



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

Trabajo fin de grado

Braquiterapia en tumores conjuntivales tratados en el  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Autora: Adriana Zárate Maestu

Tutora: Patricia Diezhandino García

Curso 2021-2022

## ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
2.1. Recuerdo anatómico e histológico.....	2
2.2. Clasificación histológica de los tumores conjuntivales.....	3
2.2.1. Carcinoma escamoso conjuntival.....	3
2.2.2. Melanoma conjuntival.....	3
2.3. Manejo de los tumores conjuntivales.....	4
2.4. Tratamientos.....	4
2.5. Braquiterapia.....	6
3. Hipótesis y objetivos.....	8
3.1. Hipótesis.....	8
3.2. Objetivo principal.....	8
3.3. Objetivos específicos.....	8
4. Material y métodos.....	8
4.1. Diseño.....	8
4.2. Ámbito.....	9
4.3. Población de estudio.....	9
4.4. Criterios de inclusión.....	9
4.5. Criterios de exclusión.....	9
4.6. Indicación de braquiterapia.....	9
4.7. Protocolo diagnóstico y terapéutico.....	9
4.8. Braquiterapia, planificación y dosimetría.....	10
4.9. Implante de la placa.....	10
4.10. Seguimiento.....	10
4.11. Proceso de recogida de datos.....	10
4.12. Análisis estadístico.....	11
4.13. Consideraciones éticas.....	11
5. Resultados.....	11
5.1. Datos sociodemográficos.....	11
5.2. Datos de los tratamientos administrados.....	13
5.3. Datos de la braquiterapia.....	13
5.4. Seguimiento y control tumoral.....	15

6. Discusión .....	16
7. Limitaciones.....	19
8. Conclusiones .....	19
9. Agradecimientos .....	20
10. Bibliografía .....	20
11. Anexos .....	23

## 1. RESUMEN

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Tumores de la conjuntiva como el carcinoma escamoso o el melanoma pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente. Entre los tratamientos disponibles se encuentra la biopsia escisional, la crioterapia y los quimioterápicos tópicos. La braquiterapia epiescleral adyuvante se considera una alternativa a la enucleación cuando existe invasión corneoescleral. El objetivo de este estudio es determinar si la braquiterapia epiescleral adyuvante es efectiva como prevención de la recurrencia y diseminación a distancia de los tumores conjuntivales en estadios localizados.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo realizado mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes con tumores conjuntivales que han sido tratados con braquiterapia epiescleral adyuvante desde mayo de 1999 hasta febrero de 2022 en la Unidad de Tumores Intraoculares del HCUV. Considerando variables sociodemográficas, tratamientos recibidos, tratamiento braquiterápico y de la respuesta tumoral.

### RESULTADOS

De los 18 pacientes seleccionados, 7 con diagnóstico de carcinoma epidermoide y 11 de melanoma recibieron tratamiento braquiterápico adyuvante con una dosis media en el ápex tumoral de 79,90 Gy. Durante la mediana de seguimiento de 46,80 meses, no se produjo recurrencia local en ninguno de los pacientes, en 6 se produjo recurrencia tumoral en un lugar distinto al del implante y 2 de ellos precisaron exenteración y 1 enucleación. En dos pacientes se produjo diseminación metastásica.

### CONCLUSIONES

La braquiterapia adyuvante es una alternativa efectiva como tratamiento adyuvante de melanomas y carcinomas conjuntivales en los que se sospecha invasión corneoescleral previniendo la recurrencia local, reduciendo la aparición de invasión intraocular y por ende de la necesidad de enucleación y exenteración.

### PALABRAS CLAVE

Braquiterapia epiescleral, melanoma conjuntival, carcinoma escamoso conjuntival, recurrencia local.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los tumores de la conjuntiva son los más frecuentes del ojo y anejos, abarcan un amplio espectro, incluyendo lesiones benignas, premalignas y malignas. Pueden originarse de cualquiera de las células que componen la conjuntiva, aunque los más frecuentes son los de origen melanocítico, epitelial y linfoide [1].

Los tumores malignos de la conjuntiva tienen una incidencia de 1.37 casos por millón de personas al año [2] y el tipo de tumor varía según características demográficas, como la edad, la raza, el estado inmunitario del paciente, la exposición crónica a determinados factores y su localización en la conjuntiva [3].

Los tumores malignos son más comunes en hombres de raza blanca y su incidencia aumenta con la edad. Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de tumores conjuntivales destacan:

La exposición a luz ultravioleta, la historia familiar, inmunodeficiencias, infección por VIH, Virus del papiloma humano, Hepatitis C, *Helicobacter pylori*, *Chlamidia psittaci*, Herpes virus humano 8, pacientes trasplantados, enfermedades autoinmunes, xeroderma pigmentoso, exposición crónica al humo de tabaco, derivados del petróleo, aceites industriales, presencia de pterigión, estados de inflamación crónica y la preexistencia de lesiones como nevus, melanosis adquirida primaria o hiperplasia linfoide [3–6].

Estos tumores suelen ser fácilmente identificables en la exploración oftalmológica rutinaria. La mayoría son de carácter benigno y permiten mantener una actitud conservadora o mínimamente invasiva. Sin embargo, los tumores más agresivos, de carácter premaligno o maligno tales como carcinomas, melanomas o linfomas pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente, por lo que es prioritario su diagnóstico precoz, confirmación histológica y estudio de extensión. Su tratamiento tiene como objetivo conseguir el control local de la enfermedad, preservando la integridad anatómica y funcional de la superficie ocular [7].

### 2.1 RECUERDO ANATÓMICO E HISTOLÓGICO

La conjuntiva es una membrana mucosa, transparente, fina y flexible, que deriva del ectodermo ocular de superficie, recubre los párpados, fórnices y toda la superficie anterior del globo ocular (a excepción de la córnea). Se divide en tres regiones diferentes (ANEXO 1) [8]:

- Conjuntiva palpebral o tarsal: se extiende por la superficie interna de los párpados.
- Conjuntiva del fórnix: es un receso en el cual la conjuntiva palpebral se continúa con la conjuntiva ocular, lo cual permite vincular en una unidad móvil los párpados y el globo ocular.
- Conjuntiva bulbar u ocular: se subdivide a su vez en conjuntiva escleral y conjuntiva limbar. La plica semilunar y la carúncula forman parte de ella y se localizan en la región más medial de la misma [8,9]

La conjuntiva es un tejido ampliamente vascularizado y con un gran componente linfático. La vascularización le llega de ramas de las arcadas marginales de los párpados (conjuntiva tarsal), arcadas periféricas tarsales y de las arterias ciliares anteriores (conjuntiva bulbar). Las conexiones linfáticas de la conjuntiva son paralelas a las de los párpados, drenando a los nódulos linfáticos preauriculares y submandibulares. La inervación sensitiva la recibe fundamentalmente de la rama oftálmica del trigémino, pero una porción variable de la conjuntiva inferior está inervada por ramas de la división maxilar [10].

Histológicamente se compone de un epitelio estratificado no queratinizado de dos o más capas situado sobre un estroma formado por tejido conectivo fibrovascular que tiene vasos, nervios y linfáticos, con un grosor medio de 33 micras. En el estrato basal del epitelio las células tienen una morfología cuboidea y según se van acercando a la superficie adquieren una forma más aplanada. En la capa basal se encuentran los melanocitos que producen melanina y la inyectan a las células de alrededor. Por todo el epitelio se pueden observar células caliciformes y glándulas lacrimales accesorias. En la carúncula se pueden encontrar folículos pilosos finos, glándulas sebáceas y glándulas lagrimales accesorias [1,8]. Además, la conjuntiva presenta una capa linfoide que en algunas zonas forma agregados especializados, el CALT (Tejido Linfoide Asociado a Conjuntiva) que está formado por acúmulos de linfocitos T y B relacionados con el proceso de información antigénica y forma parte del Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT). [11].

El epitelio conjuntival tiene múltiples funciones, protege al ojo ya que establece una barrera física e inmune, contribuye al film lagrimal mediante la producción de mucina y la zona límbica contribuye al mantenimiento de la integridad del epitelio corneal [12].

## 2.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES CONJUNTIVALES

El espectro de tumores conjuntivales es muy amplio, ya que pueden originarse de cualquiera de los tipos celulares que constituyen la conjuntiva, la clasificación que más información aporta es la histológica (ANEXO 2). Las estirpes más comunes son la melanocítica representando la mitad de las lesiones, la epitelial y la linfoide [13]. Las lesiones benignas suponen un 52% del total, las premalignas un 18% y las malignas un 30%. La importancia radica en que una gran parte de tumores malignos tienen origen en su homólogo benigno o premaligno [14].

### 2.2.1 CARCINOMA ESCAMOSO CONJUNTIVAL

El Carcinoma epidermoide o escamoso es la neoplasia conjuntival maligna más común. Forma parte de las OSSN (neoplasias escamosas de la superficie ocular) tiene origen en las queratosis actínicas y neoplasias intraepiteliales. Se desarrolla cuando las células displásicas penetran la membrana basal e invaden el tejido subconjuntival [6,15].

La mayoría son bien diferenciados y su crecimiento suele ser lento y superficial, pero lesiones no tratadas o parcialmente resecaadas pueden llegar a invadir la lamela esclerocorneal, penetrar en la cámara anterior del globo ocular, extenderse posteriormente a través del septum orbitario e invadir los tejidos blandos orbitarios, llegando a producirse enfermedad metastásica en un 1% de los casos [3,16,17]. Para estadiar el carcinoma escamoso se sigue la séptima edición de la Clasificación TNM de la AJCC [18].

### 2.2.2 MELANOMA CONJUNTIVAL

El melanoma conjuntival supone el 2% de las neoplasias oculares [19], el 75% de los casos se origina de una MAP con atipia, el 20-30% de un nevus, el 5-10% *de novo* y muy infrecuentemente de una melanosis racial [3]. Tiene una gran capacidad de invasión local y sistémica a través de los linfáticos, por lo que antes de comenzar a tratar es esencial determinar el grado de extensión. A pesar de un adecuado enfoque terapéutico, en torno

a la mitad de los pacientes presenta recurrencias y en un tercio de los casos metastatiza a distancia a los 10 años [20–22]. Una vez se presenta la enfermedad diseminada no existe tratamiento eficaz y la enfermedad tiene un desenlace fatal con tiempos de supervivencia cortos de 30 meses tras recidivas locales y 8 meses tras metástasis a distancia [23]

Para realizar el estadiaje del melanoma conjuntival, se sigue la octava edición de la Clasificación TNM de la AJCC [24], además otros factores como el grosor tumoral, la presencia de ulceración, la multifocalidad o un alto índice mitótico, se asocian a un pronóstico pobre [25].

### 2.3 MANEJO DE LOS TUMORES CONJUNTIVALES

El primer paso en el manejo de los tumores conjuntivales consiste en llevar a cabo una historia clínica detallada, que incluya datos como la fecha de aparición de la lesión, precursores, crecimiento, presencia de síntomas acompañantes, antecedentes oftalmológicos, personales y familiares. Deberá realizarse además un examen ocular, tomar la presión intraocular, fondo de ojo y evaluar la agudeza visual [9,26]. Seguidamente se procederá con un examen exhaustivo de la conjuntiva, realizando una eversión de los párpados, describiendo la lesión, el tamaño, localización, si la lesión es circunscrita o difusa, uni o bilateral, la relación con estructuras anatómicas como el limbo esclerocorneal, la carúncula o el fórnix, si se sospecha precancerosa o maligna y si existe extensión intra o extraorbitaria [5].

Para determinar si hay invasión local intraocular u orbitaria se usan pruebas complementarias como el examen con lámpara de hendidura, las fotografías de polo anterior, la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA), la ecografía ocular y la biomicroscopía ultrasónica entre otras [26–28].

Se debe realizar la palpación de los linfáticos regionales y, cuando se considere indicado, un estudio de extensión, donde pruebas como la resonancia magnética y la biopsia del ganglio centinela cobran importancia para detectar la diseminación a distancia de la enfermedad [3].

La realización de una biopsia es clave para conseguir el diagnóstico definitivo y un enfoque terapéutico, esta puede ser incisional, escisional o en mapa. En ocasiones la citología exfoliativa o la biopsia por aspiración con aguja fina pueden proporcionar una valiosa información [29].

### 2.4 TRATAMIENTOS

La actitud terapéutica dependerá del diagnóstico de presunción, el tamaño, la extensión y principalmente la confirmación histológica.

#### OBSERVACIÓN

Es el tratamiento de elección para la mayoría de tumores benignos como pueden ser los nevus, los dermolipomas o melanosis raciales. Las lesiones deben ser reevaluadas cada 6-12 meses en busca de cambios, crecimiento o sintomatología de nueva aparición y si se sospecha malignidad se deberá tomar un papel activo [1,9].

#### BIOPSIA INCISIONAL

Se reserva para lesiones extensas sintomáticas o sospechosas de malignidad como la melanosis adquirida primaria, el carcinoma de células escamosas o el carcinoma sebáceo. También puede ser una técnica

apropiada si el tratamiento a realizar es radioterápico, quimioterápico o con medicación tópica, como en el caso de tumores linfoides, carcinomas escamosos, y melanosis adquiridas primarias. El tratamiento definitivo se planificará según los resultados de la biopsia [3,5]. No deben realizarse biopsias incisionales en melanomas ya que aumenta el riesgo de diseminación y recidiva [9,26].

### BIOPSIA ESCISIONAL

La extirpación simple es la técnica de elección en tumores con un tamaño menor o igual a 15 mm de base, benignos sintomáticos y en tumores con sospecha de malignidad como el carcinoma escamoso o el melanoma. En tumores pequeños y circunscritos, la biopsia puede ser terapéutica si conlleva su extirpación completa. Respecto a la biopsia incisional, presenta la ventaja de que disminuye el riesgo de siembras tumorales [5]. Cuando estas lesiones se encuentran en el fórnix conjuntival pueden ser completamente reseadas y realizarse una reconstrucción primaria de la córnea. En los tumores adyacentes al limbo el abordaje difiere ya que pueden invadir el epitelio corneal y la esclera, por lo que se opta por realizar una escleroqueratoconjuntivectomía con cierre primario. Si el defecto no puede ser cerrado primariamente se procederá a realizar un injerto de membrana mucosa, idealmente de conjuntiva del fórnix del ojo ipsilateral o contralateral y en caso de no ser posible de mucosa oral del propio paciente o de membrana amniótica de donantes [3,30,31].

El procedimiento más extendido es la técnica “*no touch*”, que consiste en realizar una resección sin tocar la masa tumoral, manipulando únicamente los tejidos circundantes sanos, y en condiciones de sequedad, sin soluciones salinas balanceadas para prevenir siembras. [3,5,14].

### BIOPSIA EN MAPA

Es usada para tratar aquellos tumores conjuntivales extensos, multicéntricos o aquellos que han invadido desde estructuras adyacentes. El número de tomas realizadas depende de la extensión del tumor en la conjuntiva, puede ser una técnica de elección en el carcinoma sebáceo, o melanomas multicéntricos [5].

### CRIOTERAPIA

La crioterapia en el lecho quirúrgico se puede usar como tratamiento adyuvante en las biopsias escisionales, consiguiendo aumentar los márgenes libres y con ello disminuir la recidiva tumoral. Puede ser usada como tratamiento principal de la melanosis adquirida primaria, y en la invasión pagetoide del carcinoma de glándulas sebáceas. Generalmente se realizan de 2 a 3 ciclos de congelación-descongelación en función del grosor del tumor. Entre sus efectos adversos destacan la aparición de quémosis conjuntival durante una semana como mínimo, cataratas, uveítis, adelgazamiento de la esclera o la córnea y phthisis bulbi en caso de congelación del globo ocular [19,22,32].

### QUIMIOTERAPIA

El uso de quimioterápicos tópicos como mitomicina C o 5 fluorouracilo han demostrado eficacia en el tratamiento de lesiones epiteliales malignas como el carcinoma epidermoide, melanoma y la invasión pagetoide del carcinoma sebáceo. Pueden ser usados como fármacos de primera línea o ante recurrencias tras tratamientos quirúrgicos. Uno de los principales problemas del tratamiento tópico es su incapacidad de alcanzar



zonas profundas. Entre sus efectos adversos encontramos el síndrome de ojo seco y la queratitis ulcerativa. Su uso excesivo o la preexistencia de heridas puede dar lugar a la aparición de queratolisis y cataratas [33]. Otro fármaco de uso tópico es el interferón, con una toxicidad menor para el epitelio que los citados anteriormente, y por ello requiere pautas de tratamiento mucho más amplias [9,16].

Ante la existencia de una enfermedad diseminada se optará por quimioterapia sistémica, como en el caso de linfomas sistémicos (tratados con inmunoterapia y/o quimioterapia) [34].

## ENUCLEACIÓN

Técnica de elección ante los tumores que han invadido el globo ocular. Para llevarla a cabo de una manera correcta se hace necesario la resección de la conjuntiva íntegra, junto con el globo ocular para evitar siembras tumorales [6].

## EXENTERACIÓN

Reservada para el tratamiento de casos avanzados en los que hay evidencia clínica y radiológica de invasión orbitaria o en tumores que invaden la totalidad de la conjuntiva. Los párpados pueden conservarse, siempre que la conjuntiva palpebral no esté afectada. Es de elección en los melanomas si existe invasión orbitaria y/o intraocular, (no se suele realizar enucleación ya que deja la conjuntiva, lugar donde se originó el tumor y puede ser fuente de nuevas recurrencias) [5,9].

## RADIOTERAPIA

Para el tratamiento de tumores conjuntivales se puede optar por el uso de radioterapia externa (RTE) o braquiterapia. La RTE se basa en el uso de aceleradores lineales que emiten rayos x o electrones. [35].

Para el tratamiento de linfomas conjuntivales o de tumores metastásicos se administra a dosis de entre 30-40 Gy; en el tratamiento del melanoma resistente a radiación y el carcinoma escamoso, se requieren dosis superiores, de 60-80Gy [5,9].

En los linfomas conjuntivales, ya sean de alto o bajo grado e independientemente del tipo histológico, la radioterapia consigue altas tasas de control local, aunque la posibilidad de recurrencia con diseminación a distancia es de entorno a un 17% [34].

La RTE y la braquiterapia consiguen tasas similares de control tumoral, pero la principal ventaja que la braquiterapia ofrece es una mayor precisión para conformar la distribución de la radiación, con lo que se consigue una menor toxicidad por radiación [35].

### 2.5 BRAQUITERAPIA:

La braquiterapia es un tipo de tratamiento radioterápico basado en la colocación de fuentes radiactivas dentro del tejido tumoral o en contacto con él. Según su colocación la clasificamos en intersticial, endocavitaria y superficial. Según su duración en implantes permanentes o temporales. Y según la cantidad de energía administrada por unidad de tiempo, de alta dosis (HDR) en los que la fuente radiactiva administra una elevada dosis de radiación en un intervalo de tiempo corto, de minutos o de baja dosis (LDR) en los que la fuente radiactiva emite una baja dosis de radiación durante un tiempo prolongado de horas a días [36].

La braquiterapia epiescleral es una alternativa disponible para tratar tumores conjuntivales localizados. Es un tipo de braquiterapia de superficie, de baja dosis (LDR) y cuyos implantes son temporales. Sus principales objetivos son el control tumoral, la preservación ocular, el mantenimiento de la visión y de la calidad de vida del paciente. Esto se consigue administrando altas dosis de radiación al tumor, y mínimas en los tejidos adyacentes [35].

Según la vida media y distribución de la fuente de emisión de radiación clasificamos los implantes en:

- De vida media larga: como el Cobalto 60 ( $^{60}\text{Co}$ ) encapsulado en platino y el Rutenio 106 ( $^{106}\text{Ru}$ ) encapsulado en hojas de plata con distintas formas y tamaños (ANEXO 4). Ninguno de los dos necesita ensamblaje, por lo que no es posible su distribución [37].
- De vida media corta: como el Paladio 103 ( $^{103}\text{Pd}$ ), el Yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ) y el Cesio 131 ( $^{131}\text{Cs}$ ). Las fuentes de vida media corta precisan ensamblaje, con lo que se puede optimizar la distribución de dosis, para ello contamos con aplicadores COMS (placas redondas de aleación de oro con un inserto de silicona, donde van situadas las fuentes de  $^{125}\text{I}$  con distintos diámetros (ANEXO 4)), aplicadores ROPES (material acrílico que sirve como soporte a las fuentes de  $^{125}\text{I}$  y acero inoxidable como blindaje) y aplicadores conformacionales, es decir, diseñados por el usuario [37].

El tratamiento comienza por el contorneo y la planificación, para lo que es necesario determinar el volumen blanco, el GTV (gross tumor volume) delimitado por la base y altura del tumor gracias a técnicas de imagen, el CTV (clinical target volume), que es el GTV con un margen de seguridad añadido de 2 mm, al que se le puede añadir un margen de seguridad extra [37] y el PTV (planning target volume) que tiene en cuenta el movimiento del órgano y la posible imprecisiones de la fuente que suministra radiación, garantizando que la dosis terapéutica se administre al CTV [38].

Posteriormente se realiza la dosimetría, es decir, el cálculo de la dosis de referencia que mejor se ajusta al volumen tumoral, optimizando las curvas de dosis a órganos sanos para lo cual se utilizan tasas de dosis de entre 0,60-1,05Gy/h con la actividad de las semillas de  $^{125}\text{I}$ , también se lleva a cabo la elección del tamaño de la placa donde se insertan las semillas o en los casos de Rutenio 106, el tamaño de la misma [35].

Una vez elegida la mejor planificación dosimétrica se prepararán y esterilizarán las fuentes y aplicadores y se realizará la cirugía de implantación de la placa. El implante suele realizarse tras la biopsia, cuando los tejidos están cicatrizados, pero también se puede implantar inmediatamente después del procedimiento quirúrgico [35]. La placa se mantendrá de 3 a 10 días y posteriormente se procederá a su retirada [39].

Como terapia adyuvante permite efectuar cirugías más conservadoras tratando las posibles células tumorales remanentes [40]. Respecto a la quimioterapia tópica presenta la gran ventaja de poder penetrar en mayor profundidad. Otra ventaja derivada de la braquiterapia es el efecto antiangiogénico, que reduce la vascularización y la inyección conjuntival, logrando mejoras en la irregularidad de la superficie ocular [27].

En los melanomas el tratamiento más comúnmente utilizado es el quirúrgico complementado con crioterapia, aunque la braquiterapia epiescleral se está posicionando como terapia adyuvante del melanoma in situ y en

estadios iniciales del melanoma invasivo (T1a y T1b) [21], consiguiéndose altas tasas de control tumoral con dosis de 100 Gy a una profundidad de 2 mm [19,41].

En los carcinomas de estirpe epitelial es más común que reciban tratamiento quirúrgico con biopsia escisional, crioterapia adyuvante y quimioterapia tópica, pero la braquiterapia con dosis de en torno a 100 Gy a una profundidad de 1-2,5 mm es efectiva como terapia adyuvante para tratar tumores localizados que lleguen a invadir la esclera (T3) [42,43], disminuyendo tasas de recurrencia al 0-20% [44].

La braquiterapia es un tratamiento no exento de efectos secundarios, cuya gravedad está en relación con la dosis recibida por los tejidos sanos, así como con la predisposición del paciente. Según el tiempo de latencia se consideran agudas o tardías. Las agudas, son las producidas en los primeros 3 meses, como blefaritis, conjuntivitis rágica, queratitis y alteración de la motilidad ocular. Las tardías, tienen una aparición posterior a los 3 meses, como la hemorragia vítrea o subretiniana, la retinopatía por radiación, *la rubeosis iridis*, el glaucoma neovascular y las caratas [15,39,43,45]

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

#### 3.1 HIPÓTESIS

La braquiterapia epiescleral adyuvante podría ser efectiva como prevención de la recurrencia y diseminación a distancia de los tumores conjuntivales en estadios localizados.

#### 3.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Realizar una revisión de los pacientes con tumores conjuntivales tratados con braquiterapia epiescleral adyuvante en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

#### 3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar los datos epidemiológicos de los pacientes con tumores conjuntivales tratados con braquiterapia epiescleral.
- Analizar las características clínicas e histopatológicas de los tumores tratados.
- Describir el protocolo terapéutico usado en la Unidad de Tumores Intraoculares y compararlo con los descritos en otros estudios.
- Analizar las características del tratamiento braquiterápico administrado.
- Valorar la efectividad de la braquiterapia epiescleral como prevención de la recurrencia local, recurrencia tumoral, extensión a distancia, preservación ocular y de su funcionalidad.
- Comparar si existen diferencias en cuanto a la recurrencia en función del sexo, del tipo de tumor y del episodio tratados.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 4.1 DISEÑO

Estudio observacional descriptivo y analítico con diseño de cohorte histórica realizado mediante revisión de historias clínicas de los pacientes tratados con braquiterapia epiescleral por tumor conjuntival. Se han seguido las guías STROBE para estudios observacionales [46].

## 4.2 ÁMBITO

Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, unidad de referencia nacional, formado por los servicios de Oftalmología, Oncología Radioterápica y Radiofísica Hospitalaria.

## 4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Sujetos con tumores conjuntivales que han sido tratados con braquiterapia epiescleral adyuvante desde mayo de 1999 hasta febrero de 2022 en la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

## 4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Sujetos mayores de edad
- Sujetos con tumores conjuntivales en estadios localizados
- Sujetos tratados con braquiterapia epiescleral adyuvante

## 4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico
- Presenta de afectación ganglionar al diagnóstico

## 4.6 INDICACIÓN DE BRAQUITERAPIA

El uso de braquiterapia como tratamiento adyuvante en los tumores conjuntivales está indicado cuando se confirma en la biopsia la invasión esclerocorneal.

## 4.7 PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO

El protocolo seguido en la Unidad de Tumores Intraoculares para el manejo de tumores conjuntivales ha sido publicado en artículos previos [15,47].

Para realizar el diagnóstico se realiza una historia clínica completa, que incluya la información de las Hojas de recogida de datos de tumores de conjuntiva (ANEXO 4), forma de presentación, tiempo de aparición, evolución, síntomas acompañantes, antecedentes oftalmológicos, personales y familiares. Un examen ocular que incluya, agudeza visual, presión intraocular, fondo de ojo, un examen exhaustivo de la conjuntiva, eversión de los párpados, examen con lámpara de hendidura y si se sospecha invasión intraocular, biomicroscopía de polo anterior, ecografía ocular, UHR-OCT (*Ultrahigh-resolution optical coherence tomography*), resonancia magnética o TAC orbitario, palpación de los linfáticos regionales y el estudio de extensión en caso de ser necesario, se realiza con ganglio centinela y *body-TAC*

La biopsia proporciona el diagnóstico definitivo y el enfoque terapéutico. Siempre que sea posible, la biopsia escisional se realiza con márgenes de seguridad de 2 mm en caso de tumores circunscritos. Las biopsias en mapa o incisionales se realizan en tumores multicéntricos o difusos. Cuando se confirma en la biopsia invasión de los márgenes se opta por el uso de quimioterapia tópica con mitomicina C o interferón alfa-2B para evitar la recurrencia en superficie. Posterior a la confirmación histológica de invasión corneoescleral se opta por el tratamiento adyuvante con braquiterapia epiescleral.

#### 4.8 BRAQUITERAPIA, PLANIFICACIÓN Y DOSIMETRÍA

El protocolo seguido por el Servicio de Oncología Radioterápica y Radiofísica Hospitalaria, tanto en melanomas como en carcinomas conjuntivales es una dosis de prescripción en el ápex de 85 Gy, suponiendo el ápex a 1-2 mm de profundidad. Para realizar la dosimetría se rigen por *COMS dosimetry assumptions* [48], y técnicas de ensamblaje de placas en el caso de que la fuente radiactiva sea yodo 125 [39,49], no siendo posible la optimización en placas de rutenio 106 ya que no necesita ensamblaje.

Desde 2010 la dosimetría y la reconstrucción tridimensional se realiza con el programa informático BEBIG Plaque Simulator X5.3.7gm4<sup>R</sup> (previamente se usaba BEBIG Plaque Simulator 5.3.6<sup>R</sup>). Los cálculos los realizan de acuerdo a los informes de la *American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group No. 43* [50] y sus correcciones, recogidas en TG-43 U1 [51].

#### 4.9 IMPLANTE DE LA PLACA

La cirugía de implante de la placa de <sup>125</sup>I o <sup>106</sup>Ru se realiza con anestesia general y se coloca la placa sobre la proyección del tumor, manteniendo la misma implantada hasta alcanzar la dosis prescrita, después se procede a su retirada con anestesia local o general. En los ojos tratados hasta 2015 se usó <sup>125</sup>I (emisor  $\gamma$ ) como fuente radiactiva, de 2016 en adelante la fuente utilizada fue <sup>106</sup>Ru (emisor  $\beta$ ).

#### 4.10 SEGUIMIENTO

Los pacientes que recibieron la braquiterapia adyuvante, tras la retirada de la placa fueron seguidos en consulta al mes, a los tres meses, a los 6 meses y al año, posteriormente, se les revisaba cada 6 meses durante 3 años y partir del tercer año revisiones anuales, para detectar la aparición de posibles complicaciones y recidivas. Los datos revisados en cada consulta incluyen la mejor agudeza visual corregida, respuesta tumoral, examen con lámpara de hendidura y biomicroscopía de polo anterior.

#### 4.11 PROCESO DE RECOGIDA DE DATOS

Tras la aprobación del protocolo del estudio (PI 21-2537), se hizo uso de la base de datos proporcionada por la Unidad de Tumores intraoculares del HCUV en la que figuran todos los tumores de conjuntiva diagnosticados en esta unidad hasta el año 2017. A continuación, se identificaron los números de historia clínica de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, los números de historia de los pacientes tratados con braquiterapia epiescleral a partir del año 2017 fueron proporcionados por el Servicio de Radiofísica Hospitalaria.

Posteriormente se procedió a la revisión de las historias clínicas, utilizando el programa informático Jimena<sup>R</sup> y las historias clínicas en papel. Se registraron los datos siguiendo la metodología indicada en las Hojas de recogida de datos de tumores conjuntivales (ANEXO 4), de los pacientes, tumores, tratamientos administrados, tratamiento braquiterápico y de los resultados obtenidos. Estos datos se recogieron en una base de datos anonimizada creada en Excel<sup>R</sup>, la cual se procesó con R Commander<sup>R</sup> (versión R-3.2.3) para su análisis.

Al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas los pacientes no fueron sometidos a ninguna intervención ni procedimiento.

## 4.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas para todos los pacientes de la muestra. En el caso de las variables cualitativas, se calculó la frecuencia absoluta (N) y la frecuencia relativa (%). Las variables cuantitativas se describen como media, mediana y rango.

Para realizar la estadística analítica se han utilizado distintos test para comparar las variables según las características de las mismas, siendo el nivel de significación de los contrastes de 0,05:

- La ji cuadrada de Pearson para comparar dos variables cualitativas.
- La T de Student para datos apareados para la comparación de una variable cualitativa y otra dependiente cuantitativa (en las variables cuantitativas fue necesario comprobar la normalidad en su distribución mediante el test de Shapiro-Wilk, y la homoscedasticidad mediante el test de Levene ya que la muestra fue inferior a 30 pacientes).
- La T de Student para datos independientes (comprobando la normalidad en su distribución mediante el test de Shapiro-Wilk y sin homogeneidad de varianzas comprobado mediante el test de Levene).

## 4.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki 2009 (última enmienda octubre de 2013) de la AMM, Principios Éticos para la investigación médica en seres humanos, y en concordancia con la legislación vigente (Ley 14/2007 de investigación biomédica y Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales). Para la realización de este estudio se asume el Código de Buenas Prácticas Científicas Human Resources Strategy for Researchers HR STRATEGY (HRS4R). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Este de Valladolid (PI 21-2537). Dado el carácter de revisión de historias clínicas del proyecto el CEIm permitió obviar la solicitud de consentimiento informado. El manejo de los datos personales de los pacientes se realizará cumpliendo lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

## 5. RESULTADOS

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión hemos obtenido una muestra de 18 pacientes.

### 5.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

En la muestra, la media de edad al diagnóstico fue de 64,89 años (mediana 69,5; rango de 44 a 93 años), mientras que la media de edad de los pacientes cuando recibieron el tratamiento braquiterápico fue de 65,50 años (mediana 70; rango de 44 a 93 años).

El 50% de los pacientes de la muestra fueron mujeres (9 pacientes) y el 50% hombres (9 pacientes). En los hombres, la edad media a la que fueron diagnosticados fue de 68,56 años (mediana 70 y rango de 44 a 93

años), mientras que en mujeres la edad media al diagnóstico fue a los 61,22 años (mediana 58, rango de 45 a 80 años).

Todos los tumores estudiados fueron de carácter maligno, de ellos 7 (38,98%) fueron carcinomas epidermoides (de estirpe epitelial) y 11 (61,11%) melanomas (de estirpe melanocítica).

De los varones de la muestra, 5 pacientes (55,6 %) fueron diagnosticados de carcinomas epidermoides y 4 (44,4%) de melanomas. En las mujeres, 2 pacientes (22,2%) de carcinomas epidermoides y 7 (77,8%) de melanomas.

En el caso de los melanomas, 5 (45,45%) provenían de una melanosis adquirida primaria, 3 (27,27%) de un nevus y 3 (27,27%) aparecieron de *novo*. Mientras que, en los carcinomas epidermoides, 6 (85,71%) provenían de un CIN, y 1 (14,29%) de una queratosis actínica.

Respecto a la lateralidad, 10 (55,56%) estaban localizados en el ojo izquierdo y 8 (44,44%) en el ojo derecho. En cuanto a su forma al diagnóstico, 9 (50%) fueron circunscritos, 5 (27,78%) multicéntricos y 4 (22,22%) difusos. En relación a la extensión tumoral en cuadrantes de la superficie ocular al diagnóstico, 6 (33,33%) ocuparon un cuadrante, 8 (44,44%) dos cuadrantes, 3 (16,67%) tres cuadrantes y 1 (5,56%) ocupó cuatro cuadrantes.

Variables		N (%)
<b>Edad en años al diagnóstico media, (mediana), [rango]</b>		64,89 (69,5) [44-93]
<b>Edad en años al recibir braquiterapia media, (mediana), [rango]</b>		65,50 (70) [44-93]
<b>Sexo</b>	Hombre	9 (50)
	Mujer	9 (50)
<b>Histología</b>	Carcinoma epidermoide	7 (38,98)
	Melanoma	11 (61,11)
<b>Precursor</b>	Melanosis adquirida primaria	5 (27,28)
	CIN	6 (33,33)
	Nevus	3 (16,67)
	De <i>novo</i>	3 (16,67)
	Queratosis actínica	1 (5,56)
<b>Lateralidad</b>	Ojo izquierdo	10 (55,6)
	Ojo derecho	8 (44,44)
<b>Forma</b>	Circunscrito	9 (50)
	Multicéntrico	5 (27,78)
	Difuso	4 (22,22)
<b>Extensión en cuadrantes</b>	1 cuadrante	6 (33,33)
	2 cuadrantes	8 (44,44)
	3 cuadrantes	3 (16,67)
	4 cuadrantes	1 (5,56)

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

## 5.2 DATOS DE LOS TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

Como tratamiento principal, la biopsia escisional se realizó en 14 pacientes (77,78%) y la biopsia en mapa en 4 (22,22%).

La braquiterapia se usó como terapia adyuvante en el primer episodio en 10 pacientes (55,56%), en la primera recidiva tumoral en 6 (33,33%), en la segunda recidiva tumoral en 1 (5,56%) y en la cuarta recidiva tumoral en 1 (5,56%).

El tiempo transcurrido entre la biopsia y el implante de la placa de braquiterapia, tuvo una media de 116,22 días (mediana 108; rango de 55 a 254 días).

El tratamiento con quimioterapia adyuvante con mitomicina C se administró en 7 pacientes (38,89%). En 4 pacientes (22,22%) se aplicó crioterapia en márgenes conjuntivales en la biopsia.

Sobre el total de los 18 ojos tratados, se tuvo que recurrir a la exenteración en 2 pacientes (11,76%) y a la enucleación en 1 paciente (5,88%).

En uno de los pacientes diagnosticado de carcinoma epidermoide, al observarse la reaparición de una lesión tras la biopsia en mapa a los 77 días, se procedió a realizar una biopsia escisional de la zona sospechosa en la intervención para implantar la placa. Su información es analizada con la biopsia en mapa ya que en el informe anatomopatológico se informaba como “carcinoma epidermoide mínimamente invasivo”, estando indicado en este caso el tratamiento adyuvante con braquiterapia epiescleral. En otro paciente diagnosticado de melanoma, en la cirugía de implante de la placa se le biopsió otra zona sospechosa en una localización distinta a la que se realizó el implante de la placa.

Variables		N (%)
<b>Biopsia</b>	Escisional	14 (77,78)
	En mapa	4 (22,22)
<b>Braquiterapia</b>	Primer episodio	10 (55,56)
	Primera recidiva	6 (33,33)
	Segunda recidiva	1 (5,56)
	Cuarta recidiva	1 (5,56)
<b>Mitomocina C</b>	Sí	7 (38,89)
	No	11 (61,11)
<b>Crioterapia</b>	Sí	4 (22,22)
	No	14 (77,78)
<b>Exenteración y enucleación</b>	Sí	3 (17,64)
	No	15 (82,36)

Tabla 2. Datos de los tratamientos administrados

## 5.3 DATOS DE LA BRAQUITERAPIA

En nuestra muestra se han utilizado 2 tipos de fuentes emisoras de radiación,  $^{125}\text{I}$  y  $^{106}\text{Ru}$ , El tipo de placa más usado fueron los aplicadores de  $^{106}\text{Ru}$  en 15 pacientes (83,33%), seguidas de las placas de  $^{125}\text{I}$  en 3 pacientes (16,67%).



En el caso de las placas de  $^{125}\text{I}$ , en 2 casos fueron aplicadores COMS (usando un número distinto de fuentes en cada intervención (8 y 13 fuentes) el otro fue un aplicador ROPES (3 fuentes). Mientras que en el caso de las placas de  $^{106}\text{Ru}$ , 7 (46,7%) fueron BEBIG CCA, 1 (6,7%) BEBIG CCD y 7 (46,7%) BEBIG CIB. La media del tamaño de las placas implantadas (*esferical radius*) fue de 12,27 mm (mediana 12 mm; rango de 12 a 15 mm).

Tipo de placa		N (%)
ROPES		1 (5,56)
COMS		2 (11,11)
BEBIG	CCA	7 (38,89)
	CCD	1 (5,56)
	CIB	7 (38,89)

Tabla 3. Información de las placas implantadas

Las placas estuvieron implantadas una media de 40,14 horas, lo que equivale a 2 días con una desviación típica de 21,47 horas (mediana 28,25 y rango de 11,42 a 77,8 horas). Durante este tiempo se administró una dosis media en el ápex tumoral de 79,90 Gy (mediana 83,94; rango de 46,62 a 98,05 Gy).

La dosis media administrada en el ápex tumoral fue de 79,90 Gy, con una desviación estándar de 13,96 Gy. Además, la dosis media en la esclera (base del CTV) fue de 102,30 Gy (mediana 107,20; rango de 39 a 134,20 Gy), al cristalino de 14,52 Gy (mediana 13,59; rango de 3,19 a 24,86Gy), a la mácula de 0,38 Gy (mediana 0; rango de 0 a 3,19 Gy) y al nervio óptico de 0,37 Gy (mediana 0; rango de 0 a 2,73 Gy).

Únicamente en los casos en los que se usa  $^{125}\text{I}$  como fuente, son aquellos en los que llega radiación a la mácula (media 2,27 Gy) y al nervio óptico (media 2,23 Gy).

En el caso de  $^{125}\text{I}$  la media de dosis en el cristalino fue 16,25 Gy y en las de  $^{106}\text{Ru}$  14,18 Gy, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre la dosis que recibieron en ambos (P-valor de T de Student para muestras independientes = 0.5164).

		Tiempo de implante de la placa (en horas)	Dosis en el ápex tumoral (en Gy)	Dosis en la esclera (base del CTV) (en Gy)	Dosis en el cristalino (en Gy)	Dosis en la mácula (en Gy)	Dosis en el nervio óptico (en Gy)
<b>Media</b>		40,14	79,90	104,01	14,52	0,38	0,37
<b>Desviación estándar</b>		21,47	13,96	23,94	5,76	0,93	0,89
<b>Coefficiente de variación</b>		0,53	0,17	0,23	0,40	2,44	2,38
<b>Percentiles</b>	0	11,42	46,62	39,00	3,19	0	0
	25	24,12	80,39	96,54	11,29	0	0
	50	28,25	83,94	108,55	13,59	0	0
	75	54,58	87,00	117,44	20,05	0	0
	100	77,08	98,05	134,20	24,86	3,19	2,73

Tabla 4. Tiempo de implante de la placa y dosis

Seis de los pacientes del estudio, previo al tratamiento braquiterápico, eran pseudofaquicos. Por lo que, aunque en los informes dosimétricos se indique la dosis que llega al cristalino, tal estructura no existe. Otro paciente previo al tratamiento con braquiterapia epiescleral ya presentaba una catarata incipiente.

Clasificándolos según el diagnóstico anatomopatológico del tumor, la dosis media aplicada en el ápex del tumor de los melanomas fue 85,25 Gy (mediana 85,20; rango de 78,57 a 91,47 Gy) y en los carcinomas epidermoides 71,49 Gy (mediana 80,68; rango de 46,62 a 98,05 Gy). No se han encontrado diferencias entre la dosis administrada en unos y otros (P-valor de la T de Student para 2 variables independientes=0,1151).

#### 5.4 SEGUIMIENTO Y CONTROL TUMORAL

Desde la fecha del tratamiento braquiterápico hasta la última consulta en la Unidad de Tumores Intraoculares, se realizó el seguimiento de los pacientes obteniéndose una mediana de 46,80 meses (media 45,83; rango de 4,93 a 117,14 meses). Por motivos desconocidos se perdió el seguimiento de una paciente.

El control local tumoral, es decir en la zona de implante de la placa, se consiguió en los 18 pacientes, no produciéndose recidivas locales en ninguno de ellos. Sin embargo, se produjo la recidiva tumoral en una localización distinta a la del implante de la placa en 6 pacientes (33,33%), detectándose esta a los 20,64 meses de media (mediana 9,88; rango de 5,36 a 56,94 meses).

En los pacientes que se mantuvieron libres de enfermedad, lo han permanecido hasta la última consulta una media de 46,79 meses (mediana 46,79; rango de 5,36 a 117,13 meses).

En 16 de los pacientes de la muestra (88,89%), no se produjo diseminación a distancia, pero en 2 pacientes que también presentaron recurrencia orbitaria, se detectaron metástasis a los 38,64 meses de media. En uno de ellos (5,56%), diagnosticado de melanoma se detectaron metástasis en ganglios mediastínicos e hiliares a los 35,08 meses del tratamiento braquiterápico y en el otro paciente (5,56%) diagnosticado de melanoma, metástasis en nódulos preauriculares del lado derecho a los 42,21 meses.

6 (33,32%) de los pacientes de la muestra fallecieron, la media de tiempo hasta que fallecieron fue de 53,55 meses (mediana 62,05 y rango de 6,01 a 94,68 meses), estando en un único paciente la causa de la muerte relacionada con el melanoma conjuntival.

Sobre el total de pacientes, se pudo preservar el ojo afecto en 15 (83,33%), pero ante posteriores recurrencias se tuvo que optar por la exenteración en 2 pacientes (11,76%) y por la enucleación en 1 (5,88%).

Si tenemos en cuenta el diagnóstico anatomopatológico, en el caso de los melanomas, en 4 (36,4%) se produjeron recurrencias en un lugar distinto al del implante braquiterápico, mientras que para los carcinomas epidermoides se produjeron en 2 (28,6%) de los casos. No encontrándose asociación entre el diagnóstico anatomopatológico y la recurrencia (P-valor de la prueba  $\chi^2$  de Pearson=0,7324).

En los hombres se produjo la recurrencia de la lesión en un lugar a distancia de la conjuntiva en 4 (44,4%), y en las mujeres en 2 (22,2%). No hallándose asociación entre el sexo y la recurrencia (P-valor de la prueba  $\chi^2$  de Pearson=0,3173).

En los tumores tratados con braquiterapia en el primer episodio, se produjo la recurrencia de la lesión en un lugar a distancia de la conjuntiva en 2 (20%), y en recurrencias de tumores en (4) 57,1%. No encontrándose asociación entre si se trata de un primer episodio o de un tumor que ha recurrido y la recurrencia (P-valor de la prueba  $\chi^2$  de Pearson= 0.2138).

La estimación de la agudeza visual se determinó mediante tablas de Snellen. La media de las agudezas visuales con corrección estenopeica en los ojos afectados de tumores conjuntivales previa al tratamiento braquiterápico fue de 0.753 (desviación estándar 0,267; mediana 0,8), y la media de las agudezas visuales en la última revisión (en caso de haber sido exenterados, en la última revisión en la que conservaban el ojo afecto por el tumor) es de 0,750 (desviación estándar 0,271, mediana 0,8), no encontrándose diferencias significativas entre el antes y el después (P-valor de la T de Student para 2 variables emparejadas= 0,9152).

## 6. DISCUSIÓN

Este trabajo se han descrito las características basales de la muestra de pacientes con tumores conjuntivales que han recibido braquiterapia episcleral, también el tratamiento que han recibido, los criterios para la aplicación del mismo y el desenlace que han tenido. Pero el aspecto más destacado y por el que este trabajo resulta innovador es por haber descrito el protocolo y las características de la braquiterapia empleada en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid para tratarlos.

Probablemente debido a la baja incidencia de los tumores malignos conjuntivales, el enfoque terapéutico de carcinomas y melanomas conjuntivales es muy variado, no encontrándose protocolos estandarizados en la literatura [52].

Mientras que en el tratamiento del melanoma uveal el protocolo de tratamiento está establecido y la indicación para el uso de braquiterapia es clara [53], no es así en los tumores conjuntivales malignos y no por ello deben recibir una menor atención ya que ponen en peligro la función visual y vida de los pacientes.

En los últimos años el tratamiento quirúrgico con quimioterapia tópica y braquiterapia episcleral adyuvante ha ido imponiéndose frente al tratamiento utilizado clásicamente con cirugía y crioterapia. Debido a su mayor eficacia para eliminar las células tumorales remanentes en los márgenes de resección, lo que se traduce en una disminución de las recidivas, de la invasión intraocular y por ende de la necesidad de enucleación o exenteración. [54].

Nuestro estudio, es el único en el que se describen las características del tratamiento braquiterápico adyuvante con  $^{125}\text{I}$  y  $^{106}\text{Ru}$  con dosis de prescripción de 85 Gy en el ápex tumoral a 1-2 mm de profundidad aplicado en neoplasias de la superficie ocular. Obteniendo como resultados que no se produjeron recurrencias en la zona subyacente a la del implante de la placa en ninguno de los pacientes, aunque en 6 pacientes se produjeron recurrencias en un área distinta a la del implante de la placa, de los cuales 1 precisó enucleación, 2 exenteración y en 2 se produjo enfermedad metastásica.

Los isótopos que han sido utilizados son  $^{125}\text{I}$  principalmente emisor  $\alpha$  y con una semivida de 60 días y un rango útil de penetración de 13 mm y el  $^{106}\text{Ru}$ , con una semivida de 374 días y al ser emisor  $\beta$  su rango útil de penetración es de 5-6 mm [35], siendo el rutenio altamente efectivo para tratar tumores conjuntivales ya que cede la energía en un volumen menor.

La braquiterapia, además de haber supuesto una mejora para lograr el control local tumoral, los efectos adversos que produce sobre los tejidos oculares adyacentes derivados del mismo son mínimos. Una de las estructuras que por proximidad más suele afectarse es el cristalino con dosis máximas de tolerancia de 10-18 Gy. En nuestro estudio la media de la dosis que recibe el cristalino fue de 14,52 Gy (no se han encontrado diferencias en cuanto a la dosis con el uso de ambas fuentes) por lo que se puede esperar un aumento de la incidencia de cataratas [37], salvo en aquellos pacientes que sean pseudofáquicos.

Con el uso de placas de  $^{106}\text{Ru}$ , la dosis que alcanza la mácula y el nervio óptico es de 0 Gy, sin embargo, con las placas de  $^{125}\text{I}$ , la dosis media recibida en la mácula es de 2,27 Gy y en el nervio óptico de 2,23 Gy. Aun así es altamente improbable la pérdida de visión por la aparición de retinopatía por radiación o de neuropatía por radiación ya que las dosis de tolerancia es de 30-70 Gy en la mácula y de 55 Gy en el nervio óptico [37].

Otros estudios unicéntricos también han obtenido resultados favorables con el uso de braquiterapia adyuvante que respaldan los nuestros. Arepali et al. en 15 pacientes con carcinomas con invasión escleral tratados con  $^{125}\text{I}$  con dosis medias de 56 Gy en el ápex tumoral tras biopsias excisionales durante una mediana de seguimiento de 46 meses no objetivó recurrencias locales, pero se produjeron 4 recurrencias con invasión orbitaria, 2 pacientes necesitaron enucleación, 2 exenteración y además otro paciente requirió la enucleación por una irritación ocular crónica [42]. Karim et al. en su estudio tampoco objetivó recurrencias locales con el uso de  $^{125}\text{I}$  tras la cirugía conservadora con microdissección traccional en 19 pacientes con melanoma conjuntival en estadios iniciales, pero en 3 pacientes aparecieron melanoses adquiridas primarias con atipia en un lugar distinto al del implante durante una mediana de seguimiento de 43,1 meses [55]. En el estudio de Brower et al. con el uso de  $^{90}\text{Sr}$  en 32 pacientes y de  $^{106}\text{Ru}$  en 26 durante una mediana de seguimiento de 143,1 y 40,2 meses respectivamente determinaron que el tratamiento entre ambas fuentes es comparable. Se produjeron recurrencias en el centro del implante en 2 pacientes, 7 en el margen, 2 en una nueva localización y 2 en un sitio no determinado, además en 3 pacientes se produjeron metástasis a distancia [41]. Walsh-Conway y Conway en su estudio, con el uso de braquiterapia adyuvante con  $^{125}\text{I}$  a dosis de 100 Gy a una profundidad de 1,5 a 2,5 en el tratamiento de melanomas y carcinomas conjuntivales en 11 pacientes, 3 presentaron recurrencias en un lugar distinto al del implante pero tampoco observaron recurrencias locales ni metástasis durante una media de seguimiento de 23,4 meses [43]. Damato et al. con el uso de placas de  $^{106}\text{Ru}$  a dosis de 100 Gy a 1-2mm en un estudio de 40 pacientes con melanomas conjuntivales, durante una mediana de seguimiento de 2,7 años, detectaron recurrencias locales en 2 pacientes, recurrencias en un lugar distinto al de la placa implantada en 6 pacientes, 2 desarrollaron metástasis en ganglios linfáticos y 4 metástasis [56].

Estudio	N	Diagnóstico anatomopatológico	Edad media al diagnóstico en años	Fuente Dosis en el ápex tumoral (media)	Seguimiento en meses (mediana)	Resultados
<b>Arepali [42] 2014</b>	15	Carcinoma epidermoide	70	<sup>125</sup> I 56 Gy	46	0 recurrencias locales 4 recurrencias en nueva localización 2 exenteraciones 3 enucleaciones (1 por irritación)
<b>Karim [55] 2010</b>	19	Melanoma	55,2	<sup>125</sup> I 100 Gy	43,1	0 recurrencias locales 3 melanosis adquiridas primarias con atipia
<b>Brower [41] 2019</b>	58	Melanoma	8,9	<sup>90</sup> Sr (n=32), 60 Gy 6 sesiones de 10 Gy cada una <sup>106</sup> Ru (n=26), 100 Gy	143,1 en el caso del <sup>90</sup> Sr 40,2 en el caso del <sup>106</sup> Ru (media)	2 recurrencias en el centro del implante 7 recurrencias en el margen del implante 2 recurrencias en una nueva localización 2 no especificadas. 3 metástasis
<b>Walsh-Conway [43] 2009</b>	11	Melanoma (5) Carcinoma epidermoide (6)	60,8	<sup>125</sup> I 100 Gy	23,4 (media)	0 recurrencias locales 3 recurrencias en nueva localización
<b>Damato [56] 2008</b>	40	Melanoma	61	<sup>106</sup> Ru 100 Gy	32,4	2 recurrencias locales 6 recurrencias en nueva localización 2 exenteraciones 1 enucleación 2 metástasis en ganglios linfáticos (en un paciente ya presente al recibir la braquiterapia) 4 metástasis
<b>HCUV 2022</b>	<b>18</b>	<b>Melanoma (7) Carcinoma epidermoide (11)</b>	<b>64,89</b>	<b><sup>125</sup>I (n=3) <sup>60</sup>Ru (n=15) 79,90 Gy</b>	<b>46,80</b>	<b>0 recurrencias locales 6 recurrencias en nueva localización 2 exenteraciones 1 enucleación 2 metástasis en ganglios linfáticos</b>

Tabla 5: comparativa con otros estudios

E incluso con el uso de braquiterapia electrónica en el año 2021 de Sarria et al. a dosis de 18-22 Gy prescritas a 2 mm de profundidad tras biopsias excisionales con 3-4 mm de margen de seguridad para el tratamiento de carcinomas conjuntivales en 47 pacientes, la recurrencia local se produjo en 2 pacientes, aunque el seguimiento es corto con una mediana de 24 meses [57].

Es importante tener en cuenta que en el caso de los melanomas factores como la edad avanzada, la historia de cirugías conjuntivales previas, una alta T en la clasificación TNM, una detección tardía o un abordaje quirúrgico inapropiado desde el primer momento son determinantes en el pronóstico y las recurrencias [58].

En cuanto a los carcinomas pese a su curso lento y generalmente buen pronóstico, se ha determinado la presencia de márgenes libres como el factor predictor más importante de las recurrencias [59], en el caso de uno de los pacientes del presente estudio se produjo una infiltración difusa orbitaria a través del espacio supracoroideo, probablemente ya presente a la hora de recibir el tratamiento braquiterápico a través de la cicatriz quirúrgica de una cirugía de cataratas, por lo que también se debe prestar especial atención a historia previa de traumas y cirugías intraoculares [15].

Aunque los resultados obtenidos en este estudio parecen prometedores, debería realizarse una evaluación pormenorizada de las complicaciones y efectos secundarios tanto agudos como crónicos derivados de la braquiterapia epiescleral, prestando especial atención a patología corneal como la aparición de úlceras corneales o queratopatía.

En el presente estudio tampoco se han detectado diferencias entre la agudeza visual con corrección estenopeica que presentaban los pacientes previa a la braquiterapia y la que presentaban después, por lo que parece indicar que es un tratamiento que permite conservar la función visual, aunque se requiere una evaluación más exhaustiva para detectar como influye sobre la misma.

## 7. LIMITACIONES

Al tratarse de un estudio unicéntrico y ser el número total de pacientes participantes 18, (algunos provenientes de otras comunidades autónomas) los resultados del estudio pueden no ser extrapolables a la población general de nuestra comunidad autónoma o de nuestro país.

Además, los resultados obtenidos también están influenciados por terapias previas que han recibido en otros centros, así como el momento de la derivación a la Unidad de Tumores Intraoculares.

## 8. CONCLUSIONES

- La braquiterapia adyuvante es una alternativa muy efectiva en el tratamiento de melanomas y carcinomas conjuntivales en los que se sospecha invasión escleral previniendo la recurrencia local, no habiéndose encontrado recurrencias locales en nuestro estudio.
- La braquiterapia reduce el riesgo de invasión intraocular y por lo tanto de la necesidad de enucleación y exenteración, permite conservar la función visual del mismo (aunque se requiere una evaluación más exhaustiva para detectar como influye sobre la misma).
- La braquiterapia reduce la aparición de metástasis a distancia, pero la probabilidad de diseminación está relacionada con la recurrencia de lesiones en un lugar distinto al del implante.
- No se han encontrado diferencias en cuanto a la recurrencia local entre hombres y mujeres, ni entre carcinomas y melanomas conjuntivales ni tampoco en cuanto a si se trata un tumor en el primer episodio, o en una recurrencia.
- Las dosis utilizadas en los diferentes estudios son heterogéneas, por lo que se hace necesario estandarizar protocolos dosimétricos.

- El seguimiento, recidivas locales y metástasis a distancia de los pacientes son muy parecidas a las descritas por otros grupos de Braquiterapia.

## 9. AGRADECIMIENTOS

A mi tutora Patricia Diezhandino García por darme la oportunidad de realizar este trabajo, guiándome y dedicándome todo su cariño, apoyo y sobre todo paciencia durante esta etapa tan importante.

A María Antonia Saornil por ser capaz de transmitirme su pasión por lo que hace y brindarme toda la ayuda que he necesitado.

A David Miguel Pérez por enseñarme y hacerme entender cómo funciona la planificación y dosimetría.

A todo el Servicio de Oncología radioterápica por tratarme como a una más de la familia.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. Tumores de la conjuntiva. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2009;84:7-22.
2. Hassan WM, Bakry MS, Hassan HM, Alfaar AS. Incidence of orbital, conjunctival and lacrimal gland malignant tumors in USA from Surveillance, Epidemiology and End Results, 1973-2009. Int J Ophthalmol 2016;9:1808-13.
3. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes—The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology 2017;6:109-20.
4. Verma V, Shen D, Sieving PC, Chan CC. The Role of Infectious Agents in the Etiology of Ocular Adnexal Neoplasia. Surv Ophthalmol 2008;53:312-31.
5. Chaugule SS, Honavar SG, Finger PT, editores. Surgical Ophthalmic Oncology: A Collaborative Open Access Reference [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 2021 nov 14]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18757-6>
6. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. Survey of Ophthalmology 1995;39:429-50.
7. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Indian J Ophthalmol 2019;67:1930-48.
8. Sobotta. Histología [Internet]. [citado 2021 nov 1]; Available from: <http://www.medicapanamericana.com.ponton.uva.es/VisorEbookV2/Ebook/9786079356187>
9. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Indian J Ophthalmol 2019;67:1930-48.
10. Anatomía Ocular [Internet]. [citado 2021 nov 1]; Available from: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo\\_iv/anata\\_ocu.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_iv/anata_ocu.htm)
11. Wotherspoon AC, Isaacson PG, Hardman-Lea S. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. The Journal of Pathology 1994;174:33-7.
12. Shumway CL, Motlagh M, Wade M. Anatomy, Head and Neck, Eye Conjunctiva [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 2021 nov 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519502/>
13. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. Ophthalmology 2004;111:1747-54.
14. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, et al. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. American Journal of Ophthalmology 2017;173:106-33.

15. Cano-Suárez MT, Saornil-Álvarez MA, García-Álvarez C, López-Lara F, Frutos-Baraja JM, García-Lagarto E. Infiltrative Intraocular Conjunctival Squamous Cell Carcinoma after Local Resection and Brachytherapy: Clinical and Pathological Findings. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3:216-9.
16. Goñi Espildora I, Jans J, Petric Guajardo M, Manzor Veliz M, Flores Pérez JC, Varas Marchant G, et al. Carcinoma escamoso de la conjuntiva con compromiso extraocular: reporte de caso y revisión de la literatura. *Medwave* [Internet] 2016 [citado 2021 nov 16];16. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Casos/6453.act>
17. Bellerive C, Berry JL, Polski A, Singh AD. Conjunctival Squamous Neoplasia: Staging and Initial Treatment. *Cornea* 2018;37:1287-91.
18. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editores. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
19. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye* 2013;27:142-52.
20. Fernández DR. Tratamiento del melanoma uveal y conjuntival metastásico. :38.
21. Jain P, Finger PT, Fili M, Damato B, Coupland SE, Heimann H, et al. Conjunctival melanoma treatment outcomes in 288 patients: a multicentre international data-sharing study. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1358-64.
22. Kao A, Afshar A, Bloomer M, Damato B. Management of Primary Acquired Melanosis, Nevus, and Conjunctival Melanoma. *Cancer Control* 2016;23:117-25.
23. Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: Implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004;111:816-21.
24. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editores. *AJCC cancer staging manual*. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM- Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
25. Koç İ, Kiratlı H. Current Management of Conjunctival Melanoma Part 1: Clinical Features, Diagnosis and Histopathology. *tjo* 2020;50:293-303.
26. Vora GK, Demirci H, Marr B, Mruthyunjaya P. Advances in the Management of Conjunctival Melanoma. *Surv Ophthalmol* 2017;62:26-42.
27. Vora GK, Demirci H, Marr B, Mruthyunjaya P. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 2017;62:26-42.
28. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha Dos Santos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:132-56.
29. Barros J de N, Almeida SRA de, Lowen MS, Cunha MC da, Gomes JÁP. Impression cytology in the evaluation of ocular surface tumors: review article. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2015;78:126-32.
30. Shields CL, Shields JA, Armstrong T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:576-8.
31. Becerra EM, Blanco G, Saornil MA, del C Méndez M, Bianciotto CG. Hughes technique, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy in conjunctival melanoma with eyelid involvement. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2005;21:238-40.
32. *Anales Oftalmológicos* [Internet]. [citado 2021 nov 14]; Available from: [https://www.savallnet.ec/revistas/anales\\_oftalmo\\_2015/files/assets/basic-html/page-28.html#](https://www.savallnet.ec/revistas/anales_oftalmo_2015/files/assets/basic-html/page-28.html#)
33. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90:819-22.
34. Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A, Dendale R, Rouic LLL. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood* 2006;108:1451-60.



35. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye (Lond)* 2013;27:119-27.
36. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2019;69:386-401.
37. Braquiterapia 3 D Guiada por la Imagen realizado por el Grupo de Braquiterapia de SEOR [Internet]. [citado 2021 nov 29]; Available from: [http://www.alatro.org/Braquiterapia\\_guiada/files/assets/basic-html/page271.html](http://www.alatro.org/Braquiterapia_guiada/files/assets/basic-html/page271.html)
38. Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999;44:1165-70.
39. Miguel D, de Frutos JM, López-Lara F, Alonso P, Diezhandino P, Saornil MA, et al. Treatment planning considerations for 125I eye plaque brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2019;11:280-4.
40. Karim R, Conway RM. Conservative resection and adjuvant plaque brachytherapy for early-stage conjunctival melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39:293-8.
41. Brouwer NJ, Marinkovic M, Peters FP, Hulshof MCCM, Pieters BR, de Keizer RJW, et al. Management of conjunctival melanoma with local excision and adjuvant brachytherapy. *Eye* 2021;35:490-8.
42. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL, Emrich J, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy in the management of scleral-invasive conjunctival squamous cell carcinoma: an analysis of 15 eyes. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:691-6.
43. Walsh-Conway N, Conway RM. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneoscleral invasion. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2009;37:577-83.
44. Fagerberg PS, Ramberg IMS, Toft PB. Combining Brachytherapy and Cryotherapy as Adjuvant Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva: Literature Review and Case Reports. *OOP* 2021;7:77-84.
45. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F, Saornil MA, García-Álvarez C, Alonso P, et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10:347-59.
46. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4:e297.
47. Pacheco GE, Garcia-Onrubia L, Garcia-Alvarez C, Muñoz MF, Garcia-Lagarto E, Perez DM, et al. A retrospective review of conjunctival melanoma: Presentation, treatment and evolution. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2019;94:218-24.
48. Dosimetry of Beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources. *J ICRU* 2004;4:2.
49. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:544-55.
50. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995;22:209-34.
51. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633-74.
52. Viani GA, Fendi LI de. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80:131-6.

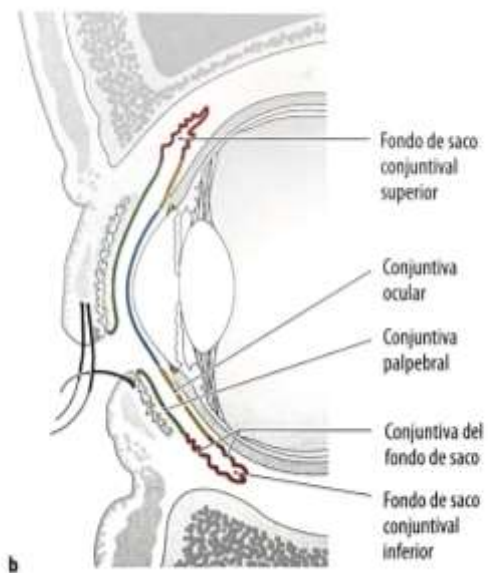
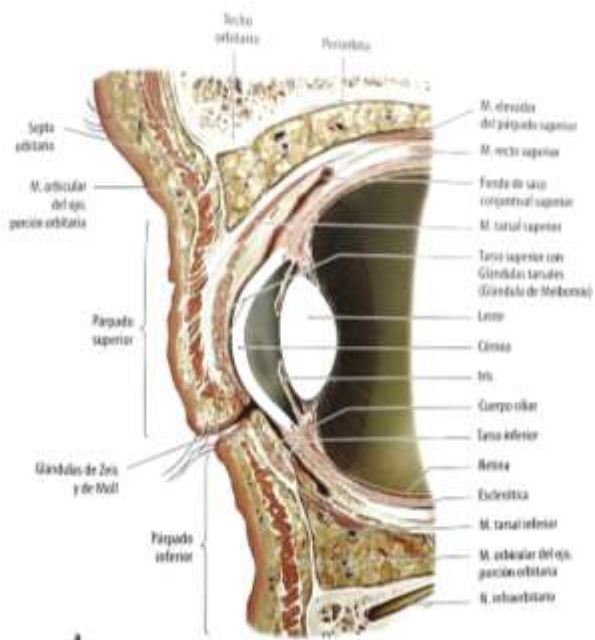
53. Miguel Pérez D. La dosis radiobiológica en el tratamiento del melanoma de úvea posterior con braquiterapia epiescleral [Internet]. 2018 [citado 2022 may 7];Available from: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/33117>
54. Vora GK, Demirci H, Marr B, Mruthyunjaya P. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Survey of Ophthalmology* 2017;62:26-42.
55. Karim R, Conway RM. Conservative resection and adjuvant plaque brachytherapy for early-stage conjunctival melanoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2011;39:293-8.
56. Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye* 2009;23:801-9.
57. Sarria GR, Serpa S, Buitrago M, Fuentes Rivera P, Ramirez D, Giordano FA, et al. Single-Fraction Adjuvant Electronic Brachytherapy after Resection of Conjunctival Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13:454.
58. Vaidya S, Dalvin LA, Yaghy A, Pacheco R, Shields JA, Lally SE, et al. Conjunctival melanoma: Risk factors for recurrent or new tumor in 540 patients at a single ocular oncology center. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:2675-85.
59. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997;104:485-92.
60. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus: texto y atlas de anatomía. Vol. 3, Vol. 3,. Buenos Aires; Madrid [etc.: Médica Panamericana; 2018.
61. Fact\_sheet\_Ru-106\_Eye\_Applicators\_\_Rev.07\_\_English\_.pdf [Internet]. [citado 2022 abr 27];Available from: [https://www.bebig.com/fileadmin/bebig\\_neu/user\\_uploads/Products/Ophthalmic\\_Brachytherapy/Fact\\_sheet\\_Ru-106\\_Eye\\_Applicators\\_\\_Rev.07\\_\\_English\\_.pdf](https://www.bebig.com/fileadmin/bebig_neu/user_uploads/Products/Ophthalmic_Brachytherapy/Fact_sheet_Ru-106_Eye_Applicators__Rev.07__English_.pdf)

## 11. ANEXOS

### ANEXO 1:

a) Corte sagital de la cavidad orbitaria anterior

b) Localización de la conjuntiva



ANEXO 2:

Clasificación histológica de los tumores conjuntivales según su origen histológico [1]

Origen	Benigno	Precanceroso	Maligno
<b>Epiteliales</b>	Papiloma	Queratosis actínica	Carcinoma escamoso
	Hiperplasia pseudoepiteliomatosa, (queratoacantoma)	CIN: Neoplasia intraepitelial	Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma basocelular
<b>Melanocíticos</b>	Nevus sin atipia	Nevus con atipia	Melanoma
	Pigmentación racial	Melanosis adquirida primaria con atipia	
	Melanocitosis ocular		
	Melanosis secundaria		
	Melanosis adquirida primaria sin atipia		
<b>Linfoides</b>	Hiperplasia linfoide		Leucemia
			Linfoma
			Plasmocitoma
<b>Glándulas anejas y secundarios</b>	Oncocitoma		Adenocarcinoma sebáceo
	Adenoma pleomorfico		
	Adenoma apocrino		
	Adenoma sebáceo		
<b>Tejidos blandos</b>	Granuloma piogénico		Sarcoma de Kaposi
	Hemangioma		Histiocitoma fibroso
	Linfangioma		
	Fibroma		Rabdomiosarcoma
	Mixoma		
	Osteoma		

ANEXO 3:

a) Aplicadores disponibles de  $^{106}\text{Ru}$  de Eckert & Ziegler BEBIG GmbH [61]

b) Aplicadores de  $^{125}\text{I}$  Eckert & Ziegler BEBIG GmbH [61]

a)

Retinoblastoma



Peripheral uveal/choroidal melanoma



Tumors close to the optic nerve



Ciliary body melanomas/melanomas close to the iris

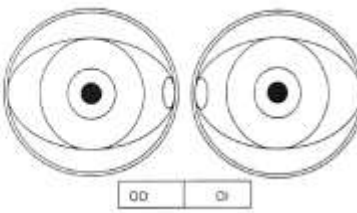


b)



Shown COB1 insert allows for reproducible and positioning.

ANEXO 4: Hojas de Recogida de datos de tumores de conjuntiva

Diagnóstico Clínico	<b>Melanocíticos</b>	<b>Glandulas Anejas y secundarias</b>	Precanceroso	Benigno	Maligno
	<input type="checkbox"/> Melanocitos Ocular <input type="checkbox"/> Pigmentación Racial <input type="checkbox"/> Melanosis Secundaria <input type="checkbox"/> Melanosis Adq 1ª <input type="checkbox"/> Melanoma	<input type="checkbox"/> Orocotoma <input type="checkbox"/> Adenoma Apocrino Caruncula <input type="checkbox"/> Adenoma/ Hiperplasia Sebacea Caruncula <input type="checkbox"/> Adenoma pleomorfo caruncula	<b>Clasificación según su origen</b> Epitelial      Melanocítico      Glandulas - Anejas Glandulas Secundarias      Tejidos Blandos      Linfode		
	<b>Epitelial</b> <input type="checkbox"/> Quiste <input type="checkbox"/> Hiperplasia pseudoepiteliomatosa <input type="checkbox"/> Queratoacantoma <input type="checkbox"/> Papiloma <input type="checkbox"/> Queratosis Actínica <input type="checkbox"/> Neoplasia Intraepitelial (CIN) <input type="checkbox"/> Carcinoma	<b>Tej Blandos</b> <input type="checkbox"/> Granuloma Pieléxico <input type="checkbox"/> Hemangioma <input type="checkbox"/> Mixoma <input type="checkbox"/> Linfangiectasia <input type="checkbox"/> Linfangioma <input type="checkbox"/> Rabdomiosarcoma	<input type="checkbox"/> Cistoma <input type="checkbox"/> Histocitoma fibroso <input type="checkbox"/> Neurofibroma <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi <input type="checkbox"/> Carcinoma sebaceo	Presencia de Metástasis:      SI      NO      Fecha de Metástasis: Afectación Ganglionar:      SI      NO      Fecha Afectación Ganglionar:	
<b>Congénito</b> <input type="checkbox"/> Dermoido <input type="checkbox"/> Cistoma	<b>Linfoide</b> <input type="checkbox"/> HRFI <input type="checkbox"/> Linfoma				
Diagnóstico AP	<b>Melanocíticos</b>	<b>Glandulas Anejas y secundarias</b>	<b>Fecha de inicio</b> <b>Fecha de defunción</b> Cirugía: <input type="checkbox"/> Inisional <input type="checkbox"/> Esclerotal <input type="checkbox"/> Mapa Quimioterapia:      SI      NO      Tipo: <input type="checkbox"/> Mielotóxica <input type="checkbox"/> sistémica II Radioterapia:      SI      NO Observación:      SI      NO Evacuación: <input type="checkbox"/> Cristerapia <input type="checkbox"/> Corticoides sistémicos Exenteración: <input type="checkbox"/> Radioterapia Sistem. <input type="checkbox"/> Corticoides tópicos		
	<input type="checkbox"/> Nevus sin atipia <input type="checkbox"/> Nevus con atipia <input type="checkbox"/> Melanocitos Ocular <input type="checkbox"/> Pigmentación Racial <input type="checkbox"/> Melanosis Secundaria <input type="checkbox"/> Melanosis Adq 1ª con atipia <input type="checkbox"/> Melanosis Adq 2ª sin atipia	<input type="checkbox"/> Orocotoma <input type="checkbox"/> Adenoma Apocrino Caruncula <input type="checkbox"/> Adenoma/ Hiperplasia Sebacea Caruncula <input type="checkbox"/> Adenoma pleomorfo caruncula			
	<b>Melanoma</b> Origen:      De Novo      Nevus Pam:	<b>Tej Blandos</b> <input type="checkbox"/> Granuloma Pieléxico <input type="checkbox"/> Hemangioma <input type="checkbox"/> Mixoma <input type="checkbox"/> Linfangiectasia <input type="checkbox"/> Linfangioma <input type="checkbox"/> Rabdomiosarcoma			
<b>Epitelial</b> <input type="checkbox"/> Quiste <input type="checkbox"/> Hiperplasia pseudoepiteliomatosa <input type="checkbox"/> Queratoacantoma <input type="checkbox"/> Papiloma <input type="checkbox"/> Queratosis Actínica	<input type="checkbox"/> Neoplasia Intraepitelial (CIN) <input type="checkbox"/> Carcinoma escamoso linfoide <input type="checkbox"/> Carcinoma mucopolisoidal	<input type="checkbox"/> Cistoma <input type="checkbox"/> Histocitoma fibroso <input type="checkbox"/> Neurofibroma <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi <input type="checkbox"/> Carcinoma sebaceo			
<b>Congénito</b> <input type="checkbox"/> Dermoido <input type="checkbox"/> Carcinoma	<b>Linfoide</b> <input type="checkbox"/> Linfoma <input type="checkbox"/> HRFI				

I. Recogida de Datos Tumores de Conjuntiva

Nº Registro	
Nº Historia Clínica	
Apellidos / Nombre	
Edad	
Sexo	
Dirección / Provincia / CP	
Teléfono	

II. Antecedentes:

Exposición solar	< 50%	>50%
Cáncer Cutáneo	NO	SI
Tipo de Cáncer Cutáneo	Ca. Basocelular Ca. Escamoso Melanoma cutáneo	
Otros cánceres	NO	SI:
Tabaco	NO	SI
Lentilla de contacto	NO	SI
Pterigión	NO	SI
Pingüecula	NO	SI
Cirugía o Trauma ocular previo	NO	SI
Tto Tópico Crónico	NO	SI
Otros		

III. Exploración ( Marcar lo positivo con una cruz, los campos no son excluyentes)

Datos clínicos	Fecha de Dx	Fecha Última Revisión:		
	Motivo Dx	Revisión Rutinaria Crecimiento Síntomas Inflamatorios Otros motivos:		
Tratamientos previos	NO	SI:		
Exploración	Lateralidad	OD	OI	Ambos
	AV	Afecto:		Adelfo:
	Localización	Limbo		Cornea
		Fornix		Conj. Tarsal
		Caruncula-plica		Conjuntiva bulbar
	Forma	Apariencia Clínica		
	Circunscrito	Gelatinosa	Infiltrativa	
	Difuso	Leucoplásica	Folicular	
	Multicéntrico	Papiliforme		
	Extensión Cuadrantes	1ª	2ª	3ª
Especificar SI / NO				
Intraocular	Palpebral		Orbitario	

<b>RECURRENCIA Nº 1</b>			
Nº Registro			
Fecha de Recurrencia			
Limbo	Cornea	Conjuntiva bulbar	Fornix
Conjuntiva Tarsal	Corúncula –plica ..	<b>Forma:</b> <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Multicentrico	<b>Extensión local</b> <input type="checkbox"/> Palpebral <input type="checkbox"/> Intraocular <input type="checkbox"/> Orbitaria
<b>Extensión ocular</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º	<b>Cirugía</b> <input type="checkbox"/> Incisional <input type="checkbox"/> Escisional <input type="checkbox"/> Mapa	<b>Quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia tipo:</b> <input type="checkbox"/> Mitomicina C <input type="checkbox"/> Interferon
<b>Marcar el correspondiente con una "X"</b>			
Braquiterapia	Enucleación	Exenteración	Crioterapia
Observación	Radioterapia Sistémica	Corticoides Tópicos	
<b>RECURRENCIA Nº 2</b>			
Nº Registro			
Fecha de Recurrencia			
Limbo	Cornea	Conjuntiva bulbar	Fornix
Conjuntiva Tarsal	Corúncula –plica	<b>Forma:</b> <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Multicentrico	<b>Extensión local</b> <input type="checkbox"/> Palpebral <input type="checkbox"/> Intraocular <input type="checkbox"/> Orbitaria
<b>Extensión ocular</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º	<b>Cirugía</b> <input type="checkbox"/> Incisional <input type="checkbox"/> Escisional <input type="checkbox"/> Mapa	<b>Quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia tipo:</b> <input type="checkbox"/> Mitomicina C <input type="checkbox"/> Interferon
<b>Marcar el correspondiente con una "X"</b>			
Braquiterapia	Enucleación	Exenteración	Crioterapia
Observación	Radioterapia Sistémica	Corticoides Tópicos	
<b>RECURRENCIA Nº 3</b>			
Nº Registro			
Fecha de Recurrencia			
Limbo	Cornea	Conjuntiva bulbar	Fornix
Conjuntiva Tarsal	Corúncula –plica	<b>Forma:</b> <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Multicentrico	<b>Extensión local</b> <input type="checkbox"/> Palpebral <input type="checkbox"/> Intraocular <input type="checkbox"/> Orbitaria
<b>Extensión ocular</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º	<b>Cirugía</b> <input type="checkbox"/> Incisional <input type="checkbox"/> Escisional <input type="checkbox"/> Mapa	<b>Quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia tipo:</b> <input type="checkbox"/> Mitomicina C <input type="checkbox"/> Interferon
<b>Marcar el correspondiente con una "X"</b>			
Braquiterapia	Enucleación	Exenteración	Crioterapia
Observación	Radioterapia Sistémica	Corticoides Tópicos	

<b>RECURRENCIA N° 4</b>			
<b>N° Registro</b>			
<b>Fecha de Recurrencia</b>			
Limbo	Cornea	Conjuntiva bulbar	Fornix
Conjuntiva Tarsal	Corúncula -plica	<b>Forma:</b> <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Multicentrico	<b>Extensión local</b> <input type="checkbox"/> Palpebral <input type="checkbox"/> Intraocular <input type="checkbox"/> Orbitaria
<b>Extensión ocular</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º	<b>Cirugía inicial</b> <input type="checkbox"/> Incisional <input type="checkbox"/> Escisional <input type="checkbox"/> Mapa	<b>Quimioterapia Inicial</b>	<b>Quimioterapia tipo:</b> <input type="checkbox"/> Mitomicina C <input type="checkbox"/> Interferon
<b>Marcar el correspondiente con una " X"</b>			
Braquiterapia	Enucleación	Exenteración	Crioterapia
Observación	Radioterapia Sistémica	Corticoides Tópicos	
<b>RECURRENCIA N° 5</b>			
<b>N° Registro</b>			
<b>Fecha de Recurrencia</b>			
Limbo	Cornea	Conjuntiva bulbar	Fornix
Conjuntiva Tarsal	Corúncula -plica	<b>Forma:</b> <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Multicentrico	<b>Extensión local</b> <input type="checkbox"/> Palpebral <input type="checkbox"/> Intraocular <input type="checkbox"/> Orbitaria
<b>Extensión ocular</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º	<b>Cirugía inicial</b> <input type="checkbox"/> Incisional <input type="checkbox"/> Escisional <input type="checkbox"/> Mapa	<b>Quimioterapia Inicial</b>	<b>Quimioterapia tipo:</b> <input type="checkbox"/> Mitomicina C <input type="checkbox"/> Interferon
<b>Marcar el correspondiente con una " X"</b>			
Braquiterapia	Enucleación	Exenteración	Crioterapia
Observación	Radioterapia Sistémica	Corticoides Tópicos	
<b>RECURRENCIA N° 6</b>			
<b>N° Registro</b>			
<b>Fecha de Recurrencia</b>			
Limbo	Cornea	Conjuntiva bulbar	Fornix
Conjuntiva Tarsal	Corúncula -plica	<b>Forma:</b> <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Multicentrico	<b>Extensión local</b> <input type="checkbox"/> Palpebral <input type="checkbox"/> Intraocular <input type="checkbox"/> Orbitaria
<b>Extensión ocular</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º	<b>Cirugía</b> <input type="checkbox"/> Incisional <input type="checkbox"/> Escisional <input type="checkbox"/> Mapa	<b>Quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia tipo:</b> <input type="checkbox"/> Mitomicina C <input type="checkbox"/> Interferon
<b>Marcar el correspondiente con una " X"</b>			
Braquiterapia	Enucleación	Exenteración	Crioterapia
Observación	Radioterapia Sistémica	Corticoides Tópicos	



## Introducción

Los tumores malignos de la conjuntiva como el carcinoma epidermoide o el melanoma pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente.

La braquiterapia episcleral es un tipo de braquiterapia superficial, de baja tasa de dosis (LDR) cuyos implantes son temporales que es capaz de administrar altas dosis de radiación al tumor, y mínimas en los tejidos adyacentes.

El tratamiento quirúrgico complementado con braquiterapia episcleral se considera una alternativa a la enucleación cuando existe invasión corneoescleral.



## Objetivo

Estudiar si la braquiterapia episcleral adyuvante es efectiva disminuyendo la recurrencia y diseminación a distancia de los tumores conjuntivales en estadios localizados.

## Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo que incluye a sujetos con tumores conjuntivales que han sido tratados con braquiterapia episcleral adyuvante desde mayo de 1999 hasta febrero de 2022 en la Unidad de Tumores Intraoculares del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Unidad de referencia CSUR).

## Resultados

De los 18 pacientes seleccionados, 11 fueron diagnosticados de melanoma y 7 de carcinoma epidermoide. La edad media al diagnóstico fue de 64,89 años y la edad media a la que recibieron la braquiterapia fue de 65,5 años. Los tratamientos administrados se describen en la tabla 1. La dosis media administrada en el ápex tumoral fue de 79,90 Gy, durante una media de 40,14 horas, el tipo de placa implantada se describe en la tabla 2.

Tabla 1: Tratamientos administrados

Variables	N (%)	
Episodio tratado con braquiterapia	Primer episodio	10 (55,56)
	Primera recidiva	6 (33,33)
	Segunda recidiva	1 (5,56)
	Cuarta recidiva	1 (5,56)
Biopsia	Escisional	14 (77,78)
	En mapa	4 (22,22)
Mitomocina C	7 (38,89)	
Crioterapia	4 (22,22)	

Tabla 2: Tipo de Placas implantadas

Fuente	Tipo de placa	N (%)	
12 <sup>12</sup> I	ROPES	1 (5,56)	
12 <sup>12</sup> I	COMS	2 (11,11)	
100 <sup>100</sup> Ru	BEBIG	CCA	7 (38,89)
		CCD	1 (5,56)
		CIB	7 (38,89)

## Conclusiones

La braquiterapia episcleral es muy efectiva como tratamiento adyuvante en los melanomas y carcinomas conjuntivales en los que se sospecha invasión corneoescleral previniendo la recurrencia local.

Disminuye el riesgo de invasión intraocular, la necesidad de enucleación o exenteración y permite conservar la función visual (aunque se requiere una evaluación más exhaustiva para determinar como influye sobre la misma).

Reduce la aparición de metástasis a distancia, pero la probabilidad de diseminación está relacionada con la recurrencia de lesiones en un lugar distinto al del implante de la placa.

Las dosis utilizadas en los diferentes estudios son heterogéneas, por lo que se hace necesario estandarizar protocolos dosimétricos. El seguimiento, recidivas locales y metástasis a distancia de los pacientes son muy parecidas a las descritas por otros grupos de Braquiterapia.

Con una mediana de seguimiento de 46,80 meses (media 45,83; rango de 4,93 a 117,14 meses):

El control local tumoral se consiguió en los 18 pacientes de la muestra, no produciéndose recidivas en el lugar de implante de la placa en ninguno.

La recidiva tumoral en una localización distinta a la del implante de la placa se observó en 6 pacientes (33,33%), detectándose esta a los 20,64 meses de media.

16 de los pacientes (88,89%) se mantuvieron libres de enfermedad a distancia. En 2 pacientes se detectaron metástasis ganglionares además de recidiva orbital.

6 pacientes (33,32%) de la muestra fallecieron, estando en un único paciente la causa de la muerte relacionada con el melanoma conjuntival.

Sobre el total de pacientes, se pudo preservar el ojo afecto en 15 (83,33%), pero ante posteriores recurrencias se tuvo que optar por la exenteración en 2 pacientes (11,76%) y por la enucleación en 1 (5,88%).

No se detectó asociación entre el tipo histológico, el sexo de los pacientes o el episodio tratado con la reaparición de recidivas.

La agudeza visual con corrección estenopeica previa al tratamiento braquiterápico fue de 0,753 y después de 0,750 (en la última revisión que los pacientes conservaban el ojo), no encontrándose diferencias entre ambos valores.

## Discusión

Se trata del primer estudio que describe las características de los pacientes con tumores conjuntivales y el tratamiento administrado en la unidad de referencia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y que ha servido para la realización de un protocolo no descrito hasta la fecha. Nuestra mediana de seguimiento es importante a pesar de ser pocos los pacientes tratados, pero hemos obtenido resultados muy parecidos a otros grandes grupos (tabla 3)

Tabla 3: Comparativa con estudios

Estudio	N	Diagnóstico anatomopatológico	Edad media al diagnóstico en años	Fuente Dosis en el ápex tumoral (media)	Seguimiento en meses (mediana)	Resultados
Arepall 2014	15	Carcinoma epidermoide	70	100 Gy 56 Gy	46	0 recurrencias locales 4 recurrencias en nueva localización 2 exenteraciones 3 enucleaciones (1 por recidiva)
Karim 2010	19	Melanoma	55,2	100 Gy	43,1	0 recurrencias locales 3 metástasis a distancia primarias con atipia
Brower 2019	58	Melanoma	8,5	<sup>106</sup> Ru (n=32), 60 Gy (6 sesiones x 10 Gy) <sup>106</sup> Ru (n=26), 100 Gy	143,3 en el caso del <sup>106</sup> Ru 40,2 en el caso del <sup>106</sup> Ru (media)	2 recurrencias en el sitio del implante 7 recurrencias en el margen del implante 2 recurrencias en una nueva localización 2 no especificadas 3 metástasis
Walsh-Conway 2009	11	Melanoma (5) Carcinoma epidermoide (6)	60,8	100 Gy	23,4 (media)	0 recurrencias locales 3 recurrencias en nueva localización
Damato 2008	40	Melanoma	61	100 Gy	32,4	2 recurrencias locales 6 recurrencias en nueva localización 2 exenteraciones 1 enucleación 2 metástasis en ganglios linfáticos (en un paciente ya sometido al esclerólisis braquiterápica) 4 metástasis
HCUV 2022	18	Melanoma (7) Carcinoma epidermoide (11)	64,89	<sup>106</sup> Ru (n=3) <sup>106</sup> Ru (n=15) 79,90 Gy	46,80	0 recurrencias locales 6 recurrencias en nueva localización 2 exenteraciones 1 enucleación 2 metástasis en ganglios linfáticos

## Bibliografía

Braquiterapia 2-D Guiada por Imagen realizada por el Grupo de Braquiterapia de SEOR (Venezia) (citado 2020 mar 26). Available from: [http://www.seor.org/braquiterapia\\_guia2d/imagenes/2d-braquiterapia-2d.html](http://www.seor.org/braquiterapia_guia2d/imagenes/2d-braquiterapia-2d.html)  
Eliasson B, Cagliostro SE. An update of conjunctival neovascular treatment in low-pose. *Ocul Oncol Rep* 2020;3:260-6.  
Rosenkrantz M, Shalunov M, Marmor W, Huhner W, Beck RW, Jaffe G, et al. Brachytherapy for conjunctival neovascularization with and without associated lymphatic involvement. *Surv Ophthalmol* 2019;64:100-10.  
Wong DT, Conroy TR, Conroy TR, Pickett LC, Pickett LC. The management of ocular surface neovascularization with conjunctival neovascularization. *Surv Ophthalmol* 2019;64:100-10.  
Klein R, Conroy TR. Conjunctival neovascularization: an update on pathogenesis, early-stage conjunctival neovascularization, and management. *Surv Ophthalmol* 2019;64:100-10.  
Vergara J, Kallala S, Wirths CS, Boscán J, Cordero JF, Boscán J. Plaque radiotherapy for conjunctival neovascularization: a systematic review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2020;65:242-50.