dosis recibida por el nervio óptico fue menor de 30 Gy el tiempo medio de conservación de AV útil fue de 115,61 meses, si la dosis estaba entre 30 y 49,9 Gy de 77,40 meses, si estaba entre 50 y 74,9 Gy de 46,56 meses, y para dosis mayores de 75 Gy de 33,64 meses (p-valor 0,001).

Dosis NÓptico	N° total	N° eventos	Censurado	
			N°	%
< 30	98	33	65	66,3
30,0 – 49,9	59	31	28	47,5
50,0 – 74,9	28	19	9	32,1
≥75	13	11	2	15,4
Global	198	94	104	52,5

Dosis NÓptico	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 30	115,61	91,44	139,77
30,0 – 49,9	77,40	52,72	102,09
50,0 – 74,9	46,56	24,93	68,20
≥75	33,64	21,60	45,69
Global	90,19	75,06	105,33



Dosis en NO	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15
< 30	N	98	67	55	45	35	26	23	16	12	8	4	4	3	3
	%	80,3	72,8	69,9	69,9	67,7	65,0	55,7	51,9	51,9	43,9	43,9	43,9	43,9	43,9
30,0 – 49,9	N	59	36	23	20	16	14	10	7	4	4	3	2	2	1
	%	69,6	56,8	54,2	48,5	45,4	38,4	30,3	30,3	30,3	30,3	30,3	30,3	30,3	30,3
50,0 – 74,9	N	28	18	11	9	6	4	4	4	3	2	1	1	1	
	%	67,3	54,7	44,7	29,8	19,9	19,9	19,9	19,9	19,9	19,9	19,9	19,9	19,9	
≥75	N	13	8	8	4	3	1	1							
	%	75,0	75,0	37,5	28,1	9,4	9,4	0,0							

Gráfico 18. Supervivencia según la dosis en el nervio óptico

En los casos incluidos en el primer grupo, por recibir una dosis en el nervio óptico menor a 30 Gy, la probabilidad de mantener una buena agudeza visual fue disminuyendo paulatinamente desde el primer año de tratamiento donde era del 72,8% hasta el noveno año, del 43,9%. En el grupo siguiente, dosis en nervio óptico entre 30 y 49,9 Gy, la probabilidad de buena agudeza visual fue del 69,6% al año de tratamiento, del 38,4% a los 5 años y se estabilizó en el 30,3% a partir del sexto año. Los ojos con dosis en nervio óptico entre 50 y 74,9 Gy, que el primer año tuvieron una probabilidad de buena agudeza visual del 54,7%, sufrían un menoscabo en esta probabilidad que se estabilizaba en el 19,9% a partir del cuarto año. Cuando la dosis recibida en el NO era mayor o igual a 75 Gy la probabilidad de buena agudeza visual que era del 75% al año del tratamiento descendió hasta el 9,4% en 5 años, a partir de esa fecha todos los ojos pertenecientes a ese grupo tenían una agudeza visual igual o menor a 0,1.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Dosis Nervio Óptico	< 30 (Ref)	0,002	1		
	30,0 – 49,9	0,020	1,79	1,09	2,93
	50,0 – 74,9	0,002	2,39	1,36	4,22
	≥ 75,0	0,002	2,92	1,47	5,82

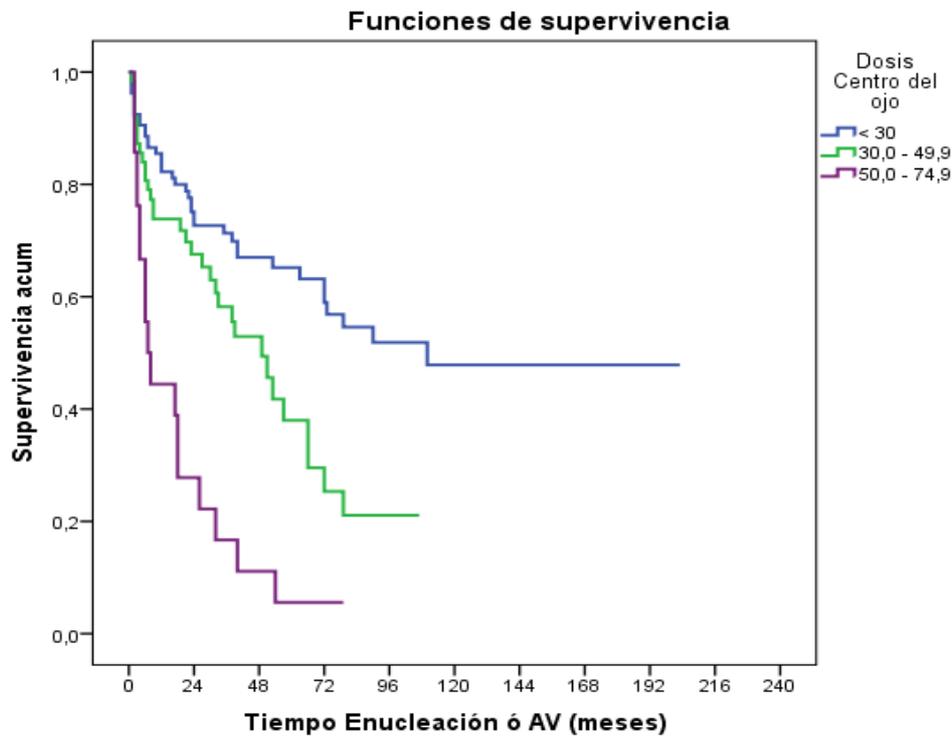
Si el nervio óptico recibió una dosis entre 30,0 y 49,9 Gy ese ojo tuvo 1,79 veces más posibilidades de perder la AV útil que si la dosis fue menor a 30 Gy, cuando la dosis era entre 50,0 y 74,9 Gy las probabilidad de pérdida de AV fueron 2,39 superior y si la dosis recibida fue igual o mayor a 75 Gy aumentaba la probabilidad de pérdida hasta 2,92 veces respecto al grupo de referencia. Todos estos datos fueron estadísticamente significativos.

6.4.16 Supervivencia según dosis en el centro del ojo

Cuando la dosis recibida en el centro del ojo fue menor de 30 Gy el tiempo medio de conservación de una AV útil fue de 117,75 meses, para dosis entre 30.0 y 49.9 Gy de 49,78 meses y de 18,23 meses en aquellos casos en que la dosis fue mayor de 50 Gy, siendo los resultados estadísticamente significativos (p-valor: 0,000).

Dosis Centro del ojo	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	%
< 30	107	38	69	64,5
30,0 – 49,9	63	33	30	47,6
50,0 – 74,9	21	18	3	14,3
Global	191	89	102	53,4

Dosis Centro del ojo	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 30	117,75	97,17	138,32
30,0 – 49,9	49,78	38,64	60,91
50,0 – 74,9	18,23	8,89	27,56
Global	91,77	76,37	107,17



Dosis Centro ojo	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
< 30	N	107	79	61	52	41	33	30	23	18	14	8	4
	%	85	75	71	66	65	63	54	51	51	47	47	47
30,0-49,9	N	63	40	30	22	16	10	7	4	1			
	%	73	67	58	52	38	30	21	21	21			
50,0-74,9	N	21	8	5	3	2	1	1					
	%	45	28	17	11	6	6	6					

Gráfico 19. Supervivencia según la dosis recibida en el Centro del Ojo

Cuanto la dosis recibida en el centro del ojo era menor de 30 Gy, la probabilidad de mantener una AV útil a los 5 años fue del 63% y bajó al 47% el noveno año tras tratamiento para permanecer estable en este porcentaje en el tiempo. Dosis más altas en el centro del ojo supusieron una reducción en el tiempo de conservación de AV útil, así para el grupo de dosis entre 30 y 49,9 Gy fue del 30% a los 5 años, y del 6% si la dosis era mayor de 50 Gy. Antes de los 10 años de tratamiento todos los ojos que habían recibido dosis superiores a 30 Gy en el centro perdieron la AV útil.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Dosis Centro del ojo	< 30 (Ref)	0,000	1		
	30,0 – 49,9	0,007	1,92	1,193	3,078
	50,0 – 74,9	0,000	4,85	2,722	8,633

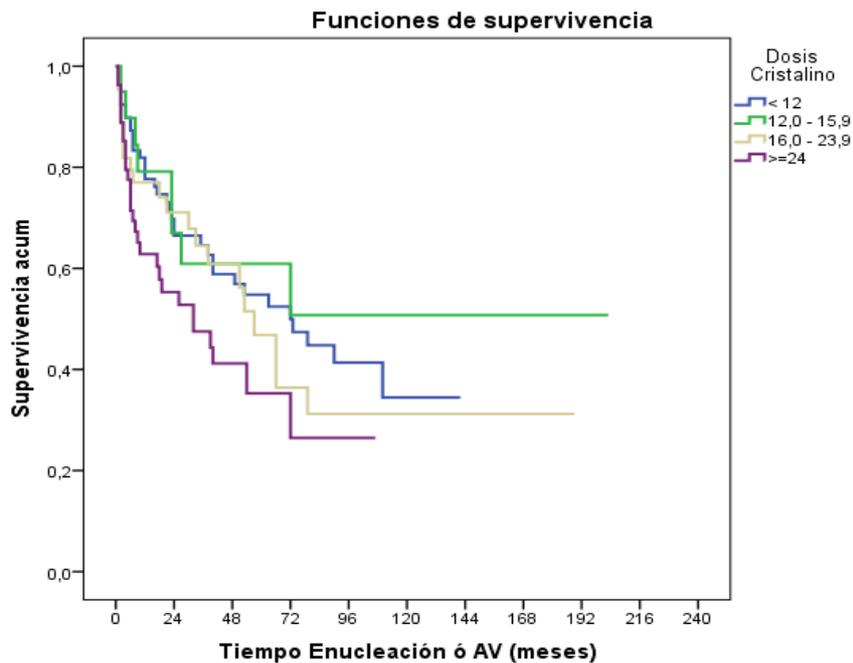
Según el modelo univariante de Cox, un ojo que recibió en su centro dosis de radiación comprendida entre 30 y 49,9 Gy tuvo 1,92 veces más de probabilidad de perder la AV útil, y 4,85 veces más si la dosis era mayor a 50 Gy, respecto a dosis menores a 30 Gy. Datos estadísticamente significativos en los dos casos.

6.4.17 Supervivencia según la dosis en cristalino

Cuando la dosis que llegó al cristalino fue <12 Gy la pérdida de AV útil se produjo en 75,45 meses de media, para dosis entre 12,0 y 15,9 Gy en 115,98 meses, en 82,81 meses si la dosis estaba entre 16,0 y 23,9 Gy y en 45,77 meses cuando la dosis fue igual o mayor de 24 Gy (p-valor 0,130).

Dosis Cristalino	N° total	N° eventos	Censurado	
			N°	%
< 12	80	36	44	55,0
12,0 – 15,9	20	8	12	60,0
16,0 – 23,9	44	21	23	52,3
≥24,0	54	29	25	46,3
Global	198	94	104	52,5

Dosis Cristalino	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 12	75,45	60,789	90,126
12,0 – 15,9	115,98	71,085	160,874
16,0 – 23,9	82,81	54,592	111,045
≥24,0	45,77	32,092	59,457
Global	90,19	75,064	105,331



Dosis cristalino	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	15
< 12	N	80	58	42	34	30	24	21	16	11	7	2	1	
	%	81,6	69,5	64,2	58,5	54,3	51,9	44,1	41,0	41,0	32,8	32,8	32,8	
12,0-15,9	N	20	15	11	10	7	6	6	4	4	4	3	3	2
	%	79,5	68,1	61,9	61,9	61,9	61,9	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7
16,0 – 23,9	N	44	28	22	19	15	10	7	6	3	3	3	3	2
	%	75,6	69,8	63,3	59,7	46,9	37,0	31,7	31,7	31,7	31,7	31,7	31,7	31,7
≥24,0	N	54	28	22	15	8	5	4	1	1				
	%	62,4	55,3	47,0	39,5	33,9	33,9	22,6	22,6	22,6				

Gráfico 20. Supervivencia según la dosis en el cristalino

En los casos que recibieron dosis en el cristalino <12 Gy la probabilidad de mantener una buena agudeza visual fue del 81,6% al año de tratamiento, del 51,9% a los 5 años y del 32,8% a los 15 años. En el grupo siguiente, dosis comprendidas entre 12 y 15,9 Gy, la probabilidad de buena agudeza visual que era del 61,9% al quinto año del tratamiento descendió hasta el 50,7% a partir del sexto año y permaneció estable en este porcentaje hasta el décimo quinto año. Los ojos que recibieron dosis en cristalino entre 16 y 23,9 Gy que el primer año tras tratamiento tuvieron una probabilidad de conservar la agudeza visual útil del 75,6% sufrieron un menoscabo en este porcentaje siendo del 37% al quinto año del tratamiento y del 31,7% a partir del sexto año. Cuando la dosis recibida en el cristalino fue mayor o igual a 24 Gy la probabilidad de buena agudeza visual que fue del 62,4% al año del tratamiento disminuyó hasta el 33,9% al quinto año.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Dosis Cristalino	< 12 (Ref)	0,137	1		
	12,0 – 15,9	0,629	0,83	0,38	1,78
	16,0 – 23,9	0,021	0,68	0,68	2,01
	≥24,0	0,038	1,03	1,03	2,77

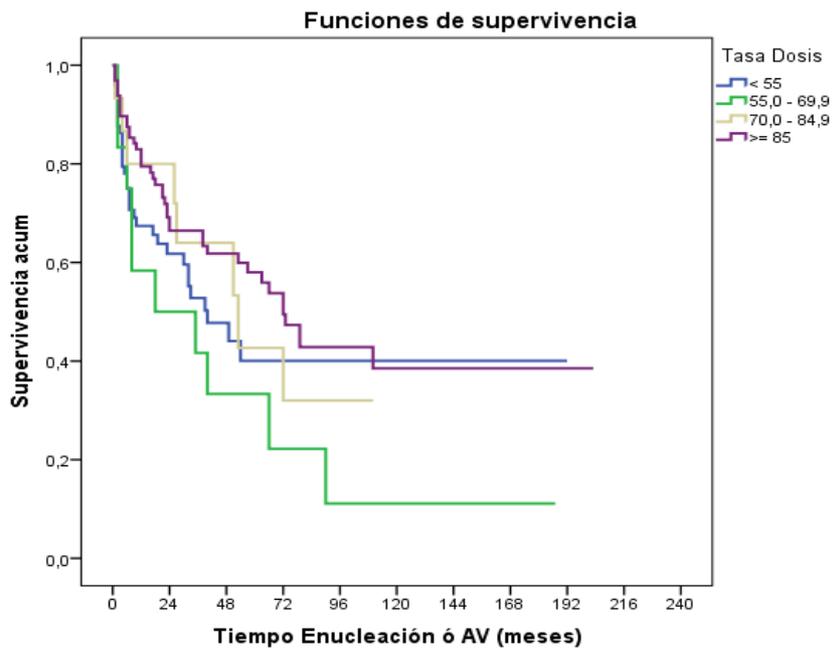
Según el modelo univariante de Cox y tomando como referencia la dosis en cristalino <12 Gy, si la dosis estaba entre 12 y 23,9 Gy el riesgo de pérdida de AV disminuía respecto al grupo control, mientras que si la dosis era igual o superior a 24 Gy aumentaba muy discretamente, no siendo estadísticamente significativa la variable global.

6.4.18 Supervivencia según la tasa de dosis

Cuando la tasa de dosis fue <55 Gy/h el tiempo medio de conservación de AV útil fue de 88,23 meses de media, si la tasa de dosis estaba comprendida entre 55 y 69,9 Gy/h de 48,02 meses, si estaba entre 70 y 84,9 Gy/h de 58,94 meses y cuando el valor de la tasa de dosis superaba los 85 Gy/h el tiempo medio de supervivencia de buena AV fue de 101,64 meses (p-valor 0,129).

Tasa Dosis	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
< 55	74	34	40	54,1%
55,0 – 69,9	12	10	2	16,7%
70,0 – 84,9	15	8	7	46,7%
≥85,0	97	42	55	56,7%
Global	198	94	104	52,5%

Tasa Dosis	Media		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 55	88,233	63,578	112,888
55,0 – 69,9	48,028	14,347	81,709
70,0 – 84,9	58,947	36,320	81,573
≥85,0	101,648	80,553	122,742
Global	90,197	75,064	105,331



Tasa Dosis	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
< 55	N	74	40	30	22	13	9	7	5	1	1	1	1
	%	66,4	61,0	52,3	46,6	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8
55,0 – 69,9	N	12	7	6	5	4	3	2	2	1	1	1	1
	%	58,3	50,0	41,7	33,3	33,3	22,2	22,2	11,1	11,1	11,1	11,1	11,1
70,0 – 84,9	N	15	11	10	7	6	4	4	3	2	2		
	%	79,3	79,3	62,6	62,6	41,7	41,7	31,3	31,3	31,3	31,3		
≥85,0	N	97	71	51	44	37	29	25	17	15	10	6	2
	%	82,6	68,9	66,1	61,4	57,8	53,6	42,2	42,2	42,2	37,3	37,3	37,3

Gráfico 21. Supervivencia según la tasa de dosis

Cuando la tasa de dosis fue menor a 55 Gy/h la supervivencia de la agudeza visual útil era del 61% al año del tratamiento, hasta el cuarto año descendió hasta el 38,8% y se mantuvo estable en este porcentaje hasta el final del estudio. En el grupo con tasa de dosis entre 55 y 69,9 Gy/h el tiempo medio hasta la pérdida de buena AV fue del 50% al año de tratamiento, con una reducción paulatina de este porcentaje, a partir del séptimo año fue del 11,1%. Para los ojos con tasa de dosis entre 70 y 84,9 Gy/h la supervivencia de la buena funcionalidad visual fue del 79,3% al año de tratamiento, con descenso posterior hasta el 31,3% a partir del sexto año hasta el noveno, porque después todos los casos con esta tasa de dosis no conservaban la AV útil. Cuando la tasa de dosis fue igual o superior a 85 Gy/h la supervivencia de la AV útil al año fue de 68,9%, con descenso en los años siguientes, siendo el porcentaje del 53,6% a los 5 años y del 37,3% a partir del noveno año.

		p-valor	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Tasa de Dosis	< 55 (Ref)	0,140	1		
	55,0 – 69,9	0,286	1,47	0,72	2,98
	70,0 – 84,9	0,667	0,84	0,39	1,83
	≥85,0	0,119	0,70	0,44	1,10

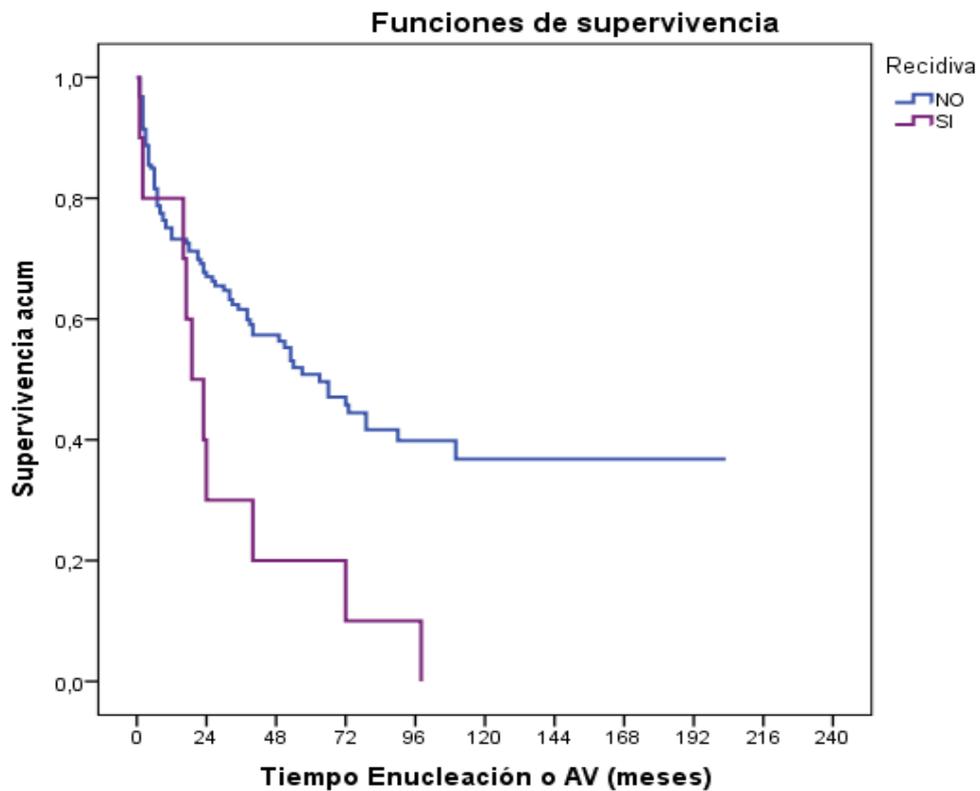
Según el modelo univariante de Cox si la tasa de dosis estaba entre 55 y 69,9 Gy/h tenía un riesgo de pérdida de AV útil 1,47 veces superior a si la tasa de dosis era menor a 55 Gy/h. Mientras que tasas de dosis superiores a 70 Gy/h tenían un riesgo menor de pérdida de buena AV inferior a tasas menores a 55 Gy/h, estos datos no fueron estadísticamente significativos.

6.4.19 Supervivencia según presencia de recidiva tumoral

Los tumores que no sufrieron una recidiva a lo largo del estudio tuvieron una supervivencia media de la AV útil de 95,65 meses (IC 95%: 79,71-111,58) frente a los 31,20 meses (IC 95%: 11,96 – 50,43) de los tumores con recidiva tumoral (p-valor 0,006).

Recidiva	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
NO	188	84	104	55,30
SI	10	10	0	0,00
Global	198	94	104	52,50

Recidiva	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
NO	95,65	8,13	79,71	111,58
SI	31,20	9,81	11,96	50,43
Global	89,86	7,73	74,70	105,01



Recidiva	Año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
NO	N	188	121	93	75	58	43	36	27	19	14	8	4
	%	74,6	67,3	61,2	56,7	50,4	46,7	41,1	39,4	39,4	35,9	35,9	35,9
SI	N	10	8	4	3	2	2	2					
	%	80,0	40,0	30,0	20,0	20,0	20,0	0,0					

Gráfico 22. Supervivencia según la recidiva

La probabilidad de conservar la agudeza visual útil en los tumores que presentaron una recidiva a lo largo del estudio fue del 20% a los 5 años, a partir de entonces todos los ojos incluidos en este grupo perdieron la AV útil. Por otro lado, el grupo sin recidiva tumoral tuvo una probabilidad más alta de conservar una buena AV a lo largo del estudio, siendo del 46,7% a los 5 años y del 35,9% a los 10 y 15 años.

	p-valor	OR	95% IC para OR	
			Inferior	Superior
Recidiva (Sí vs No)	0,006	2,52	1,30	4,87

En el modelo univariante de Cox el OR fue de 2,52, es decir que los tumores que recidivaron tenían un riesgo 2,52 veces superior que los que no de sufrir una pérdida de la AV útil, resultados que fueron estadísticamente significativos.

6.5 MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE COX

Los factores que contribuyen significativamente al tiempo de conservación de agudeza visual en el análisis multivariante de Cox ajustados por edad y sexo, fueron la afectación del polo posterior, el aumento del diámetro tumoral máximo, los tumores con forma de champiñón y la presencia de recidiva tumoral, según se presentan en la tabla 13.

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento	93	47,0%
	Censurado	102	51,5%
	Total	195	98,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	2	1,0%
	Casos con tiempo negativo	0	0,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	1	0,5%
	Total	3	1,5%
Total		198	100,0%

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
838,098	36,325	7	,000	32,090	7	,000	32,090	7	,000

	B	p-valor	OR	95,0% IC para OR	
				Inferior	Superior
Afecta Polo Posterior (SI vs NO)	0,47	0,035	1,60	1,03	2,48
<10 (Ref)		0,011			
Diámetro máximo					
10-16	0,57	0,015	1,76	1,12	2,78
>16	1,35	0,016	3,87	1,29	11,63
Forma tumor (Champi vs Nodular)	0,97	<0,001	2,62	1,63	4,23
Recidiva (SI vs NO)	0,82	0,024	2,26	1,11	4,60
Sexo (Hombre vs Mujer)	0,04	0,864	1,04	0,69	1,57
Edad	-0,01	0,201	0,99	0,97	1,01

Tabla 13. Modelo multivariante de Cox para pérdida de AV útil

7 DISCUSIÓN

Con el presente estudio hemos pretendido analizar la funcionalidad del ojo afecto de melanoma uveal tras tratamiento con braquiterapia motivados por dos causas fundamentales: la primera es la importancia que va a tener el conocimiento del curso de la enfermedad, el pronóstico visual para el paciente y su repercusión en la calidad de vida tras el tratamiento. Y la segunda, afrontar el reto del análisis de la función visual, objetivo difícil de evaluar en cualquier estudio, debido a que requiere situaciones reproducibles para que tenga validez externa. Quizás por esta dificultad son escasos los estudios publicados en la literatura sobre el devenir de la agudeza visual y su relación con diferentes parámetros del paciente y tratamiento.

Hasta la fecha, la información de la que disponemos se basa en datos de AV recogidos en el momento del diagnóstico, al año, a los tres, cinco y diez años del tratamiento dependiendo del artículo consultado. Los artículos que evalúan el estado de la visión sólo teniendo en cuenta la última medición están sujetos a error porque los tiempos de seguimiento son importantes y repercuten en los resultados (213).

Las comparaciones entre los diferentes estudios publicados son problemáticas, ya que la agudeza visual final es altamente dependiente de determinados factores (tamaño de los tumores tratados, la dosis de radiación prescrita y las definiciones de resultados de agudeza visual) que no son homogéneos de unos estudios a otros.

La tasa de pérdida de agudeza visual fue medida por Char en el año 1996, de los datos obtenidos de su amplio estudio concluyó que la pérdida de agudeza visual era más acusada justo después del tratamiento y que una buena agudeza visual a los tres años tras braquiterapia era un excelente predictor del pronóstico de la visión, es decir que si se mantiene una buena agudeza visual a los 3 años de la braquiterapia hay una alta probabilidad de que se mantenga durante largo tiempo (214).

Los datos anteriores difieren de los publicados por Gragoudas 3 años después, éste decía que dos tercios de los pacientes con una agudeza visual mayor o igual a 20/100 experimentaban una disminución de la misma en los primeros cinco años posteriores al tratamiento. Y que esta tasa anual de pérdida de agudeza visual se mantenía bastante estable, en rango entre 15 y 32% (215).

Los resultados del COMS sobre agudeza visual se basan en medidas de este parámetro recogidas según un protocolo concreto, con optotipos Bailey-Lovie, estos datos no son comparables con los publicados por otros estudios en los que la agudeza visual se ha medido en una revisión clínica rutinaria o con resultados de estudios que sólo reportan un resumen estadístico basado en la agudeza visual de la última revisión, a pesar de ser pacientes con largos seguimientos y que han tenido fluctuaciones en la visión (207).

A pesar de la poca uniformidad en los estudios previos, del análisis de nuestros resultados y de los publicados por otros autores se obtiene una idea final común, el paciente va a perder visión irremediamente tras la braquiterapia, más acentuada en los primeros años tras el tratamiento, aunque es muy variable entre un paciente y otro, dependiendo de las sus

características particulares que serán determinantes para prever la cantidad y ritmo de pérdida. Los pacientes con una o más características de alto riesgo tienden a perder visión de manera más rápida que los pacientes sin características de alto riesgo. En general, abogan por una mayor preservación de la agudeza visual aquellos pacientes con tumores uveales más pequeños situados más lejos de la fovea y del nervio óptico.

El análisis de los posibles factores pronósticos de la agudeza visual tras braquiterapia nos proporciona una información relevante, actualmente con disponibilidad limitada en la literatura científica. Los hallazgos de esta investigación van a tener implicaciones en la práctica clínica asistencial de la UTI de Valladolid ya que se trata de información muy útil para la planificación del tratamiento a seguir. Aparte de este impacto clínico directo, el proceso de análisis y comparativa con otros estudios similares van a aportar más solidez a las conclusiones emitidas, permitiendo elaborar un perfil de pronóstico visual personalizado a cada paciente.

7.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Una fortaleza a destacar es el diseño prospectivo del estudio. La recogida de datos comenzó en 1992, de un serie de 665 pacientes diagnosticados de melanoma uveal se trataron 198 casos con braquiterapia episcleral con yodo lo supone una de las mayores muestras de pacientes en las que se ha analizado la evolución de la agudeza visual en nuestro país y en Europa.

El seguimiento medio de los pacientes fue de 75,35 meses, alrededor de 6 años, que es un período extenso y confiere validez interna de los resultados a 5 años. El elevado número de pacientes tratados y seguidos aumenta la potencia para detectar diferencias estadística o clínicamente significativas.

El diagnóstico ha sido estandarizado y ajustado a los criterios establecidos por la comunidad científica internacional. La recogida de datos y el seguimiento ha sido exhaustivo, con pérdidas de seguimiento mínimas (por debajo del 1%). Este estudio representa uno de los pocos estudios realizados en Europa, lo que hace que tenga un gran interés por la posibilidad de facilitar el pronóstico funcional tras el tratamiento en los tumores uveales, tanto a nivel general como en nuestra Unidad en particular. Además, los datos son representativos de los melanomas uveales en general del país, porque los pacientes vienen derivados de las regiones adscritas a la zona de referencia, más de la mitad de las comunidades autónomas de España.

Otra fortaleza a destacar es la manera de medir la Agudeza Visual, en la clínica diaria habitual, es decir en condiciones reales, intentando que sea reproducible y evitando así los sesgos por las características ideales de los estudios que son muy estrictas y hacen que los resultados sean poco comparables. Para evitar la influencia de la variabilidad que puede producirse de la toma de la agudeza visual a lo largo de los años, se ha seleccionado un evento, la pérdida de visión útil (disminución de la visión a 0,1 o por debajo) para valorar la supervivencia de la misma.

La principal limitación es que al tratarse de un trabajo procedente de la experiencia de un único equipo clínico la extrapolación de resultados debe hacerse con cautela. Como todos los estudios realizados en una sola institución puede tener limitaciones potenciales en las características de los pacientes, en la definición de los seguimientos o en la recogida de datos.

7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los tumores localizados en iris fueron excluidos porque tienen unas cifras de mortalidad a los 5 años muy bajas (inferior al 3%) lo que hace que de manera habitual sean excluidos de los estudios de supervivencia y podrían sesgar los resultados, al igual que los podrían alterar el hecho de que el tratamiento afecta directamente a estructuras de la parte anterior del globo ocular, con efectos secundarios y mecanismos de pérdida de AV muy diferentes a los melanomas posteriores.

La exclusión de pacientes tratados con Rutenio (Ru¹⁰⁶) se realizó porque las características físicas de los dos radionucleótidos son diferentes, la distribución de la dosis es distinta con lo que la dosis en los órganos de riesgo difiere y con ella las complicaciones asociadas.

El hecho de excluir a los pacientes con seguimiento inferior a tres meses hizo que perdiéramos casos, todos los diagnosticados entre Enero y Junio de 2015.

7.3 PERFIL GENERAL DE LA MUESTRA

7.3.1 Características epidemiológicas

Las características **raciales** de la muestra son muy homogéneas, el 100% de los casos son de raza caucásica. Estos resultados son acordes a los publicados previamente, ya que la mayoría de los melanomas uveales aparecen en raza blanca (98%) y la predisposición a padecerlo es 8 veces más alta que en sujetos de raza negra (34). La población mediterránea, incluida la española, aunque caucásicos presentan disparidades en relación a los sujetos blancos anglosajones y norteamericanos, presentando pelo, ojos y piel más oscuros que éstos últimos, lo que podría tener su influencia en la prevalencia de melanoma dentro de la misma raza.

La **edad** media de diagnóstico en la muestra estudiada fue de 58 años, por debajo de la media de otros estudios como el publicado por Singh en el 2011 en población americana donde era de 62 años, pero dentro del rango de presentación de publicaciones anteriores que oscila entre 52 y 64 años (1,2,226). De acuerdo con los estudios consultados la etnia juega un factor importante en cuanto a la edad de presentación, en los pacientes asiáticos japoneses es menor que en caucásicos (55,2 años), al igual que en pacientes chinos e hispanos (52 años) (227,228).

Se aprecia una tendencia a la mayor incidencia anual ajustada por **sexo** en mujeres (53,50%) que se ha podido observar también en el estudio publicado por Graell, en el que se recogieron los casos de melanoma entre 1994 y 2005 en el Hospital de Bellvitge en total 303 pacientes de los que el 44,5% eran varones y el 55,8% mujeres, y en la serie de casos publicada por Frenkel que recogió 558 pacientes de Israel entre 1988 y 2008, con un porcentaje de

Discusión

varones del 55,4% y de mujeres del 44,6%. En estudio del COMS 16 también se aprecia esta tendencia, en éste un 50,6% fueron mujeres frente al 49,4% que eran varones (27,33,204,226,229).

Estos datos contrastan con el predominio masculino de series norteamericanas, como el estudio de Singh del año 2011 donde la incidencia de varones fue del 4,9 (IC 95%: 4,6-5,2) y de mujeres del 3,7 (IC 95%: 3,5-3,9) y de series europeas como la de Virgili que de una muestra de 6673 pacientes 2896 eran varones (1,2,20,21).

Según el sexo, también se han observado otras diferencias, en los varones los tumores tienen una localización más posterior, son más grandes y el pronóstico es peor, por el mayor riesgo de metástasis y mayor precocidad en la aparición de las mismas (229,230).

7.3.2 Características del paciente y del tumor

La distribución de **colores de iris** en sujetos con melanoma de úvea en nuestra población fue principalmente verde-avellana seguido de marrón, y agrupados representan una gran mayoría de iris oscuros sobre los claros, los azul-gris (16,40%).

Estos datos corroboran los publicados previamente por Muiños en el 2009 (48) y en la tesis doctoral de la misma autora donde analizó a fondo la relación entre color de iris y melanoma uveal. La distribución de los colores de iris en la población general caucásica mediterránea y en la población con diagnóstico de melanoma es similar, con mayor presencia de iris oscuros sobre los claros, aunque dentro de los oscuros el melanoma aparece más en iris verde-avellana que en marrones, mientras que la prevalencia en general de iris oscuros es inversa.

Los resultados anteriores contrastan con otras series publicadas americanas y europeas donde el color predominante es el azul-gris, se puede ver la distribución en la tabla 14.

	Azul-gris (%)	Verde-Avellana (%)	Marrón (%)
Presente Estudio	16,40	45,10	38,50
Muiños 2015 España (49)	19,60	42,30	38,10
Gallagher 1985 Canadá (231)	66	18	15
Seddon 1990 USA (232)	47	28	25
Pane A 2000 Australia (59)	42	37	21
Guenel 2001 Francia (47)	56	22	22

Tabla 14. Distribución del color de iris en la población con melanoma uveal

Gallagher et al (231) y Guenel et al (47) en sus estudios concluyeron que el riesgo de desarrollar melanoma uveal en los iris azules-grises era de hasta tres veces mayor en comparación a los iris verdes y marrones, Seddon (232) reporta una fuerte evidencia de que el color de iris claro se comporta como un factor de riesgo relativo e independiente para el desarrollo del tumor, mismo resultado que obtuvo Weiss en el metaanálisis que publicó en el 2006 (44).

Serían necesarios más estudios llevados a cabo en población caucásica mediterránea para confirmar la diferencia en la prevalencia del color de iris observada en nuestra muestra, ya que el resto de publicaciones se basan en población no mediterránea, donde la prevalencia de sujetos con iris claros es más alta que en España y este puede ser el motivo de la diferencia en los resultados obtenidos.

Más del 95% de los tumores estaban localizados en coroides, la presencia de **sintomatología visual** como causa de diagnóstico supuso el 74%, dato que es coherente con la distribución por tamaños, donde los tumores medianos y grandes suponen entre el 73 y el 93% de los casos, dependiendo de la clasificación utilizada, tamaños que se suelen acompañar de sintomatología visual.

La presencia de síntomas es un hecho importante a la hora del diagnóstico. Damato y col. en 2001 estudiaron en 223 pacientes del Reino Unido la frecuencia de síntomas en el diagnóstico y el tamaño tumoral, donde la presencia de sintomatología visual fue del 55% en el momento del diagnóstico; casi un 80% eran tumores medianos o grandes, y la presencia de síntomas estaba en relación directa al tamaño del tumor (82). Esquelin y Kivelä publicaron en el 2002 un estudio de 184 casos donde el 87% de los pacientes fueron diagnosticados por la presencia de síntomas visuales y la mayoría eran de tamaño mediano (233). Nuestros resultados se encontraron entre los dos estudios anteriores en cuanto a la presencia de síntomas visuales, y en todos ellos existió una clara relación entre la sintomatología visual y el tamaño tumoral.

Si comparamos la distribución de tamaños según la clasificación **COMS** en nuestro estudio, en el de Frenkel (población de Israel) y en el de Graell (población de España) encontramos una distribución similar, como se puede observar en la tabla 15.

%	Pequeño	Mediano	Grande
Presente estudio	7,60	85,90	6,60
Frenkel (2009) (33)	9	64,50	17,90
Graell (2007) (226)	9,90	61,40	28,70

Tabla 15. Distribución de tamaño según el COMS

En general se puede afirmar que sea cual sea la clasificación aplicada, los tumores más representativos de la muestra son los medianos. La clasificación estandarizada por tamaños aportada por el COMS es la más utilizada en la práctica clínica por su comodidad, sencillez y la posibilidad de comparación de datos con publicaciones previas. A pesar de que la clasificación TNM es la más precisa su utilidad sigue siendo limitada por su complejidad, en contra de la tendencia actual del resto de tumores, ya que se tiende a sustituir las clasificaciones oncológicas de cada tipo de tumor por otras homologadas para todos los especialistas, permitiendo así un lenguaje común con posibilidad de comparación de casos y consenso internacional.

Pero la clasificación más predictiva en cuanto al pronóstico de la enfermedad es la desarrollada por Mc Lean basada en el **Diámetro Tumoral Máximo** (234), por este motivo la hemos incluido en nuestro estudio, donde predominan los tumores con tamaño tumoral máximo entre 10 y 16 mm (61,60%), pero no hemos podido compararlo con ninguna otra publicación ya que no ha sido usado esta clasificación. En la comparación de nuestras medidas tumorales con las obtenidas en el COMS 16, la altura máxima (5,59 mm) estaba por encima de

Discusión

la del COMS (4,2 mm) y la base máxima de ambas series coincide (11,4 mm) (14) demostrando así que el tamaño tumoral en las diferentes series es similar.

Respecto a otras características tumorales como son la **forma**, la localización del **borde anterior** y **posterior** y la **afectación macular**, hemos hecho una comparativa con el estudio COMS 16 por ser el mayor estudio multicéntrico llevado a cabo hasta el momento referente al tema tratado, éste estudio a su vez también comparó sus resultados con otras series recibieron el mismo tratamiento, braquiterapia con yodo 125, esta comparación proporciona un soporte adicional a la validez del presente trabajo. Los resultados se muestran en la tabla 16.

	%	Presente Estudio	COMS 16 (14)	Shields 2000 (11)
FORMA TUMORAL	Nodular	80,80	77	90
	Champiñón	18,20	16,20	10
	Otros	1	6,7	<1
LOCALIZACIÓN	Borde Anterior	CA	0,50	3,50
		CC	8,60	7,90
	Borde Anterior	Ecuador-Ora	39,40	34,30
		Post-ecuador	51,50	54,30
	Borde Posterior	Ecuador-Ora	3,50	2,40
		Post-ecuador	96	97,60
AFFECT MACULAR		17,70	13	

Tabla 16. Comparativa de características tumorales

Estas características tumorales siguen un mismo patrón en los diferentes estudios, La forma tumoral nodular es la más frecuente con diferencia y guarda una relación con el tamaño, siendo los tumores pequeños y medianos con más frecuencia nodulares. La localización de las lesiones tiene una clara predilección por la zona postecuatorial, la que puede comprometer más a la visión, sobre todo cuando se acompaña de afectación macular.

Atendiendo a la **extensión** sólo dos pacientes (1%) presentaron signos radiológicos de tumor extraocular y ninguno de enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico. La extensión **extraocular** de los melanomas uveales es rara, en nuestra serie del 1% (dos pacientes), pero en los estudios publicados hasta la fecha los porcentajes son más altos, varían desde el 2,8% al 28% del total de casos, dependiendo de los criterios utilizados para el diagnóstico, los valores fueron más bajos si se tuvo en cuenta la evidencia clínica (extensiones

extraoculares anteriores o limitación de la motilidad ocular) y más altos si fue por criterios radiológicos e histopatológicos. En la publicación del COMS número 6 del año 1998 donde se analizaron 536 ojos enucleados con melanomas grandes un 8% asociaban extensión extraocular. Coupland en el año 2008 obtuvo un valor de 14,6% de extensiones extraoculares de los 847 ojos enucleados que analizó (143,144,178). Todos estos estudios presentaron unos valores superiores a los obtenidos en nuestros resultados pudiendo influir el hecho de que la mayoría eran pacientes enucleados y por lo tanto de mayor tamaño que la muestra del presente estudio. La presencia de lesión extraocular es un parámetro clínico muy importante que condiciona la selección de tratamiento y con reconocido valor pronóstico, que se asocia con el tamaño y la localización del tumor y va a aumentar el porcentaje de muertes por metástasis.

La **extensión sistémica** también es poco frecuente, en nuestro estudio no ha habido ningún caso como tampoco lo hubo en la serie publicada por Eskelin en el 2002 (233), pero el porcentaje de presencia sistémica se presenta entre un 2 y un 3% en otros estudios publicados (96). Es un parámetro muy importante ya que no sólo condiciona la realización del tratamiento si no que desgraciadamente no hay tratamiento eficaz.

7.3.3 Características dosimétricas

Las características de las dosis recibidas por nuestros pacientes en las diferentes estructuras relevantes del ojo tratado se muestran en la tabla 17 comparadas con los resultados de los dos estudios más parecidos que hay publicados, el COMS 16 y el de Shields del 2000. Todos los pacientes del COMS fueron tratados con I¹²⁵, mientras que en la serie de Shields de los 1106 casos, 649 recibieron yodo, el resto otros nucleótidos.

%	Estudio presente (N=198)	COMS 16 (N=657)	Shields 2000 (N=1106)
Dosis Ápex (Gy)	88,93	85	95,17
Dosis Fóvea (Gy)	47,07	79	86,94
Dosis Nervio Óptico (Gy)	36,76	52,10	70,64
Dosis Centro del Ojo (Gy)	30,52		
Dosis Cristalino (Gy)	19,10	15,60	24,08
Tasa de dosis (Gy/h)	80,13	70,5	80

Tabla 17. Comparativa medias dosimétricas

Respecto a la dosis en el ápex tumoral, nuestro valor medio es muy parecido al del COMS, mientras que el estudio de Shields la dosis media fue alta, valor que sólo alcanzaron en las otras dos series un pequeño porcentaje de casos. Analizando la dosis que llega a dos estructuras críticas del ojo, la fóvea y nervio óptico, nuestros pacientes reciben una dosis significativamente menor que en los dos estudios citados, mientras que la tasa de dosis está

más equilibrada entre las tres series. Según estos datos, con una dosis en ápex tumoral similar al COMS pero con dosis en estructuras adyacentes claves para la visión más bajas, nuestros resultados en la funcionalidad del ojo deberían ser mejores que los obtenidos en las otras publicaciones, pero no sucede así, lo que nos lleva a pensar que no sólo tiene importancia la repercusión de la radiación en el pronóstico visual, sino que es un parámetro más entre los diferentes que se están analizando.

7.4 PERFIL DEL GRUPO CON PÉRDIDA DE AV FUNCIONAL

7.4.1 Características de los pacientes y del tumor

Si observamos las características de los pacientes que han sufrido una pérdida de AV útil en la serie analizada el perfil de riesgo sería el de un varón de edad avanzada, que ha sido diagnosticado por la presencia de sintomatología visual, con iris oscuro, con un tumor mediano-grande y forma de champiñón, localizado cerca de la fovea y del nervio óptico.

En el estudio del COMS 16 el perfil del paciente afectado de pérdida de AV fue varón, con tumor mediano-grande y forma de champiñón, cercano a fovea y nervio óptico (14).

Dentro de los parámetros analizados en el estudio de Shields los más propensos a perder agudeza visual útil tras tratamiento fueron los pacientes de edad avanzada con tumores recidivados, medianos-grandes con forma de champiñón y localización similar a los estudios anteriores (11).

Comparando las tres series, coinciden en la importancia de la edad del paciente, el tamaño, la forma y la localización del tumor. Con el presente estudio podemos ampliar los parámetros a tener en cuenta para el mal pronóstico visual como son el ser diagnosticados por sintomatología visual y el color de iris verde o marrón sobre el azul.

7.4.2 Características dosimétricas

Haciendo referencia a las características dosimétricas destacamos tres parámetros de los analizados que son estadísticamente significativos, la dosis que llega a la fovea, al nervio óptico y al centro del ojo, aparecen en la tabla 18 comparados con los resultados obtenidos en el COMS 16, donde se analizaron pacientes con características similares que presentaron pérdida de la AV funcional a los 3 años del tratamiento.

		Nuestro estudio		COMS 16	
		Tratados	AV≤0.1	Tratados	AV≤0.1
Gy		198	94	623	205
Dosis en Fóvea	< 40	112 (56,60%)	40 (35,70%)	165 (26,5%)	35 (21,21%)
	40,0 – 79,9	55 (27,80%)	34 (61,80%)	149 (23,9%)	48 (32,21%)
	80,0 – 149,9	26 (13,10%)	16 (61,50%)	146 (23,4%)	52 (35,61%)
	≥150,0	5 (2,50%)	4 (80%)	159 (25,5%)	70 (44,02%)
Dosis en Nervio Óptico	< 30	98 (49,50%)	33 (33,70%)	135 (21,7%)	24 (17,77%)
	30,0 – 49,9	59 (29,80%)	31 (52,50%)	161 (25,8%)	55 (34,16%)
	50,0 – 74,9	28 (14,10%)	19(67,90%)	162 (26%)	58 (35,8%)
	≥75	13 (6,60%)	11 (84,60%)	159 (25,5%)	68 (42,76%)
Dosis en Centro del Ojo	< 30	107 (55,20%)	38 (35,50%)		
	30,0 – 49,9	63 (37,50%)	33 (52,40%)		
	50,0 – 74,9	21 (10,80%)	18 (85,70%)		
	≥75	7 (1,50%)	5 (71,14%)		

Tabla 18. Características dosimétricas grupo AV≤0,1 comparativa

En nuestra serie de casos, la dosis que recibieron las 3 estructuras críticas se calculó para intentar que fuera la mínima posible, para intentar evitar la repercusión negativa en la agudeza visual final, los valores obtenidos en el grupo que perdieron la AV útil demostraron que cuanto más alta fue la dosis recibida tanto mayor fue el porcentaje de pacientes que perdieron AV. En el COMS 16 no analizaron la dosis en el centro del ojo, pero sí la dosis que recibieron fovea y nervio óptico; las dosis registradas son más altas que en nuestra serie y también se pudo apreciar la tendencia a la mayor pérdida de visión según aumenta la dosis, pero con un crecimiento más paulatino que el observado en el presente estudio.

7.5 CARACTERÍSTICAS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA AV ÚTIL

La mayoría de los pacientes sufrieron una pérdida de AV y en prácticamente la mitad de los casos la visión final descendió hasta 0,1 o menos, valor a partir del cual se considera ceguera legal en España.

En el COMS 16 analizaron la pérdida de agudeza visual que tuvieron los ojos tratados durante los tres primeros años tras el tratamiento de dos maneras diferentes, la primera fue estudiando el grupo de pacientes que perdían 6 o más líneas de AV, medida y confirmada; y la segunda, como en nuestro estudio, analizando los datos de los ojos que sufrían una disminución de la visión igual o inferior a 0,1 (14).

Discusión

Shields también tuvo como objetivo el análisis de la AV después del tratamiento con braquiterapia, pero no sólo con yodo 125, sino que también entraron en el estudio pacientes tratados con otros radioisótopos. Como en el caso del COMS 16, analizó los datos de dos maneras, la primera fue dividir a los pacientes en dos grupos dependiendo de la agudeza visual final, si era buena (entre 20/20 – 20/200) o pobre (20/200 – no percepción de luz); la segunda, dependiendo si la pérdida de AV fue mínima (<5 líneas de Snellen) o moderada (≥ 5 líneas de Snellen). Los resultados se midieron al año, cinco y diez años del tratamiento (11). Wisely en el 2016 publicó un estudio sobre el uso de placas de braquiterapia OSU-Nag en el que analizaba los resultados de AV a largo plazo, sus resultados que fueron medidos al año, 3, 5 y 10 años son similares a los obtenidos en el nuestro (218). En la tabla 19 están recogidos los porcentajes de supervivencia de la AV útil en los diferentes estudios.

	Presente estudio	COMS 16	Shields 2000	Wisely 2016
1 año	66%	73,8%	97%	76%
3 años	54%	43-49%		58%
5 años	45%		66%	42%
10 años	33%		32%	43%

Tabla 19. Porcentajes de supervivencia global de la AV útil

A pesar de las variaciones en el manejo de los datos entre los estudios, los resultados son similares. La agudeza visual basal fue determinante en los valores de visión del seguimiento, porque como ya se ha comentado previamente, todos los ojos sometidos a tratamiento con braquiterapia sufrieron una pérdida paulatina de la agudeza visual, más acusada los tres primeros años tras el tratamiento, pero sin parar la evolución en todo el tiempo de estudio. La pérdida fue de dos líneas por año de media, pero los pacientes con determinados factores de riesgo (que se comentan en otros apartados de esta sección) perdieron más rápidamente. Por lo tanto, cuanto más alta fue la agudeza visual de partida, más margen tuvieron de conservar una agudeza visual útil.

7.6 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN SEXO, EDAD

La conservación de la agudeza visual útil en **mujeres** es superior que en **hombres**, 98,30 meses en las primeras frente al 79,19 meses en los segundos, manteniéndose un porcentaje mayor en mujeres a lo largo de todo el estudio. Esta serie deja entrever que las mujeres pierden más despacio y menos visión, pero sin que estos resultados sean estadísticamente significativos y sin consistencia reflejada en publicaciones previas.

El COMS 16 hace referencia a la importancia del sexo en la evolución de la AV útil; en su serie el sexo varón fue la única característica demográfica que tuvo asociación estadísticamente significativa con la pérdida de 6 líneas de Snellen o más en dos visitas

sucesivas (14). También Wisely publicó que un varón tiene 1,7 más posibilidades de perder la AV útil que una mujer. Estas son las dos únicas publicaciones hasta la fecha que hablan del sexo del paciente como parámetro a tener en cuenta a la hora de analizar la evolución de la AV.

En relación a la **edad** de los pacientes y la pérdida de agudeza visual en nuestro análisis fue el grupo de casos entre 50 y 69 años el que mantuvo durante más tiempo una AV útil sobre los grupos de edades más extremas tanto por arriba como por abajo. Este hecho se podría justificar porque los tumores en edades extremas tuvieran un comportamiento más agresivo, pero sin evidencia científica al respecto. Pero los resultados del modelo univariante de Cox para edad y conservación de AV útil dicen que cuanto más edad menor probabilidad de pérdida de AV, contradictorios con los anteriores.

Shields en su estudio del 2000 es el único que hace referencia a la edad en relación con la pérdida de AV, para el análisis dividió a la muestra en dos grupos, punto de corte 60 años, encontrando que el porcentaje de pacientes con 60 años o más que perdían AV útil era superior al otro grupo (11). La comparación entre estas dos series es difícil porque la división de los grupos de edad es diferente.

7.7 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN EL MOTIVO DE DIAGNÓSTICO

En cuanto al motivo de diagnóstico y su importancia con la pérdida de AV, se observa que la asociación de sintomatología visual y diagnóstico del tumor es de mal pronóstico funcional, estos pacientes sufren una pérdida más acusada (29 meses antes) y tienen un riesgo dos veces superior de perder visión que si su diagnóstico hubiera sido un hallazgo casual. La presencia de síntomas se puede justificar porque son tumores más grandes y/o con localizaciones más críticas que interfieren en funcionamiento normal de la visión.

A pesar de los resultados estadísticamente significativos que hemos obtenido en nuestro análisis sobre el motivo de diagnóstico, no podemos compararlos con otros estudios, ya que no hay referencias en la bibliografía sobre la importancia del motivo de diagnóstico en la evolución de la agudeza visual tras braquiterapia.

7.8 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN EL COLOR DE IRIS

En los resultados obtenidos destacamos que en los ojos con iris azul-gris la conservación de agudeza visual útil es más prolonga, que si se trata de iris marrones o verdes.

La doctora Muiños analizó en su tesis doctoral la importancia del color del iris en los melanomas uveales. En nuestra serie a parte de encontrar una mayor prevalencia de iris verdes y marrones sobre los azules también hemos observado que estos iris más oscuros son un factor pronóstico desfavorable para la conservación de agudeza visual útil, por lo menos en nuestra población de estudio.

Estos resultados no los podemos comparar ya que, hoy por hoy, no hay publicaciones sobre la implicación e importancia del color del iris y la pérdida de AV tras braquiterapia epiescleral.

7.9 SUPERVIVENCIA DE LA AV SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL

El **tamaño tumoral** es un factor pronóstico principal en materia de supervivencia global y también tiene su importancia en la supervivencia de la agudeza visual tras tratamiento con braquiterapia epiescleral. Si analizamos los resultados de las 3 clasificaciones que hemos utilizado, TNM, Diámetro tumoral Máximo y COMS, observamos que cuanto mayor fue el tamaño tumoral, más precoz va a ser la pérdida de AV útil, con una salvedad en la clasificación COMS, donde el comportamiento de los tumores medianos y grandes fue el mismo que el resto de las clasificaciones, pero el de los tumores pequeños fue más agresivo que el de los medianos (pierden la AV útil 11 meses antes), hecho que se pudo ver reflejado en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier y en el Cox; según estos resultados los tumores pequeños según el COMS son de peor pronóstico que los medianos. Quizás estos datos estén sesgados por el bajo número de casos en el grupo de tumores pequeños (sólo 15) que tuvimos en el análisis.

Son varios los autores que han relacionado el tamaño tumoral con la pérdida de AV tras braquiterapia. Los primeros estudios en publicarse datan de la década de los 80 aunque utilizaron otros radioisótopos diferentes al yodo 125. Cruess en el año 1984 en el análisis que llevó a cabo en una serie de pacientes tratados con braquiterapia con Cobalto 60, ya observó una mayor pérdida de AV en pacientes con tumores más grandes (221). Seddon en 1986 publicó los datos de un estudio de 440 ojos que habían recibido braquiterapia con protones, el tamaño tumoral lo determinó midiendo el diámetro tumoral por transiluminación y/o oftalmoscopia indirecta (tumores pequeños, ≤ 10 mm; medianos, entre 10,1 y 15 mm o grandes, >15 mm) y la altura tumoral mediante Ecografía modo A y B (tumores bajos, ≤ 3 mm; medios, 3,1 – 5 mm o altos, >5 mm). Concluyendo que la altura tumoral es un factor de riesgo importante para la AV final, los tumores que más pérdida sufren son los de altura mayor a 5mm (213).

En la década de los 90 se extendió más el uso de yodo 125 como radioisótopo en braquiterapia epiescleral. Packer en 1992 analizó los resultados de los 64 primeros pacientes tratados con yodo 125 en su Centro y dividió a los tumores según el tamaño midiendo la altura y el diámetro tumoral, resultando que los tumores con un mayor diámetro tumoral tenían más probabilidades de pérdida de AV tras el tratamiento (219).

Char en 1996 llevó a cabo los mismos cálculos que Packer pero en 426 pacientes que habían recibido braquiterapia con ión Helio o con Yodo 125, el tamaño tumoral también se determinó mediante el diámetro y la altura tumoral. En este estudio el parámetro en relación con la pérdida de AV clínicamente significativo fue la altura tumoral (214).

En el estudio de Shields del 2000 respecto al tamaño tumoral y pérdida de AV en pacientes tratados con Yodo 125 se compararon tumores de base ≥ 10 mm vs < 10 mm y de grosor ≤ 3 , entre 3 y 8 o >8 mm, resultando con peor pronóstico visual los tumores más grandes, los de base ≥ 10 mm y/o grosor >8 mm (11).

En el COMS 16 y en estudio de Wisely del 2015, resultados basados en tratados con Yodo 125, el tamaño tumoral lo clasifican según la altura máxima y el diámetro basal máximo, con resultados acordes a las publicaciones previas (14,218).

Comparando los estudios que hay hasta la fecha, todos, incluido el nuestro, obtuvieron el mismo resultado en cuanto al tamaño tumoral, mayor probabilidad de pérdida de AV útil cuanto mayor era el tumor, a pesar de que las clasificaciones utilizadas para definir el tamaño tumoral presentaban pequeñas variaciones entre ellas.

7.10 SUPERVIVENCIA SEGÚN LA FORMA TUMORAL

Los tumores con forma nodular presentaron una supervivencia de la AV útil mejor que si tenían forma de champiñón, siendo la diferencia muy amplia, de más de 50 meses.

En el estudio del COMS los tumores con forma de champiñón asociaron con mayor probabilidad factores de mal pronóstico, como mayor grosor y asociación con DR, pero estas asociaciones no fueron suficiente para justificar la diferencia de pérdida de agudeza visual que existía entre los tumores con forma de champiñón y los nodulares (14).

En el estudio de Shields (2000) los resultados de AV teniendo en cuenta la forma tumoral son que existe una mayor pérdida de visión en los ojos con tumores en forma de champiñón, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Gündüz 1999 también relacionó la forma de champiñón tumoral y el peor pronóstico de la agudeza visual postratamiento, en este estudio sólo se analizaron tumores localizados en cuerpo ciliar (235).

Si comparamos los resultados de las diferentes publicaciones podemos afirmar que los tumores con forma de champiñón van a perder más cantidad de visión y de una manera más precoz, quizás como ya dijeron en el COMS porque asocian otra serie de factores considerados de mal pronóstico para la funcionalidad del ojo.

7.11 SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL BORDE POSTERIOR TUMORAL, AFECTACIÓN DEL POLO POSTERIOR Y AFECTACIÓN MACULAR

La localización tumoral es una característica importante a la hora de determinar la funcionalidad visual tras tratamiento, en el presente estudio la hemos analizado con tres parámetros diferentes aunque conectados entre sí: la situación del borde posterior tumoral, la afectación del polo posterior y la afectación macular (zona central del polo posterior donde está localizada la fovea que es la zona de máxima visión). Los resultados obtenidos en estos tres análisis son concordantes; los tumores con afectación central, donde se encuentran las estructuras determinantes para la buena funcionalidad, mácula y nervio óptico, van a presentar una probabilidad más alta de pérdida de AV útil tras el tratamiento, aunque los resultados sólo sean estadísticamente significativos para el parámetro segundo, la afectación del polo posterior.

Cruess en el año 1984 fue de los primeros autores en reflejar la importancia de la localización tumoral y la AV, aunque sus resultados fueron de pacientes tratados con Cobalto

60 como isótopo radiactivo destacaba la importancia de la proximidad tumoral a la fóvea y al nervio óptico (221).

Char en 1996 tras analizar 426 pacientes tratados con braquiterapia epiescleral, con ion Helio o Yodo 125, publicó que la disminución de AV a los tres años del tratamiento estaba relacionada con diferentes parámetros, entre éstos la proximidad a la fóvea y al NO, los tumores situados a más de 3 mm de estas estructuras tenían mejor pronóstico visual (214). Mismos resultados que ya había obtenido Seddon en 1986, aunque en ese caso el tratamiento fue con protones (213).

Gragoudas en 1999 incide en la importancia de la maculopatía y papilopatía por radiación en el devenir de la agudeza visual tras el tratamiento, la incidencia de las mismas será más alta cuanto mayor sea la radiación recibida por la mácula y la papila, por lo tanto en relación directa con la localización del tumor (215).

Shields en el 2000 en el análisis de los pacientes tratados con yodo 125, concluye que los tumores situados a menos de 5 mm de la fóvea, tienen un riesgo de pérdida de AV útil mayor que los tumores de más periféricos y que las complicaciones en la agudeza visual post-radioterapia son muy dependientes de la localización del tumor (11).

Publicaciones más recientes, como la de Wisely o la de Shields en el 2015, inciden sobre los mismos factores, la importancia de la distancia del tumor a la fóvea y/o nervio óptico (218,236).

Los tumores con localización central están más cerca de las estructuras claves para la visión, fóvea y nervio óptico, lo que supone un mayor riesgo de afectación secundaria de estas estructuras cuando se requiera tratamiento con braquiterapia, por lo que no cabe duda de la importancia de la localización tumoral para la evolución de la AV postratamiento.

7.12 SUPERVIVENCIA SEGÚN LA DOSIS EN EL ÁPEX TUMORAL, EN LA FÓVEA, EN EL NERVIÓ ÓPTICO Y EN EL CENTRO DEL OJO

Respecto a la dosis que recibió el ápex tumoral, los resultados obtenidos mostraron una conservación mayor de la AV útil en el grupo de pacientes que recibieron una dosis entre 85,1 y 90 Gy, mientras que los otros dos grupos con dosis más extremas (inferiores y superiores a la anterior) perdieron antes la funcionalidad visual, pero a partir de 5 año de tratamiento la conservación de la AV útil era más prolongada cuanto mayor fue la dosis recibida en el ápex, aunque estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Los datos aportados por Wisely en el 2015 respecto a la dosis en el punto de prescripción y su relación con la pérdida de AV obtenidos de una muestra de 113 pacientes tratados con Yodo 125 en placa OSU-Nag fueron que a mayor dosis en ápex tumoral menor pérdida de AV, pero sin que fueran estadísticamente significativos (218).

Bradford en 2014 analizó una serie de 190 pacientes que habían sido tratados con yodo 125 observando que con dosis en el ápex menores a 70 Gy se obtenían resultados similares que

con dosis de 85 Gy en cuanto a control tumoral y supervivencia global, pero la preservación de la agudeza visual era mayor cuanto más baja era la dosis recibida en ápex (217).

Jensen en el año 2005 basándose en su estudio donde se analizaban 156 pacientes tratados con yodo 125, concluyó que las dosis en ápex <75-90 Gy disminuían el control sistémico y que debían ser evitadas, a pesar del menoscabo en la funcionalidad del ojo (207).

Los resultados de los diferentes estudios se muestran en la tabla 20.

	Dosis Ápex	Pérdida AV
Presente estudio	Intermedia (85,1-90 Gy)	La menor posible
	A partir 5 años: >	<
Wisely	>	<
Bradford	<	<
Jensen	>	>

Tabla 20. Relación dosis Ápex y pérdida de AV

La dosis de radiación en el ápex tumoral no se puede decir que esté asociada a la pérdida de AV a la vista de los resultados que hay en la bibliografía, serían necesarios análisis más amplios y comparables para poder llegar a conclusiones definitivas.

En nuestra serie, respecto a la **dosis** que llega a la **fóvea** y al **nervio óptico** en el tratamiento existió una clara relación directamente proporcional entre la dosis recibida y la pérdida de AV.

Gragoudas en 1999 concluyó que era importante la localización tumoral, como se ha comentado en el apartado anterior, pero ese parámetro estaba estrechamente relacionado con la dosis que llegaba a fóvea y papila provocando toxicidad y por lo tanto alteración en la funcionalidad del ojo (215).

Tanto Shields en el 2000 y el COMS en el 2001 demuestran la importancia de la dosis recibida en fóvea y nervio óptico con la agudeza visual final, y la alta correlación de la localización del tumor, distancia entre el tumor y las estructuras críticas del ojo, con la dosis recibida en estas estructuras (11,14).

Jones 2002 también aborda en su estudio la importancia de la toxicidad macular del yodo 125 en la evolución de la agudeza visual tras el tratamiento, concluyendo que la dosis recibida en la mácula es un predictor independiente de la disminución de la agudeza visual, y que aumentos de dosis en la fóvea y en el nervio óptico, al igual que la distancia de las placas a estas estructuras son predictores significativos de la pérdida de AV (216).

Discusión

La dosis que reciben fovea y nervio óptico cuando se lleva a cabo braquiterapia epiescleral y su repercusión en el ojo tratado ha sido un tema abordado por diferentes autores antes de la realización de este trabajo, de una manera amplia acerca de la repercusión que tiene en la curación del tumor y conservación del ojo, y más discretamente en la importancia que tiene en la funcionalidad visual post-tratamiento. Estas estructuras son críticas para la visión y cualquier dosis de radiación que reciban va a ser perjudicial, por lo tanto es un factor de riesgo desfavorable para la función visual tras el tratamiento, coincidiendo en que cuanto mayor sea la dosis de radiación que reciban mayor será la probabilidad de pérdida de agudeza visual útil.

Respecto a la **dosis** que recibe el **centro del ojo** tras la irradiación tumoral observamos que cuanto más elevada sea la dosis mayor más precoz va a ser la pérdida de AV útil. Revisando la bibliografía, de las estructuras que se han analizado como determinantes para la funcionalidad ocular tras braquiterapia no hemos encontrado ninguna publicación que analice este parámetro, pero a la vista de nuestros resultados podríamos afirmar que se trata de un parámetro tan importante como la dosis que llega a fovea o nervio óptico a la hora de intentar determinar el pronóstico visual postratamiento.

7.13 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA SEGÚN LA PRESENCIA DE RECIDIVA TUMORAL

La presencia de recidiva tumoral es un parámetro importante que guardó relación directa con la pérdida de AV útil en nuestro estudio.

En la serie publicada por Shields la presencia de recidiva se relacionó con pérdida de AV útil de una forma estadísticamente significativa (11).

No podemos hacer comparaciones con otros estudios, porque a excepción del anterior, no hacen referencia a la importancia de la recidiva tumoral en la pérdida de agudeza visual tras el tratamiento. La presencia de recidiva tumoral supone un ojo previamente irradiado que sufre una nueva alteración, lo que tiene que tener su repercusión en la estructura/anatomía y por consiguiente en la funcionalidad ocular, de forma definitiva ya que el tratamiento que se aplica posteriormente es la enucleación.

7.14 MODELO DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE

Los datos del presente estudio demostraron que los factores desfavorables para la conservación de la AV útil fueron la afectación del polo posterior, el diámetro máximo de la lesión (peor cuanto más grande era), los tumores con forma de champiñón y si era una recidiva tumoral. Ninguno de los parámetros analizados resultó ser protector.

Khan en el 2012 sobre una muestra de 189 pacientes tratados con Yodo 125 o Rutenio 106 llevó a cabo un análisis similar, encontrando como significativos en el análisis multivariante de Cox el ser mujer, al altura tumoral y la dosis recibida en la mácula (237).

En el análisis multivariante del COMS encontraron como significativos en el multivariante la presencia de diabetes, la peor agudeza visual basal, la mayor altura tumoral, la forma de champiñón, la menor distancia a la fovea y la asociación con desprendimiento de retina (14).

En el caso del estudio de Shields los parámetros significativos fueron la peor agudeza visual inicial, la edad (>60 años), el grosor tumoral, la proximidad a la fovea, el uso de placa escotada y la recurrencia tumoral (11).

De la comparativa de los diferentes estudios podemos destacar la importancia del tamaño tumoral, aunque hubo varias formas de referirse al mismo como diámetro tumoral máximo, altura o grosor tumoral y la localización, cuanto más cerca de la fovea peor. Estos dos parámetros están presentes en todos las series, pero hay otros que también nos parece que tengan su importancia como son la forma de champiñón, presencia de recidiva y la agudeza visual previa al tratamiento. El hecho de que los parámetros anteriores salgan significativos en algunos análisis y en otros no, puede deberse al número limitado de casos, que podría subsanarse con estudios más amplios.

No hemos encontrado factores modificables dentro de los que resultaron ser desfavorables para la agudeza visual final, pero incidimos en la importancia de analizar los datos pretratamiento para poder predecir el resultado de la AV.

8 CONCLUSIONES

- La muestra de pacientes con melanoma uveal posterior analizada es homogénea y está formada por pacientes caucásicos mediterráneos adultos entre la quinta y séptima década de la vida, en los que los melanomas son más frecuentes en mujeres, en ojos con iris de tonalidad más oscura (sobre todo verde-avellana) que en publicaciones previas. Se localizan en su amplia mayoría en la coroides, siendo el diagnóstico más frecuente por la presencia de síntomas visuales de tumores nodulares de tamaño mediano localizados en la zona postecuatorial pero sin afectación macular, estas características permiten tratamientos conservadores, en concreto braquiterapia epiescleral.
- Todos los pacientes tratados con braquiterapia epiescleral van a sufrir irremediamente una pérdida de visión, de forma paulatina pero más acusada en los tres primeros años tras el tratamiento. La media de pérdida fue de dos líneas por año, de ahí la importancia de la agudeza visual basal para el pronóstico funcional final.
- El perfil del paciente que va a perder visión es el de un varón de edad avanzada con iris de color verde o marrón, diagnosticado por presencia de sintomatología visual de un melanoma uveal de tamaño mediano o grande, con forma de champiñón y localizado en polo posterior (cerca de fovea y/o nervio óptico), acompañado de mala AV basal.
- Los factores que influyen en la supervivencia de la AV tras braquiterapia epiescleral son:
 - El tamaño tumoral (cuanto más grande peor), la forma de champiñón, la localización tumoral (en polo posterior, próximo a fovea y/o nervio óptico); la dosis que reciben las zonas clave para la visión la fovea y el nervio óptico y la presencia de recidiva tumoral. Estos factores habían sido descritos en publicaciones previas y han sido corroborados en el presente estudio.
 - La presencia de sintomatología visual como motivo de diagnóstico, el color de iris oscuro (verde-avellana, marrón) y la dosis que recibe el centro del ojo son factores pronósticos estadísticamente significativos a tener en cuenta de acuerdo con los resultados de nuestra serie.
- De los factores predictivos de una peor agudeza visual tras braquiterapia epiescleral que fueron estadísticamente significativos (afectación de polo posterior, diámetro tumoral máximo, forma de champiñón y presencia de recidiva) ninguno es modificable. Pero

Conclusiones

con el análisis previo de parámetros del paciente, tumorales y dosimétricos, podemos detectar aquellos que son indicativos de una peor funcionalidad final e informar al paciente de su pronóstico visual.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1881–5.
2. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309–15.
3. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields J a. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1363–72.
4. Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Mar;18(1):75–84, viii.
5. Singh a D, Rennie IG, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul;88(7):962–7.
6. Bell D, Wilson M. Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control*. 2004;11(5):296–303.
7. American T, Society B, Oncology O, Force T. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma The American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. 2014;13.
8. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, et al. Uveal Melanoma National Guidelines (UK). *Melanoma Focus*. 2015;(January).
9. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. The COMS randomized trial of Ione 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma. V. Twelve-years mortality rates and prognostic factors: COMS Report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1684–93.
10. Foulds WS, Damato BE, Burton RL. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 1987 Jan;1 (Pt 6):676–9.
11. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gu K, Miyamoto C, Micaily B, et al. Plaque Radiotherapy for Uveal Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1219–28.

Bibliografia

12. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. 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;9394(10):779–96.
13. Lommatzsch P. 106Ru/106Rh plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid: with follow-up results more than 5 years. *Doc Ophthalmol.* 1988;68:225–38.
14. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology.* 2001 Feb;108(2):348–66.
15. 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 Jun 1;56(2):544–55.
16. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma . The 2012 Ashton Lecture. *Eye.* Nature Publishing Group; 2012;(May):1–16.
17. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology.* 2003 May;110(5):956–61.
18. Bergman L. UVEAL MELANOMA : EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS. Karolinska University, Stockholm, Sweden; 2005.
19. Chang AE, Karnell LH, Ph D, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cutaneous and A Summary of 84 , 836 Cases from the Past Decade. 1998;1664–78.
20. Isager P, Osterlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005 Aug;12(4):223–32.
21. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Aug;43(8):2579–83.
22. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer.* 2003 May 20;105(1):117–22.

23. Mahendraraj K, Lau C, Lee I, Chamberlain R. Trends in incidence , survival , and management of uveal melanoma : a population-based study of 7 , 516 patients from the Surveillance , Epidemiology , and End Results database (1973 – 2012). *Clin Ophthalmol.* 2016;Oct 25(10):2113–9.
24. Hankey BF, Ries LA, Edwards BK. The Surveillance , Epidemiology , and End Results Program : A National Resource A National Resource. 1999;1117–21.
25. Coleman MP. EUROCare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003 Dec 1;14(90005):128v–149.
26. Capocaccia R. The EUROCare-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. *Ann Oncol.* 2003 Dec 1;14(90005):14v–27.
27. Vicente N, Saornil M a, García-Álvarez C, Almaraz a, Alonso Martínez P, Frutos-Baraja JM, et al. [Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol. SEGO;* 2013 Nov;88(11):433–8.
28. Al-Jamal RT, Kivelä T. Uveal melanoma among Finnish children and young adults. *J AAPOS.* 2014;18(1):61–6.
29. Pogrzebielski A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006 Dec;244(12):1646–9.
30. Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, Atalay HT, Manjandavida FP, Pieretti G, et al. Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc.* 2013 Jul;27(3):197–201.
31. Vavvas D, Kim I, Lane AM, Chaglassian A, Mukai S, Gragoudas E. Posterior uveal melanoma in young patients treated with proton beam therapy. *Retina.* 2010 Sep;30(8):1267–71.
32. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Uveal Melanoma in Young Patients. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(July):918–23.
33. Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *Isr Med Assoc J.* 2009 May;11(5):280–5.
34. Scotto J, Fraumeni J, Lee J. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst.* 1976;Mar 56(3):489–91.

Bibliografia

35. Phillipotts B a, Sanders RJ, Shields J a, Griffiths JD, Augsburger J a, Shields CL. Uveal melanomas in black patients: a case series and comparative review. *J Natl Med Assoc.* 1995 Sep;87(9):709–14.
36. Hu D-N, Yu G-P, McCormick S a, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol.* 2005 Oct;140(4):612–7.
37. Margo C, McLean I. Malignant melanoma of the choroid and ciliary body in black patients. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:77–9.
38. Margo CE, Mulla IZ, Billiris K. Incidence of Surgically Treated Uveal Melanoma by Race and Ethnicity. 1993;1087–90.
39. Yanoff M, Fine B. *Ocular pathology: a text and atlas.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1989.
40. Augsburger J, Damato B, Bornfeld N. Uveal melanoma. In: Yanoff M, Duker J, editors. *Ophthalmology.* London: Mosby; 2004. p. 1052–102.
41. Hogan M, Zimmerman L. *Ophthalmic pathology: an atlas and textbook.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1962.
42. Shields J, Shields C. *Intraocular tumor: a text and atlas.* Philadelphia: Saunders; 1992.
43. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Sc D, Ph D, Gragoudas ES, et al. Epidemiologic Aspects of Uveal Melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(4):239–51.
44. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields J a, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol.* 2006 Jan;124(1):54–60.
45. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K-H, Bornfeld N, Sauerwein W, Stang A. Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology;* 2009 Feb;116(2):340–8.
46. Vajdic CM V, Krickler AK, Giblin MG, McKenzie JMC, Aitken JA, Giles GGG, et al. Eye color ant cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. 2001;912(September 2000):906–12.

47. Guénel P, Laforest L, Cyr D, Févotte J, Sabroe S, Dufour Â, et al. Occupational risk factors , ultraviolet radiation , and ocular melanoma : a case - control study in France. *Cancer Causes Control*. 2001;12:451–9.
48. Muiños Díaz Y, Saornil M a, Almaraz A, Muñoz-Moreno MF, García C, Sanz R. Iris color: validation of a new classification and distribution in a Spanish population-based sample. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(4):686–9.
49. Muiños Díaz Y. Color del iris: Validación de nueva clasificación y estudio como factor pronóstico en el melanoma de la úvea. Universidad de Valladolid; 2015.
50. Alonso Martínez P. Estudio de la supervivencia de pacientes con melanoma uveal de la Unidad referencial de Tumores Intraoculares. Universidad de Valladolid; 2013.
51. Saornil M. Iris colour and uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):448–51.
52. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, Augsburger J, Hoover RN. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med*. 1985;789–92.
53. Holly EA, Aston DA, Char DH, Holly EA, Aston DA, Char DH, et al. Uveal Melanoma in Relation to Ultraviolet Light Exposure and Host Factors Uveal Melanoma in Relation to Ultraviolet Light Exposure and Host Factors1. *Cancer Res*. 1990;50:5773–7.
54. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2002;101:175–82.
55. Rootman J, Gallagher R. Color as a risk factor in iris melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1984;95:558–61.
56. Li W, Judge H, Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM. Patterns of Tumor Initiation in Choroidal Melanoma. *Cancer Res*. 2000;(60):3757–60.
57. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(4):419–28.
58. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields J a., Shields CL. Intermittent and Chronic Ultraviolet Light Exposure and Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2005 Sep;112(9):1599–607.
59. Pane AR, Hirst LW. Ultraviolet light exposure as a risk factor for ocular melanoma in Queensland , Australia. *Ophthalmic Epidemiol*. 2000;7(3):159–67.

Bibliografía

60. Mallet JD, Gendron SP, Drigeard Desgarnier M-C, Rochette PJ. Implication of ultraviolet light in the etiology of uveal melanoma: A review. *Photochem Photobiol.* 2014 Aug 24;(90):15–21.
61. Seddon J, Gragoudas ES, Glym R, Egas K, Albert D. Host Factors, UV Radiation and Risk of Uveal Melanoma. A Case-control study. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(September):1274–80.
62. Yu G-P, Hu D-N, McCormick S a. Latitude and incidence of ocular melanoma. *Photochem Photobiol.* 2006;83(4):985.
63. Relethford JH. Hemispheric difference in human skin color. *Am J Phys Anthropol.* 1997 Dec;104(4):449–57.
64. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Dec;26(6):1169–84.
65. Singh A, Shields CL, Potter P De, Shields JA, Trock B. Familial Uveal Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:392–9.
66. Silcock A. Hereditary sarcoma of the eyeball. *Trans Pathol Soc Lond.* 1892;43:140–1.
67. Shamma HF, Watzke RC. Bilateral choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:617–23.
68. Singh AD, Shields CL, Shields J a., De Potter P. Bilateral Primary Uveal Melanoma. *Ophthalmology.* American Academy of Ophthalmology, Inc; 1996 Feb;103(2):256–62.
69. Ohta M, Nagai H, Shimizu M, Rasio D. Rarity of somatic and germline mutations of the Cyclin-dependent Kinase 4 Inhibitor gene, CDK41, in melanoma. *Cancer Res.* 1994;54:5269–72.
70. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, Hungerford JL, Swerdlow A, Newton Bishop JA. Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. *Int J Cancer.* 1995;60:622–6.
71. Folberg R. The familial occurrence of cutaneous melanoma, intraocular melanoma, and the dysplastic nevus syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(6):815–6.
72. Carreño E, Saornil M a, Garcia-Alvarez C, Lopez-Lara F, De Frutos-Baraja JM, Almaraz a. Prevalence of ocular and oculodermal melanocytosis in Spanish population with uveal melanoma. *Eye (Lond).* 2012 Jan;26(1):159–62.

73. López-Caballero C, Saornil-Alvarez M, Blanco-Mateos G. Choroidal melanoma in ocular melanosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(2):99–102.
74. Singh A, Damato B, Howard P, Harbour J. Uveal melanoma: genetic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):85–97.
75. Honavar S, Singh A, Shields C, Shields J. Iris melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(231-6).
76. Turner B, Siatkowski R, Augsburger JJ. Other cancers in uveal melanoma patients and their families. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(6):601–8.
77. Caminal J, Martínez J, Arias L. Multiple neoplasms in patients with uveal melanoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(9):535–40.
78. Holly E, Aston D, Ahn D, Kristiansen J, Char D. No excess prior cancer in patients with uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991;98(5):608–11.
79. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1784–9.
80. Yanoff M, Zimmerman L. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer*. 1967;20(4):493–507.
81. Sahel J, Pesavento R, Frederick A, Albert D. Melanoma arising de novo over a 16-month period. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(3):381–5.
82. Damato B. Detection of uveal melanoma by optometrists in the United Kingdom. *Ophthalm Physiol Opt*. 2001;21(4):268–71.
83. Zografos L. Uveal malignant melanoma: clinical features. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1^a ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p. 205–10.
84. Pach J, Robertson D, Taney B. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):325–31.
85. Char DH, Stone RD, Crawford JB, Wallyn R, Irvine a R, Hilton GF, et al. Diffuse melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*. 1980 Mar 1;64(3):178–80.

Bibliografia

86. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study : An Overview. *Cancer Control*. 2004;11(5):304–9.
87. Singh AD, Kivelä T. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin N Am*. 2005 Mar;18(1):129–42.
88. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. *Arch Ophthalmol*. 1997;(115):1537–44.
89. The AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer’s 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):376–83.
90. Kujala E, Kivelä T. Tumor, node, metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma evaluation of the 6th edition and future directions. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1135–44.
91. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol*. 1982;60:161–82.
92. Strickland D, Lee JAH. Melanomas of the eye: Stability of rates. *Am J Epidemiology*. 1981;113(6):700–2.
93. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS Report No. 1. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1268–73.
94. Trachopoulos N, Damato B. Examination techniques. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p. 171–4.
95. Anon. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. 1990. p. 1268–73.
96. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(6):639–47.
97. Coleman J, Abramson DH. Ultrasonic diagnosis of tumors of the choroid. *Arch Ophthalmol*. 1974;91(May):344–54.

98. Conway RM, Chew T, Golchet P, Desai K, Lin S, O'Brien J. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol*. 2005 Aug;89(8):950–5.
99. Bakri S, Sculley L, Singh A. Diagnostic techniques. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p. 175–80.
100. Papastefanou VP, Cohen VML. Uveal melanoma. *J Skin Cancer*. 2011 Jan;2011:573974.
101. Char DH, Stone RD, Irvine a R. Diagnosis modalities in choroidal melanoma. *Am J Epidemiology*. 1980;89:223–30.
102. Sallet G, Amoaku WMK, Lafaut BA, Brabant P, De Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(11):677–89.
103. Gündüz K, Pulido JS, Pulido JE, Link T. Correlation of fundus autofluorescence with fluorescein and indocyanine green angiography in choroidal melanocytic lesions. *Retina*. 2008;28(9):1257–64.
104. Krema H, Habal S, Gonzalez JE, Pavlin CJ. Role of optical coherence tomography in verifying the specificity of ultrasonography in detecting subtle subretinal fluid associated with small choroidal melanocytic tumors. *Retina*. 2014;34(2):360–5.
105. Espinoza G, Rosenblatt B, Harbour JW. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *American Journal of Ophthalmology*. 2004. p. 90–5.
106. Shields CL, Kaliki S. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Small Choroidal Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(7):850–6.
107. Mrejen S, Fung A, Silverman R. Potential pitfalls in measuring the thickness of small choroidal melanocytic tumors with ultrasonography. *Retina*. 2013;1293–9.
108. Bakri SJ, Sculley L, Singh AD. Imaging Techniques for Uveal Melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 46(1):1–13.
109. Houle V. Best cases in Radiologic - Pathologic correlation: choroidal melanoma. *Radiographics*. 2011.

Bibliografía

110. Garcia-Alvarez C. Estudio de la observación como alternativa terapéutica en el melanoma de coroides. Universidad de Valladolid; 2013.
111. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, Shields CL. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina*. 2005;25(6):767–71.
112. Bardenstein D, Char D, Irvine A, Stone R. Extramacular disciform lesions simulating uveal tumors. *Ophthalmology*. 99(6):944–51.
113. Char DH. Uveal malignant melanoma: differential diagnosis. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p. 212–8.
114. Shields CL, Shields J a., Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 Eyes with Uveal Metastases. *Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology, Inc; 1997 Aug;104(8):1265–76.
115. Sobottka B, Schlote T, Krumpaszky HG, Kreissig I. Choroidal metastases and choroidal melanomas: comparison of ultrasonographic findings. *Br J Ophthalmol*. 1998 Feb 1;82(2):159–61.
116. Esmaili DD, Mukai S, Jakobiec FA, Kim IK, Gragoudas ES. Ocular Melanocytoma Daniel D . Esmaili , MD Shizuo Mukai , MD. *Int Ophthalmol Clinis*. 49(1):165–75.
117. Shields CL, Perez B, Benavides R, Materin M a, Shields J a. Optical coherence tomography of optic disk melanocytoma in 15 cases. *Retina*. 2008 Mar;28(3):441–6.
118. Zakka K, Foos R, Omphroy C, Straatsma B. Analysis of an autopsy population. *Ophthalmology*. 1980;87(6):549–56.
119. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4651–9.
120. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N. Prognosis ant treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*. 1993;72(7):2219–23.
121. Lane A, Egan K, Harmon D. Adjutant interferon therapy for patients with uveal melanoma al high risk of metastasis. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2206–12.

122. 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 Jun 1;62(6):420–5.
123. Diener-West M, Reynolds S, Agugliaro D, Caldwell R, Cumming K, Earle J, 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;123:1639–43.
124. Mooy C, De Jong P. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(3):215–28.
125. Mclean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Martin DG. Inferred natural history of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980;19(7):760–70.
126. Kolanddjian N, Wei C, Patel S, Richard J, Dett T, Papadopoulos N, et al. Delayed systemic recurrence of uveal melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(5):443–9.
127. Diener-West M, Reynolds S, Agugliaro D, Caldwell R, Cumming K, Earle J, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438–44.
128. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Prause J, Kivelä T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer*. 1999;85(5):1151–9.
129. Singh AD, Borden EC. Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2005;18:143–50.
130. Zimmerman L, McLean I. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Epidemiology*. 1979;87(6):741–60.
131. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report No 4. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:886–93.
132. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) 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 Dec;138(6):936–51.

Bibliografia

133. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange J-D, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2825–31.
134. Shammas HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(1):63–9.
135. Kroll S, Char DH, Quivey J, Castro J. A comparison of cause-specific melanoma mortality and all-cause mortality in survival analyses after radiation treatment for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1998 Nov;105(11):2035–45.
136. Diener-West M, Hawkins B, 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*. 110(2):245–50.
137. Simpson ER. Ciliary body melanoma: a special challenge. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophthalmologie*. Canadian Ophthalmological Society; 2004 Jun;39(4):365–71.
138. Folberg R, Pe'er J. Uveal malignant melanoma: prognostic factors. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p. 272–6.
139. Shields CL, Shields J a, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Iris melanoma. *Ophthalmology*. 2001 Jan;108(1):172–8.
140. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields J a. Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS*. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; 2012 Feb;16(1):10–6.
141. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3268–75.
142. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma Histopathological characterization and influence on prognosis. *APMIS*. 2007;(6):1–16.
143. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1778–85.

144. Blanco G. Diagnosis and treatment of orbital invasion in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophthalmologie*. Canadian Ophthalmological Society; 2004 Jun;39(4):388–96.
145. Pach JM, Robertson DM, Taney BS, Martin JA, Campbell RJ. Pach prognostic extrascleral extension.pdf. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(March):325–31.
146. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990 Oct 1;66(7):1596–600.
147. Char D, Kroll S, Phillips T. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(8):1014–8.
148. Kaisserman I, Anteby I, Chowers I. Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):892–5.
149. Callender G. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1931;36:131–42.
150. McLean I, Zimmerman L, Evans R. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol*. 86(4):557–64.
151. Folberg R, Salomao D, Grossniklaus H. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of common malignancies of the eye and its adnexa. *Assoc Dir Anat Surg Pathol Hum Pathol*. 2003;34(2):114–8.
152. Mclean IW, Saraiva VS, Bumier MN. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol*. 2004;39:343–50.
153. Pe'er J, Gnessin H, Shargal Y, Livni N. PC-10 immunostaining of proliferating cell nuclear antigen in posterior uveal melanoma. Enucleation versus enucleations postirradiation groups. *Ophthalmology*. 1994;101(1):56–62.
154. Cruz P, Specht C, McLean I. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;65(1):112–5.
155. Folberg R, Pe'er J, Gruman L, Woolson R. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary uveal melanoma: a matched case-control study. *Hum Pathol*. 1992;23:1298–305.

Bibliografia

156. Folberg R, Chen X, Boldt H, Pe'er J, Brown C. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology*. 2001;108:996–1001.
157. Kivelä T, Mäkitie T, Al-Jamal R, Toivonen P. Microvascular loops and networks in uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004;39:409–21.
158. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol*. 2014 May;132(5):605–13.
159. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith P a, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1925–31.
160. Filloy A, Caminal JM, Varela MM, Gomà M, Arias L, Arruga J. Análisis citogenético del melanoma de coroides. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014;89(1):17–21.
161. Crosby M, Yang H, Gao W, Zhang L, Grossniklaus H. Serum vascular endothelial growth factor levels correlate with number and location of micrometastases in a murine model of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:112–7.
162. Beutel J, Wegner J, Wegner R. Possible implication of MCAM expression in metastasis and non-metastatic of primary uveal melanoma patients. *Curr Eye Res*. 2009;34:1004–9.
163. Franco R, Botti G, Mascolo M. CXCR-CXCL12 and VEGF correlate to uveal melanoma progression. *Front Biosci*. 2010;2:13–21.
164. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, et al. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma IV. Local Treatment Failure and Eucleation in the First 5 Years after Brachytherapy. COMS Report No. 19. *Ophthalmology*. 2002;109:2197–206.
165. Augsburger JJ. Is observation really appropriate for small choroidal melanomas. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1993;91:147–75.
166. Shields CL, Shields J a., Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk Factors for Growth and Metastasis of Small Choroidal Melanocytic Lesions. *Ophthalmology*. 1995 Sep;102(9):1351–61.

167. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:886–93.
168. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(3):360–4.
169. Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br J Cancer.* Nature Publishing Group; 2010 Jul 27;103(3):285–90.
170. Lommatzsch PK. Results after -irradiation (^{106}Ru / ^{106}Rh) of choroidal melanomas : 20 years ' experience. *Br J Ophthalmol.* 1986;70(11):844–51.
171. Gragoudas E, Goitein M, Verhey L. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology.* 1980;87(6):571–81.
172. Gragoudas ES, Lane AM. Irradiación del melanoma uveal con partículas cargadas. *Retina.* 4th ed. New York, USA: Elsevier Inc; 2009. p. 683–9.
173. Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Inicial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol.* 2009;94(1):111–7.
174. Papaefthymiou G, Guss H, Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-years experience. *J Neurosurg.* 2000;93(suppl 3):184–8.
175. Weber D, Bogner J, Verwey J. Protom beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: A comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):373–84.
176. Petersch B, Bogner J, Dieckmann K, Pötter R, Georg D. Automatic real-time surveillance of eye position and gating for stereotactic radiotherapy of uveal melanoma. *Med Phys.* 2004;31(12):3521–7.
177. Damato BE, Foulds WS. Resección quirúrgica del melanoma coroideo. *Retina.* 4th ed. New York, USA: Elsevier Inc; 2007. p. 691–700.
178. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jun;125(6):745–66.

Bibliografia

179. Damato B, Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology*. 2004;111(5):977–83.
180. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):213–8.
181. Damato B, Wong D, Green F, Mackenzie J. Intrasceral recurrence of uveal melanoma after transretinal “endoresection.” *Br J Ophthalmol*. 2001;85(1):114–5.
182. Singh A, Kivelä T, Seregard S, Robertson D, Bena J. Primary transpupillary thermotherapy of small choroidal melanoma: is it safe? *Br J Ophthalmol*. 2008;92(6):727–8.
183. Seregard S, Landau I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1):19–22.
184. Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, Haik BG, Bedford M, Packer S, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol*. 1988 Jul 1;72(7):494–7.
185. Marwaha G, Macklis R, Singh A, Wilkinson A. Brachytherapy. In: Singh A, Pelayes E, Seregard S, Macklis R, editors. *Ophthalmic Radiation Therapy Techniques and Applications*. Basel: Karger; p. 29–35.
186. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1930;14(4):145–52.
187. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*. 1966;50:147–55.
188. Sealy BR, Roux M, Rapley F, Hering E, Shaekleton O, Sevel O. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources. 1976;551–4.
189. Seregard S, Damato B, Fleming P. Uveal malignant melanoma: management options - brachytherapy. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p. 241–7.
190. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye*. 2012 Nov 23;27(2):119–27.

191. Blanco Teijeiro MJ, Piñeiro Ces A, Asensio Durán M, Bande Rodríguez M, Bergés O, Caminal Mitjana JM, et al. Guías de “Melanoma Uveal. Guías de Práctica Clínica de la SERV.” Sociedad Española de Retina y Vitreo, editor. 2016.
192. Edge S, Byrd D, Carducci M, Compton C. AJCC Cancer Staging Manual. 7th editio. New York, NY, Springer; 2009.
193. Sahoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, Freire J, Emrich J, Reiff J, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2011 Feb;118(2):402–7.
194. Damato B. Adjunctive plaque radiotherapy after resection of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;30:123–32.
195. Garcia-Arumi J, Leila M, Zapata MA, Velázquez D, Dinares-Fernandez MC, Tresserra F, et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina*. 2015 Apr;35(4):628–37.
196. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Oct;45(10):3425–34.
197. Wen JC, Oliver SC, McCannel T a. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. Nature Publishing Group; 2009 Jun;23(6):1254–68.
198. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond)*. Nature Publishing Group; 2013 Feb;27(2):163–71.
199. Marconi DG, de Castro DG, Rebouças LM, Bernardes Gil GO, Fogaroli RC, Conte Maia MA, et al. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma. *Brachytherapy*. 2013;12(3):235–9.
200. Yarovoy A a, Magaramov D a, Bulgakova ES. The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2012;11(3):224–9.
201. Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma . A meta-analysis of studies including 1 , 066 patients. *Acta Ophthalmol*. 1999;77:414–7.

Bibliografía

202. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Feb 29;238(2):129–37.
203. Simpsom R. Uveal melanoma: Approaches to mangement. Kertes PJ, Johnson TM Evidence-based eye care. Lippincot. Philadelphia; 2014.
204. The Collaborative Ocular Melamona Study Group. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma, III: Initial Mortality Findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:969–82.
205. García-álvarez C, Saornil M, López-Lara F, Almaraz A, Muñoz M, Frutos-Baraja J, et al. Episcleral brachytherapy for uveal melanoma : analysis of 136 cases. *Clin Transl Oncol*. 2012;(14):350–5.
206. Correa R, Pera J, Gómez J, Polo A, Gutiérrez C, Caminal JM, et al. (125)I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: a single-institution experience in Spain. *Brachytherapy*. 2009;8(3):290–6.
207. Jensen AW, Petersen I a, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):101–8.
208. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA. Plaque Radiotherapy for Large Posterior Uveal Melanomas (> 8-mm thick) in 354 Consecutive Patients. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1838–49.
209. Martín R, Vecilla G. Agudeza visual. *Manual de Optometría*. 1ª ed. Ed. Medica Panamericana S.A.; 2011. p. 2–21.
210. Bailey IL, Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res*. Elsevier Ltd; 2013 Sep 20;90:2–9.
211. Holladay JT. Proper method calculating average visual acuity. *J Refract Surg*. 1997;13(July/August):388–91.
212. Touzeau O. Calculs de l ' acuité visuelle moyenne et de la variation d ' acuité visuelle à partir d ' une échelle décimale. *J Fr Ophtalmol*. 2003;26(6):586–90.

213. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, Hsieh C-C. Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1986;93:666–74.
214. Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J. Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy. *Br J Ophthalmol*. 1996 Feb 1;80(2):117–24.
215. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J. Risk Factors for Radiation Maculopathy and Papillopathy after Intraocular Irradiation. *Ophthalmology*. 1999;106:1571–8.
216. Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M. 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):989–95.
217. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, Rivera D, Alkaiissi A, Steffey BA, 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(1):127–36.
218. Wisely CE, Hadziahmetovic M, Reem RE, Hade EM, Nag S, Davidorf FH, et al. Long-term visual acuity outcomes in patients with uveal melanoma treated with 125 I episcleral OSU-Nag plaque brachytherapy. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2015;1–11.
219. Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT. Long-term results of Iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1992;99:767–74.
220. Char DH, Castro JR, Quivey JM, Phillips TL, Irvine AR, Stone RD, et al. Uveal Melanoma Radiation. I125 Brachytherapy versus Helium ion irradiation. *Ophthalmology*. 1989;96:1708–15.
221. Cruess A, Augsburger J, Shields J, LA D, Amsel J. Visual results following cobalt plaque radiotherapy for posterior uveal melanomas. *Ophthalmol*. 1984;91(2):131–6.
222. Frutos Baraja J. Influencia de la tasa de dosis absorbida en el tratamiento del melanoma de úvea posterior con braquiterapia episcleral. Universidad de Valladolid; 2015.
223. 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):619–23.

Bibliografia

224. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) 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 Jul;114(7):1363–71.
225. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Baseline Echographic Characteristics of Tumors in Eyes of Patients Enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS Report No. 29. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1390–7.
226. Graell X, Caminal JM, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pujol O, Roca G, Arruga J. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival. *Arch Soc Esp*. 2007;82:343–7.
227. Sakamoto T, Sakamoto M, Yoshikawa H, Hata Y, Ishibashi T. Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 1996;(121):276–83.
228. Hudson H, Valluri S, Rao N. Choroidal melanomas in Hispanic patients. *Am J Ophthalmol*. 1994;(52):41–4.
229. Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan;54(1):652–6.
230. Damato BE, Coupland SE. Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. *Eye (Lond)*. Nature Publishing Group; 2012 Feb;26(2):292–9.
231. Gallagher R, Elwood J, Rootman J, Spinelli J, Hill G. Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst*. 1985;(74):775–8.
232. Seddon J, Sahagian C, Glynn R, Sperduto R, Gragoudas E. Evaluation of an iris color classification system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:1592–8.
233. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol*. 2002;(86):333–8.
234. Mclean IW. Prognostic Features of Uveal Malignant Melanoma. *Ophthalmol Clin N Am*. Washin; 1995;8(March):143–53.
235. Gündüz K, Shields C, Shields J. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:170–7.

236. Shields J a, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. Elsevier Inc; 2015 Mar;122(2):414–28.
237. Khan N, Khan MK, Bena J, Macklis R, Singh AD. Plaque Brachytherapy for Uveal Melanoma : A Vision Prognostication Model. *Int J Radiat Oncol*. 2012;84(3):e285–e290.

10 ANEXOS

ANEXO 1. Modelo de Consentimiento Informado para la investigación clínica

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA											
Nombre del paciente											
Nº Hª Cª											
Nombre del médico											
<p>Su diagnóstico es Melanoma de Coroides, que es un tumor intraocular.</p> <p>Actualmente se están realizando estudios con los pacientes que tienen la misma enfermedad que Ud. con el objeto de mejorar la supervivencia y la calidad de vida a largo plazo de la enfermedad. Su participación en este estudio no conlleva incomodidades o complicaciones propias del mismo.</p> <p>Doy mi consentimiento para que con carácter de confidencialidad se utilicen mis datos, fotos, vídeos y elementos anatómicos (extraídos por causa de la misma patología), y fluidos (sangre, humor vítreo, etc.) con fines didácticos y de investigación, que podrán culminar en publicaciones en revistas, o congresos científicos, aclarando que los mismos serán tratados con total confidencialidad y no serán utilizados para realizar experimentos de clonación, modificación genética o cualquier otro no aprobado por la legislación actual.</p> <p>Al firmar este consentimiento informado certifico de manera clara que he sido informado, he leído y entendido el presente documento, presentado todas mis inquietudes al médico, quien me ha aclarado las mismas de manera satisfactoria.</p> <p>De esta manera autorizo al Hospital Universitario de Valladolid a través de la Dra. Mª A. Saornil a realizar el tratamiento propuesto para mi enfermedad, aceptando los riesgos inherentes a mi caso así como los correspondientes postoperatorios.</p>											
Valladolid	día			mes			año				
Firma de paciente o familiar						Firma del médico oftalmólogo					
DNI:						Nº Col:					
REVOCACIÓN											
<p>Por medio de la presente declaro que después de ser informado/a del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación/revocación (táchese lo que no proceda) para la utilización de mis datos, elementos anatómicos o fluidos, como parte de un estudio de investigación haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.</p>											
Valladolid	día			mes			año				
Firma de paciente o familiar						Firma del médico oftalmólogo					
DNI:						Nº Col:					

ANEXO 2. Protocolo de primera visita

PROTOCOLO DE MELANOMA UVEAL - HCUV									
Nº de registro									
Nº 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)		
Pseudofaquia	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)
Otras				
Gonioscopia				
Invasión angular				Si (1) No(0)

Localización y tamaño													
					FO (subjetiva)			ECO					
Base máxima							,						
Base a 90°							,						
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)							
Longitud:					Temporal(T) – Nasal (N)								
Latitud:					Superior (S) – Inferior (I)								
Afecta Polo posterior							Si (1)	No(0)					
Afectación macular							Si (1)	No(0)					
Yuxtapapilar							Si (1)	No(0)					
Forma tumor				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)					
Síntomas							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)					
Pruebas de extensión extraocular al diagnóstico													
TAC Extensión extraocular							Si (1)	No(0)					
RNM Extensión extraocular							Si (1)	No(0)					
Pruebas de extensión sistémica al diagnóstico													
Metástasis							Si (1)	No(0)					
Afectación hepática							Si (1)	No(0)					
Otra localización:							Si (1)	No(0)					

CLASIFICACION DEL MELANOMA										
Tamaño COMS				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			
Duración implante		(Horas)							,		
Dosis (gy)		Ápex							,		
		Nervio óptico							,		
		Fóvea							,		
		Cristalino							,		
		Esclera							,		
		Centro del ojo							,		
		COMS							,		
		ICRU							,		
Actividad (mCi)								,			
Isótopo		Rutenio (1) Yodo (2)									
Tamaño placa (mm)											
Nº de fuentes											
Forma placa		(1: escotada; 2: no escotada)									
Posición		Radial (º)									
		Transversal (hh:mm)						:			
RTE protones								Si (1)	No(0)		
Fecha		Día			Mes			Año			
Termoterapia TT								Si (1)	No(0)		
Nº sesiones											
Fecha		Día			Mes			Año			

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)		

CIRUGIA DE CATARATAS										
Fecha	Día			Mes			Año			

ANATOMIA PATOLOGICA					
N ° de biopsia					
Tamaño					
Descripción macroscópica					
Diámetro basal					
Altura					
Preparación					
Base					
Altura					
Localización					
Del tumor					
Iris		Si (1)	No(0)		
Malla trabecular		Si (1)	No(0)		
Cuerpo ciliar		Si (1)	No(0)		
Entre ora y ecuador		Si (1)	No(0)		
Ecuador		Si (1)	No(0)		
Entre ecuador y papila		Si (1)	No(0)		
Del margen anterior					
		CC (1)	Resto(2)		
Tipo celular (%)					
Névicas					
Fusiforme A					
Fusiforme B					
Epitelioides					
Clasificación		Fusifor. (1)	Mixto (2)	Epitel. (3)	N.C. (4)
Mitosis					
N° en 10 HPF x 40					
Indice Proliferativo (Mib-1)					
Otras características					
Tipo infiltrativo/difuso		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Membrana de Bruch rota		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión de retina		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Desprendimiento de retina		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Células tumorales en vítreo		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión de venas vorticosas		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión en canal emisario		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Localización yuxtapapilar		Si (1)	No (0)	ND (9)	
Invasión del nervio óptico					
(0) No					
(1) Anterior a lámina cribosa					
(2) Lámina cribosa					
(3) Detrás de lámina cribosa					
(9) No determinable					
Extensión extraescleral					
(0) No					
(1) Esclera sin llegar a superficie					
(2) Superficie escleral					
(3) Extensión extraescleral sin transección					
(4) Extensión extraescleral con residuo orbitario presumible					
Inflamación		No o mínima (0)	Moderada (1)	Marcada (2)	
Pigmentación		No o mínima (0)	Moderada (1)	Marcada (2)	
Necrosis		No (0)	< 10% (1)	10-50% (2)	> 50% (3)

ANEXO 3. Protocolo de seguimiento

HOJA DE SEGUIMIENTO – PROTOCOLO DE MELANOMA UVEAL HCUUV				
Revisión nº				
Tiempo de seguimiento (en meses)				
Fecha	Día	Mes	Año	
Apellidos				
Nombre				
Nº de Registro				
Nº de Historia Clínica				
Ttos.	Braquiterapia (0) No (1) Si	RTE (0) No (1) Si	TTT (0) No (1) Si	Enucle. (0) No (1) Si
Observación (0) No (1) Si				
Cirugía (0) No (1) Si				
AV afecto				
AV adeifo				
PIO afecto				
PIO adeifo				
ECO				
B. M.	*		AGF ó RET	
B. 90º	*		*	
A.M.	*		*	
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)
* Para AV<0.05: CD=0.01 MM=0.005 PL=0.001				
Complicaciones del tratamiento				
Ptosis	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Necrosis escleral	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Dolor	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Catarata	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Diplopia	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Desprendimiento de retina	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Retinopatía por radiación	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Neuropatía por radiación	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Hemorragia vítrea	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
GNV	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Membrana epirretinina	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Exposición implante	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Otros	Si (1) No(0)		Si (1) No(0)	
Espesor macula OCT (µm)				
Recidiva				
Fecha				
Metástasis				
Fecha				
Defunción				
Fecha				
Motivo				

ANEXO 4. Recogida de datos para la dosimetría

Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 Unidad de Oncología Ocular

Braquiterapia epiescleral									
Recogida de datos									
Datos del paciente									
Nombre									
NHC									
Diagnóstico									
Ojo afecto									
Medio de imagen	FO	TAC	RMN	US	Trans	Angio			
Tamaño del tumor									
Altura (mm)									
Tamaño radial (mm)									
Tamaño Transverso (mm)									
Posición del tumor									
Longitud									
Latitud									
Posición de los órganos de riesgo									
Distancia a mácula (mm)									
Distancia a no (mm)									

Ojo derecho


Ojo izquierdo


ANEXO 5. Informe de la dosimetría (ejemplo)

<u>Braquiterapia episcleral</u>		<u>Unidad de Tumores Intraoculares</u>	
<u>Informe dosimétrico</u>		<u>Hospital Clínico Universitario de Valladolid</u>	
Informe dosimétrico de Braquiterapia Episcleral			
<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			
<u>Órgano</u>	<u>Dosis (Gy)</u>	<u>Tasa de dosis (cGy/h)</u>	
Punto de prescripción	86,71	90,32	
Nervio óptico	19,27	20,07	
Mácula	32,07	33,41	
Cristalino	19,16	19,95	
<u>Esclera</u>	246,8	257,0	
Centro del ojo	33,12	34,50	
COMS	86,75	90,36	
ICRU	149,8	156,1	
	<u>Detes del PTV</u>		
	<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		

