



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Resección transescleral combinada *versus* Braquiterapia con yodo 125 en el tratamiento primario del melanoma de coroides

Noel Padrón Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Resección transescleral combinada *versus* Braquiterapia con yodo 125 en el tratamiento primario del melanoma de coroides

Tesis presentada por

Noel Padrón Pérez

Para obtener el título de Doctor

Dirigida por:
Dr. José María Caminal Mitjana

Programa de Doctorado Medicina
Universidad de Barcelona

(2015)





UNIVERSITAT DE BARCELONA



DR. JOSÉ MARÍA CAMINAL MITJANA, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitari de Bellvitge y profesor asociado de la Universidad de Barcelona.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada “**Resección transescleral combinada versus Braquiterapia con yodo 125 en el tratamiento primario del melanoma de coroides**” ha sido realizada bajo mi tutoría y dirección por Noel Padrón Pérez en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Barcelona, reuniendo las condiciones y requisitos necesarios para ser defendida en público y poder acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmo la presente en Barcelona, a 23 de marzo del 2015

Fdo. D. José María Caminal Mitjana

Dedicada a los que me acompañan en ese camino maravilloso que es la vida, a los que hicieron todo lo posible para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba; a los que ya no están.

A mis padres, a Estrella, a mi familia

AGRADECIMIENTOS

Resulta en extremo complejo enumerar a todas las personas que han hecho posible este trabajo de investigación. De igual manera, no es menos difícil resumir lo complicado que es el proceso de elaboración, análisis estadístico y finalmente la escritura de la tesis doctoral. Aún así, deseo mostrar mi más profundo y sincero agradecimiento a las siguientes personas:

En primer lugar, al Dr. José María Caminal Mitjana por darme el privilegio de realizar este trabajo bajo su tutoría y dirección. He tenido la satisfacción de ser dirigido por un brillante investigador y por una excelente persona.

A la Dra. Cristina Gutiérrez del Institut Català d'Oncologia por su valiosa ayuda y revisión crítica en las cuestiones relacionadas con la Braquiterapia. Este trabajo es el resultado de la excelente colaboración entre los dos servicios.

A la Dra. Cristina Masuet por su colaboración en la parte metodológica y asesoría en la obtención de los resultados estadísticos.

Al Dr. Sergio Copete Piqueras, cuyas recomendaciones y revisión crítica fueron de extraordinaria utilidad para que este documento tuviera el máximo rigor científico.

A la Dra. Xenia Acebes por sus útiles consejos en la confección de la tesis.

Al Dr. Jorge Arruga Ginebreda, que fue Jefe del Servicio de Oftalmología durante mi etapa como residente. Gracias por contribuir a mi formación como especialista en oftalmología.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Bellvitge. En los textos de este trabajo está reflejado el esfuerzo de todos.

A mis padres, Migdalia y Noelio, que aún estando a miles de kilómetros, me acompañan en todo momento. En este proyecto también hay parte vuestra, lo que soy se los debo a ustedes.

A mis queridos abuelos maternos y paternos que ya no están, pero que su recuerdo permanece imborrable en mi memoria. Gracias por esa infancia feliz, su amor me acompaña siempre.

A Estrella, la que está a mi lado siempre, la que me hace ver lo que realmente es importante en la vida. Gracias por todo el apoyo brindado para que este proyecto se hiciera realidad.

Noel Padrón Pérez

ABREVIATURAS

ABS	American Brachytherapy Society
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
AV	Agudeza visual
AVMC	Agudeza visual mejor corregida
BAP1	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase enzyme
BQT	Braquiterapia
BQT I¹²⁵	Braquiterapia con yodo 125
BTH	Base tumoral horizontal
BTV	Base tumoral vertical
C	Símbolo químico del carbono
cGy	Centésima parte de 1 Gy
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
DF	Distancia a la fóvea
DNO	Distancia al nervio óptico
DRE	Desprendimiento de retina exudativo
DRR	Desprendimiento de retina regmatógeno
DS	Desviación estándar
DTM	Diámetro tumoral mayor
EIF1AX	Eukaryotic translation initiation factor 1, X-chromosomal
EUROCARE	The European Cancer Registry
GNA11	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11
GNAQ	Guanine nucleotide-binding protein Gq subunit alpha
GNV	Glaucoma neovascular
GT	Grosor tumoral
Gy	Símbolo de gray
He	Símbolo químico del Helio
HLA	Human leukocyte antigen
HR	Hazard Ratios
HVL	Half-value layer
IC	Intervalo de confianza
LogMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution

MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MEC	Membrana extracelular
MTC	Medidas de tendencia central
NCS	National Cancer Survey
NEIS	The New England Incidence Survey
PCK	Protein kinase C
PET	Positron emission tomography
PKB	Protein kinase B
RIC	Rango intercuartílico
RMB	Rotura de membrana de Bruch
RMN	Resonancia magnética nuclear
RNP	Retinopatía no proliferativa
RP	Retinopatía proliferativa
RTE	Resección transescleral
RTECSH	Resección transescleral combinada sin hipotensión inducida
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SF3B1	Splicing factor 3B subunit 1
TAC	Tomografía axial computarizada
TNM	Tumor, nodes and metastasis
TTT	Termoterapia transpupilar
UBM	Ultrabiomicroscopía
UV	Ultravioletas

RESUMEN

Resección transescleral combinada *versus* Braquiterapia con yodo 125 en el tratamiento primario del melanoma de coroides

OBJETIVOS. Evaluar la supervivencia global y específica, la AVMC, la recurrencia tumoral local, la enfermedad metastásica, la enucleación secundaria y las complicaciones en los pacientes con melanomas de coroides tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵

DISEÑO. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte histórica.

MATERIAL Y MÉTODOS. De una cohorte histórica inicial de 556 ojos (556 pacientes) con diagnóstico de melanoma uveal se seleccionaron 19 pacientes (casos) que fueron intervenidos de RTECSH. Por cada caso de RTECSH, se realizó un apareamiento con controles tratados con BQT I¹²⁵ de acuerdo a las características tumorales, clasificación del COMS y de la categoría T del TNM. Se emplearon las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia global y específica, la función visual, recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica, enucleación secundaria y complicaciones a los 5 años posteriores al tratamiento. Las variables predictoras de supervivencia global y específica, función visual, recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica y enucleación secundaria fueron evaluadas mediante el análisis de regresión de Cox.

RESULTADOS. Agudeza visual: Una proporción mayor de pacientes incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵ partieron con mejor AVMC que los incluidos en el grupo de RTECSH (88.6% vs. 68.4%, P=0.068). Al final del seguimiento, la proporción de pacientes en el grupo de RTECSH que presentaron una AVMC \geq 0.1 fue superior a los del grupo de BQT I¹²⁵, aunque sin ser estadísticamente significativas (53.3% vs. 28.3%, P=0.066). El análisis multivariante evidenció que el tratamiento con RTECSH, como variable independiente, tuvo una influencia estadísticamente significativa en mantener una AVMC \geq 0.1. **Recurrencia tumoral local:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la RTECSH y BQT I¹²⁵ (P \geq 0.999). El análisis de Kaplan-Meier mostró que la proporción estimada de pacientes sin recurrencia tumoral local a los 5 años fue de un 91.8% en el grupo de BQT I¹²⁵ y de un 82.5% en la RTECSH (P=0.515, log-rank test). El análisis multivariante evidenció que aquellos pacientes con afectación del cuerpo ciliar presentaron un mayor riesgo de recurrencia tumoral local (HR=18.109, IC 95% 8.12-163.7, P=0.01). **Enfermedad metastásica:** Se presentó en 17 de los 70 pacientes incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵ y en 3 pacientes en el grupo de RTECSH (24.3% vs. 15.8%, P=0.546). Los 20 pacientes que presentaron enfermedad a distancia debutaron con afectación hepática. Las curvas de Kaplan-Meier estimaron que la proporción de pacientes libre de metástasis a los 5 años del tratamiento fue del 81.2% y del 79.1% en los grupos de BQT I¹²⁵ y RTECSH (P=0.859, log-rank test). La regresión de Cox no mostró que las variables analizadas en el modelo tuvieran influencia en la enfermedad metastásica. **Supervivencia:** Fallecieron en total 10 pacientes, 8 en el grupo de BQT I¹²⁵ y 2 en el grupo de RTECSH (11.4% vs. 10.5%, P \geq .999). En el grupo de BQT I¹²⁵ y RTECSH fallecieron 7 y 2 pacientes respectivamente como

consecuencia de la enfermedad metastásica relacionada con el melanoma (10% vs. 10.5%; $P \geq .999$). La estimación de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia global a los 5 años posteriores al tratamiento fue del 95.1% en el grupo de BQT I¹²⁵ y del 83% en el grupo de RTECSH ($P=0.363$, log-rank test). La estimación de la supervivencia específica a los 5 años fue del 95.1% y del 84% en el grupo de BQT I¹²⁵ y de RTECSH, respectivamente ($P= 0.374$, log-rank test). La regresión de Cox no mostró que el tratamiento ni otras variables tuvieran influencia en la supervivencia ($HR=0.931$, IC 95% 0.104-8.340, $P=0.931$).

Enucleación secundaria: Un total de 14 pacientes fueron enucleados a lo largo de seguimiento, 10 (14.3%) en el grupo de BQT I¹²⁵ y 4 (21.1%) en el grupo de RTECSH ($P=0.487$). Dos casos enucleados por recurrencia tumoral local en el grupo de RTECSH no recibieron BQT adyuvante con I¹²⁵. La probabilidad de preservar el ojo afectado a los 5 años posteriores al tratamiento fue del 88.8% en el grupo de BQT I¹²⁵ y del 70.9% en el grupo de RTECSH ($P=0.136$, log-rank test). El análisis multivariante mostró que la afectación del cuerpo ciliar ($HR=8.3$, IC 95% 1.1-59.4, $P=0.035$), la afectación del ángulo iridocorneal ($HR=56.4$, IC 95% 12.8-115.4, $P=0.015$) y la presencia de recurrencia tumoral local ($HR=45.6$, IC 95% 9.7-215, $P<0.01$) incrementan de manera significativa el riesgo de enucleación. **Complicaciones:** La retinopatía inducida por radiación se presentó en el 50% (35/70) de los casos en los pacientes tratados con BQT I¹²⁵. La mediana de tiempo para su desarrollo fue de 18.4 meses (rango, 5.28-48.1 meses). El glaucoma neovascular fue la segunda complicación más frecuente (28.6%), y su aparición se produjo en una media de 25.5 meses (rango, 11.9-53.2 meses) de realizado el tratamiento. La hemorragia vítrea, el edema macular y la catarata siguen en orden descendente de frecuencia con un 25.7%, 21.5% y 15.7% respectivamente. En los pacientes tratados con RTECSH, 4 pacientes (21.1%) presentaron desprendimiento de retina regmatógeno (DRR) y 4 pacientes (21.1%) hipertensión ocular. Le siguió en orden de frecuencia la hemorragia submacular (3 pacientes, 15.8%). Algunas de las complicaciones en el grupo de RTECSH (DRR, hipertensión ocular, emulsificación intraocular de aceite de silicona) se produjeron en un tiempo inferior a 6 meses tras la intervención.

CONCLUSIONES. No existen diferencias entre la BQT I¹²⁵ y la RTECSH en cuanto a supervivencia global y específica, recurrencia tumoral local, enucleación secundaria y enfermedad metastásica. La afectación del cuerpo ciliar incrementa el riesgo de recurrencia tumoral local y de enucleación secundaria. La afectación del ángulo iridocorneal y la recurrencia tumoral local incrementan de manera significativa el riesgo de enucleación. La localización metastásica más frecuente fue el hígado. Los pacientes en el grupo de RTECSH presentaron una mejor función visual respecto a los tratados con BQT I¹²⁵. La retinopatía inducida por radiación fue la complicación más frecuente en el grupo de BQT I¹²⁵. El desprendimiento de retina regmatógeno, la hipertensión ocular y la hemorragia submacular fueron las complicaciones más frecuentes en los pacientes tratados con RTECSH.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL MELANOMA DE ÚVEA.....	19
1.1.1 Incidencia.....	19
1.1.2 Factores del huésped.....	20
1.1.2.1 Edad y sexo	20
1.1.2.2 Raza	21
1.1.2.3 Genética	22
1.1.2.4 Nevus cutáneo, nevus ocular, melanocitosis	23
1.1.2.5 Hormonas y factores de reproducción.....	25
1.1.2.6 Color de la piel y ojos	25
1.1.2.7 Antecedentes de tumores en otras localizaciones	26
1.1.3 Factores ambientales.....	26
1.1.3.1 Exposición a la luz solar.....	26
1.1.3.2 Dieta y hábito tabáquico	27
1.1.3.3 Consideraciones geográficas	27
1.1.3.4 Exposiciones ocupacionales	29
1.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	31
1.2.1 Localización anatómica, clínica y diagnóstico diferencial.....	31
1.2.2 Diagnóstico	33
1.2.3 Ecografía ocular	37
1.2.4 Angiografía fluoresceínica	40
1.2.5 TAC, RMN y ecografía ocular. Extensión extraescleral	42
1.2.6 Otras técnicas de imagen	46
1.2.7 Estudio de extensión sistémico	46
1.2.8 Clasificación tumoral	47
1.3 TRATAMIENTO	52

1.3.1	Introducción	52
1.3.2	Observación	52
1.3.3	Enucleación.....	53
1.3.4	Exenteración orbitaria	56
1.3.5	Radioterapia	56
1.3.5.1	Braquiterapia	56
1.3.5.2	Radioterapia con haz de protones y cirugía estereotáctica	60
1.3.6	Técnicas quirúrgicas	61
1.3.6.1	Resección transescleral	61
1.3.6.2	Endoresección	66
1.3.7	Tratamiento con láser.....	69
1.3.8	Supervivencia.....	72
1.3.9	Enfermedad metastásica	74
1.3.10	Tratamiento de la enfermedad metastásica	74
1.3.11	Factores pronósticos clínicos e histopatológicos.....	76
1.3.12	Factores pronósticos moleculares. Perfil de expresión génica	81
2.	JUSTIFICACIÓN	87
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	91
4.	OBJETIVOS.....	95
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	99
5.1	CONSIDERACIONES GENERALES	99
5.2	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	99
5.3	MUESTRA.....	99
5.3.1	Criterios de inclusión	102
5.3.1.1	Criterios de selección de la cohorte.....	102
5.3.1.2	Criterios de inclusión de los casos.....	102

5.3.1.3	Criterios de inclusión de los controles	102
5.3.2	Criterios de exclusión	102
5.3.2.1	Criterios de exclusión de la cohorte.....	102
5.3.2.2	Criterios de exclusión de los casos.....	102
5.3.2.3	Criterios de exclusión de controles.....	103
5.4	RECOGIDA DE INFORMACIÓN	103
5.4.1	Primera visita	103
5.4.2	Visitas sucesivas.....	105
5.5	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	107
5.6	DESCRIPCIÓN DE AMBOS PROCEDIMIENTOS	113
5.6.1	Resección transescleral combinada sin hipotensión inducida	113
5.6.2	Braquiterapia con yodo-125	120
5.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	123
6.	RESULTADOS.....	131
6.1	EDAD Y SEXO	131
6.2	AGUDEZA VISUAL	132
6.3	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	135
6.4	RECURRENCIA TUMORAL LOCAL	136
6.5	ENFERMEDAD METASTÁSICA	148
6.6	SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESPECÍFICA.....	154
6.7	ENUCLEACIÓN SECUNDARIA	164
6.8	COMPLICACIONES	170
7.	DISCUSIÓN.....	193

8.	CONCLUSIONES	225
9.	PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO	229
10.	BIBLIOGRAFÍA	233
11.	ANEXOS	253
11.1	ANEXO 1.....	253
11.2	ANEXO 2.....	255
11.3	ANEXO 3.....	257
11.4	ANEXO 4.....	258
11.5	ANEXO 5.....	260
11.6	ANEXO 6.....	262

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL MELANOMA DE ÚVEA

El melanoma de úvea es una enfermedad poco común, con una incidencia aproximada de 5-6 casos por millón de habitantes por año. Habitualmente se presenta en la sexta década de la vida, elevándose escalonadamente su incidencia con la edad. Constituye, además, el tumor maligno primario intraocular más común.

Las causas del melanoma de úvea no están claramente establecidas. Los estudios epidemiológicos van encaminados a estudiar los factores de riesgo asociados y a entender los mecanismos de desarrollo de la enfermedad.

1.1.1 Incidencia

De acuerdo con la información obtenida de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de Estados Unidos (1978-2008), la media estimada de incidencia ajustada por edad es de 5.1 casos de melanoma uveal por 1 millón de habitantes.¹ Las tasas de incidencia en individuos afroamericanos se desconoce.²⁻⁵ Aunque se han observado pequeñas fluctuaciones en diferentes poblaciones,^{6,7} las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma uveal se han comportado estable a lo largo de las últimas décadas.^{8,9}

Estudios en Francia y Dinamarca muestran una incidencia de melanoma uveal de aproximadamente 7 casos por millón de habitantes por año, con una mayoría que se presenta por encima de los 50 años.^{10,11} Un estudio sueco realizado entre 1960 y 1998 encontró una mayor incidencia en hombres, con un descenso de 11.7 a 8.4 casos por millón de habitantes a lo largo de 39 años.¹² Otro estudio realizado en Europa, con el objetivo de obtener datos de incidencia de melanoma uveal en el continente, mostró que las tasas de incidencia se mantuvieron

estables en las diferentes regiones geográficas evaluadas durante el tiempo analizado (de 1983 a 1994). La información se obtuvo del *European Cancer Registry* (EUROCARE) que incluyó datos de 67 registros de cáncer y que abarcó una población de 100 millones de habitantes de 22 países europeos. En general, las tasas de incidencia más bajas se registraron en las regiones del oeste de España y sur de Italia (aproximadamente 2 casos por millón de habitantes). En cambio, Francia, Holanda, Suiza y Alemania presentaron tasas intermedias (4-5 casos por millón de habitantes). Los países del este y Reino Unido presentaron registros algo superiores a 6 casos por millón de habitantes por año. Por último, los países nórdicos presentaron las tasas más elevadas, por encima de 8 casos por millón de habitantes por año.¹³

1.1.2 Factores del huésped

1.1.2.1 Edad y sexo

El melanoma de úvea es raro en niños,^{14,15} en la mayoría de las series la mediana de edad en el momento del diagnóstico es alrededor de los 55 años.^{16,17} En una evaluación de casos de melanoma uveal recogidos por el registro finlandés de cáncer entre 1953 y 1982, se encontró que las tasas de incidencia en mujeres se estabilizaban a mediados de los 60 años; sin embargo, en los hombres de la misma edad la tasa continuaba creciendo.^{17,18} Los datos provenientes de Noruega mostraron una tendencia en la disminución de las tasas en ambos sexos a partir de los 70 años.¹⁹ Esto contrasta con el comportamiento de la mayoría de las neoplasias malignas en adultos, las cuales incrementan su incidencia exponencialmente con la edad.

En la mayoría de las publicaciones relacionadas con el melanoma de úvea, existe un ligero predominio de casos en el sexo masculino.^{10,16,20} Se ha

evidenciado, en general, una elevada proporción de tumores oculares malignos en el sexo masculino por encima de los 15 años.^{6,7} En la población caucásica, alrededor del 90% de los casos son melanomas oculares, afectando generalmente el tracto uveal.⁶

1.1.2.2 Raza

El melanoma uveal se presenta con mayor frecuencia en individuos de raza blanca. Datos provenientes del *National Cancer Survey* (NCS) de Estados Unidos indican que esta entidad es 8 veces más frecuente que en personas de raza negra.¹ Datos obtenidos del *New England Incidence Survey* (NEIS) que abarca el registro de un periodo de 6 años muestran que la incidencia en blancos es 9.4 veces mayor que los afroamericanos.²¹ En el análisis de los datos obtenidos del programa de la SEER, se encontró un riesgo relativo de 7.4 de melanoma ocular en individuos de raza blanca y hombres con respecto a población masculina afroamericana.²² El valor del riesgo relativo asciende a 53 en las mujeres blancas en comparación con las afroamericanas.

En la población asiática (chinos, japoneses y tailandeses), el riesgo de melanoma uveal es bajo.²³⁻²⁵ En Estados Unidos, la enfermedad es rara en americanos descendiente de asiáticos. McCannel y cols²⁶ presentaron una serie pequeña de melanoma de coroides en 3 hombres vietnamitas (50, 59 y 30 años). En la literatura se recogen pocos casos de nativos americanos e hispanos que viven en Estados Unidos. Se conocen 2 casos de nativos americanos del suroeste de los Estados Unidos incluidos en el registro de melanoma y tumores de Nuevo México,²⁷ y una referencia a 4 nativos americanos con melanoma coroideo que fueron evaluados por el *Collaborative Ocular Melanoma Study*

(COMS).²⁸ Hudson y cols²⁹ presentaron una serie de 20 melanomas coroideos en pacientes de origen hispano.

1.1.2.3 Genética

Se han descrito en la literatura casos de melanoma uveal que se presentan en individuos de una misma familia. Entre 1600 pacientes con melanoma uveal tratados con radioterapia externa durante un periodo de 10 años, solo en 11 familias se pudo verificar más de un caso con la enfermedad.³⁰ En otra serie, 4500 casos fueron diagnosticados entre 1976 y 1993, 27 familias presentaron al menos 2 sujetos afectados.³¹ Aunque la incidencia global en el estudio anterior fue pequeña, es de esperar que la incidencia en casos familiares sea superior a los esporádicos. Por lo tanto, se presume que las asociaciones familiares poseen un componente hereditario o factores de exposición ambiental comunes.

Aunque los melanomas familiares son raros, algunos casos presentan un componente hereditario. Se han identificado mutaciones en las proteínas G- α en pacientes con melanoma uveal, las cuales pueden estar presentes en al menos el 84% de los tumores. Estas alteraciones pueden tener un papel relevante en el desarrollo del tumor. Entre las mutaciones somáticas más comunes se encuentran en el *guanine nucleotide-binding protein Gq subunit alpha* (GNAQ)³² y en el *guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11* (GNA11),³³ ambas mutuamente excluyentes.

Tanto el melanoma cutáneo como el uveal se pueden presentar como tumores primarios en un mismo paciente. Ello ha hecho pensar que ambas entidades pueden tener una variante hereditaria común. Actualmente los melanomas cutáneos constituyen una enfermedad hereditaria en aproximadamente el 10% de todos los casos.³⁴ Los estudios recientes sugieren que los familiares de

personas con melanoma cutáneo y que además presentan múltiples nevus displásicos tiene cientos de veces más riesgo de desarrollar melanoma cutáneo con relación a la población general.³⁴

La ocurrencia de melanoma uveal bilateral puede sugerir predisposición genética.³⁵ Sin embargo, se han descrito pocos casos de melanoma uveal bilateral,^{35,36} la mayoría sin características inherentes a la predisposición hereditaria como la presentación temprana o la asociación familiar.³⁵

Aunque los tumores hereditarios no tienen un papel relevante en la mayoría de los casos de melanoma uveal, el estudio citogenético puede revelar alteraciones en los cromosomas 3 y 8, las cuales se asocian a un incremento de mortalidad por metástasis.^{37,38} Jay y McCartney³⁹ describieron una familia con 8 casos de melanoma ocular en 4 generaciones, detectándose mutaciones en el gen supresor de tumores p53 en 2 casos.

1.1.2.4 Nevus cutáneo, nevus ocular, melanocitosis

La presencia de nevus en la piel incrementa el riesgo de melanoma cutáneo.^{40,41} De manera similar, la mayoría de los melanomas uveales se originan a partir de nevus coroideos preexistentes.⁴² Sin embargo, los estudios plantean que el riesgo de melanoma coroideo y de cuerpo ciliar asociados a nevus en el tracto uveal es bajo. Ganley y Comstock⁴³ estiman que el 3% de la población por encima de los 30 años tienen nevus coroideos posterior al ecuador. Debido a que los nevus pueden estar localizados en una zona anterior al ecuador,⁴⁴ la prevalencia puede ser el doble.

Cada año, solo 1 de 5000 personas con nevus desarrolla un melanoma asumiendo que todos se originan de nevus preexistentes.⁴³ Otras condiciones melanocíticas asociadas al desarrollo de melanoma son la melanosis ocular y la

melanocitosis oculodérmica (nevus de Ota). Son lesiones congénitas, unilaterales que producen hiperpigmentación de la epiesclera y del tracto uveal en la melanosis ocular y de la piel periorbitaria en la melanocitosis oculodérmica. Ambas condiciones son más frecuentes en mujeres, observándose una mayor prevalencia en asiáticos.⁴⁵ Gonder y cols⁴⁶ observaron que la prevalencia de la melanocitosis oculodérmica o melanosis ocular era superior en pacientes con melanoma uveal con respecto a la población general. Singh y cols⁴⁷ estimaron que 1 paciente de cada 400 con melanocitosis oculodérmica y con un seguimiento a lo largo de su vida desarrollaría un melanoma uveal. Los autores concluyeron que el exceso de melanocitos en el tracto uveal en pacientes con melanocitosis oculodérmica proporciona una base biológica de susceptibilidad para el desarrollo de esta entidad.

Estudios de casos y controles sugieren que la presencia de nevus cutáneos puede constituir un factor de riesgo para melanoma de úvea.⁴⁸⁻⁵⁰ Seddon y cols⁴⁸ observaron un incremento del riesgo de melanoma uveal a mayor número de nevus cutáneos. El síndrome de nevus displásicos también se ha asociado al desarrollo de melanoma uveal.^{48,51} En un estudio, sujetos con nevus displásicos tenían mayor probabilidad de presentar nevus en conjuntiva, iris y coroides.⁵² Los resultados de un estudio de casos y controles en pacientes húngaros que comparaba la presencia de síndrome de nevus displásicos con melanoma uveal o cutáneo y controles voluntarios, indican que el síndrome de nevus displásicos fue significativamente más común en los grupos de melanoma cutáneo o uveal que en el grupo control (la odds ratio para melanoma uveal vs. controles fue de 4.36).⁵³ van Hees y cols⁵¹ encontraron relación entre el número de nevus atípicos y melanoma uveal. Después de realizar un ajuste para edad y sexo, la presencia

de uno o dos nevos atípicos fue asociada con un incremento de casi 3 veces del riesgo de desarrollar melanoma. En caso de encontrarse tres o más nevus el riesgo ascendía a 5.

1.1.2.5 Hormonas y factores de reproducción

Se cree que los factores hormonales pueden constituir un factor de riesgo para el desarrollo del melanoma cutáneo. Algunos estudios evidencian que las mujeres en edad reproductiva presentan más riesgo.⁵⁴⁻⁵⁶ El embarazo puede suponer un riesgo adicional para el desarrollo de melanoma uveal o de crecimiento del tumor durante ese periodo.^{55,56}

En una serie no pudo demostrarse que los cambios hormonales durante el embarazo tuvieran una influencia significativa en el riesgo de metástasis en mujeres jóvenes con melanoma de úvea.⁵⁷ Se maneja la hipótesis de que los estrógenos y la hormona estimulante de los melanocitos pudieran jugar algún papel en el incremento del riesgo de metástasis, aunque no se ha demostrado la presencia de receptores en el tejido tumoral ni en la úvea. Los resultados hasta el momento son poco concluyentes respecto a la reproducción y a los factores hormonales. Los estudios en general son contradictorios.^{58,59}

1.1.2.6 Color de la piel y ojos

Las personas con iris de color claro al parecer presentan mayor riesgo de desarrollar melanoma uveal.^{25,50,60} En un estudio,⁶¹ el riesgo observado (en ojos azules y grises) fue 3 veces mayor respecto a las personas de iris de color marrón. En otro estudio con más de 400 casos, que incluía melanomas de iris y otros melanomas uveales, el riesgo para las personas de iris de color claro fue de 1.7 veces superior.⁶⁰

Kliman y cols⁶² observaron que en las personas con los iris de color claro eran más comunes las lesiones melanocíticas iridianas, aunque podía deberse a que estas lesiones eran más fácilmente detectadas. Por otra parte, el hecho que los melanomas de iris tengan mayor tendencia a aparecer en el sector inferior, donde existe mayor exposición a la luz, apoya la teoría de que los factores ambientales tienen influencia en el desarrollo de los mismos.^{16,17,63,64}

1.1.2.7 Antecedentes de tumores en otras localizaciones

Turner y cols⁶⁵ observaron que la prevalencia de mujeres con melanoma uveal era más alta si estas habían sufrido previamente un tumor en otra localización. Sin embargo, esto no se cumplió en varones. Apoyando la influencia del factor hormonal, Travis y cols⁶⁶ encontraron un mayor riesgo de desarrollo de melanoma ocular en mujeres con antecedentes de cáncer ovárico invasivo. De manera general, los estudios no demuestran una asociación constante entre tumores previos y diagnóstico posterior de melanoma uveal. Por otra parte, se ha observado un incremento pequeño y no significativo del riesgo de melanoma, asociado a antecedentes de cáncer de piel (excluyendo el melanoma cutáneo).^{65,67,68} Ello sugiere que pueden haber algunos factores de riesgo comunes a ambas patologías.

1.1.3 Factores ambientales

1.1.3.1 Exposición a la luz solar

En patologías como la degeneración macular asociada a la edad,^{69,70} catarata senil^{71,72} y el melanoma de úvea,^{29,48,50,60,61,63} la luz solar ha sido estudiada como posible factor de riesgo. El melanoma de úvea se ha relacionado con la exposición a la luz solar. En una serie consecutiva, los casos nuevos de melanoma de coroides presentaron una mayor predilección por el área

perifoveal. Progresivamente, las tasas fueron disminuyendo en la medida que la distancia a la mácula se hacía mayor, esta reducción estaba relacionada con una menor iluminación de la retina periférica.⁷³

En un meta-análisis realizado por Shah y cols⁷⁴ se encontró que la exposición crónica a las radiaciones ultravioletas, sea de origen ocupacional o por haber nacido en una determinada latitud con mayor exposición, no fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de melanoma uveal.

1.1.3.2 Dieta y hábito tabáquico

No existen datos disponibles referentes a la influencia de la dieta en el desarrollo del melanoma uveal. En un estudio poblacional controlado realizado en Alemania, no se encontró ninguna relación entre el consumo de tabaco y alcohol y un riesgo mayor de sufrir melanoma de úvea.⁷⁵ En otro estudio prospectivo realizado en pacientes con melanoma, que fueron tratados con radioterapia de haz de protones, el riesgo de sufrir metástasis después de los primeros 3 años de iniciado el tratamiento no se modificó con el consumo de tabaco.⁷⁶

1.1.3.3 Consideraciones geográficas

Una de las diferencias entre el melanoma uveal y el cutáneo es que no parece influir la latitud en la incidencia del primero.^{6,7,17,56} En un estudio realizado en Estados Unidos, las mayores tasas de incidencia de melanoma uveal se registraron en hospitales del sur.⁷⁷ Hay que tener en cuenta que este estudio fue realizado por la administración de veteranos, lo que puede reflejar la tendencia de los veteranos de mayor edad a desplazarse a vivir hacia el sur del país. En otro estudio realizado en Canadá, tuvo mayor influencia la altitud, que la latitud, en la incidencia de melanoma uveal.⁷⁸

Se ha evaluado el riesgo de desarrollar melanoma teniendo en cuenta la exposición a las radiaciones solares durante la juventud y el estado de nacimiento de los individuos. Los resultados no han mostrado una asociación positiva entre nacer en el sur o en zonas donde haya mayor exposición a radiaciones ultravioletas (UV) y el riesgo de sufrir melanoma ocular.⁷⁹

Se podrían plantear varias hipótesis para explicar que las variaciones en la latitud no tenga un papel relevante en las tasas de incidencia del melanoma uveal, suponiendo que las radiaciones UV constituyan un factor etiológico. Una de ellas puede estar relacionada con la calidad de los estudios, que depende de la uniformidad en la identificación de la patología como el riesgo de sufrir la enfermedad en las poblaciones estudiadas. Las diferencias regionales en las mezclas étnicas o raciales con diferentes susceptibilidades también pueden eclipsar las diferencias en las tasas. Tener antepasados de latitudes del norte es un factor de riesgo para los individuos de raza blanca,⁴⁸ mientras que la luz solar es mayor para las latitudes más bajas.

Un problema con la posible asociación entre la exposición a las radiaciones UV y el desarrollo de melanoma uveal radica en determinar si las radiaciones UV realmente alcanzan el tracto uveal pasando a través la córnea y el cristalino. Estudios realizados en animales y en ojos enucleados muestran que virtualmente no se transmiten radiaciones UV-A ni B a través de la córnea y el cristalino en adultos.⁸⁰ El cristalino de individuos jóvenes, por otra parte, puede transmitir una pequeña cantidad de radiaciones UV.⁸¹ Otros han argumentado que los tejidos suprayacentes al tracto uveal, como la retina, ofrecerían la protección necesaria a las radiaciones que se transmiten a través del cristalino.⁸²

El efecto neto sería un bloqueo total de las radiaciones UV del contacto directo con la coroides y el cuerpo ciliar en todos los grupos de edad.

Además de un efecto directo, las radiaciones UV pueden actuar indirectamente alterando las funciones inmunológicas a nivel sistémico. Esta afectación inmunológica sistémica restaría importancia a los factores oculares.⁸³

Pocos estudios han comparado la exposición a las radiaciones UV en pacientes con melanoma uveal con grupos controles.^{58,50,60,61,84,85} Solo uno sugiere un efecto adverso leve-moderado de las radiaciones en el riesgo de sufrir melanoma de úvea, pero estos resultados no son consistentes.⁶¹ La exposición a las radiaciones UV puede tener cierto papel en la etiología del melanoma uveal, pero la relación con esta patología aún no está del todo clara.

1.1.3.4 Exposiciones ocupacionales

Múltiples neoplasias podrían ser causadas por exposición a radiaciones y agentes químicos en el escenario laboral. Jensen¹⁶ no encontró diferencias en la distribución de melanoma uveal entre profesiones y la población general. Swerdlow⁷ describió que los tumores oculares en Inglaterra y en Gales tenían más posibilidades de pertenecer a profesiones no manuales que manuales, y concretamente se detectó mayor riesgo en los electricistas. En el oeste de Canadá, Gallagher y cols⁶¹ no observaron mayor riesgo en electricistas ni en otras profesiones, pero encontraron un elevado número de casos de melanoma uveal en los funcionarios.

En resumen, el conocimiento sobre la epidemiología de melanoma continúa avanzando. Los factores relacionados con el paciente siguen siendo los más importantes; en concreto, el origen étnico, el grado de pigmentación y la presencia de nevus pueden ser marcadores de posible riesgo. La existencia de

casos en familiares consanguíneos sugiere un componente hereditario. La exposición a radiaciones ultravioletas puede incrementar el riesgo de padecer melanoma uveal. La posible influencia hormonal en las mujeres está respaldada por mecanismos biológicos, pero los datos disponibles hasta la fecha son débiles e inconsistentes. Los factores vinculados a las profesiones y otros riesgos potenciales precisan de más investigaciones para confirmar una asociación real.

1.2 ASPECTOS CLÍNICOS

1.2.1 Localización anatómica, clínica y diagnóstico diferencial

Los melanomas uveales pueden surgir en el tracto uveal anterior (iris) o en el tracto uveal posterior (cuerpo ciliar o coroides). Los melanomas del iris tienen mejor pronóstico, mientras que los melanomas del cuerpo ciliar tienen un pronóstico menos favorable.⁸⁶ La mayoría de los melanomas del tracto uveal se originan en la coroides, seguido de los melanomas de cuerpo ciliar. El iris es el origen menos común. La incidencia comparativamente baja de los melanomas de iris se atribuyó a los elementos característicos de estos tumores; es decir, tienden a ser pequeños, de crecimiento lento y permanecen relativamente latentes en comparación con los tumores posteriores. Los melanomas del iris raras veces hacen metástasis.⁸⁷

La clínica del melanoma uveal es muy variable y depende de su origen (iris, cuerpo ciliar o coroides), su tamaño, de la pigmentación y la localización dentro del globo ocular.⁸⁸

Cuando el origen es iridiano, aproximadamente un 3% de todos los melanomas de la úvea, se presenta habitualmente como una tumoración de pigmentación variable, de forma circunscrita o difusa en la superficie del iris. El diagnóstico se realiza con lámpara de hendidura, gonioscopia y ultrabiomicroscopía (UBM). La lesión puede invadir el ángulo de la cámara anterior, provocando hipertensión ocular o producir hemorragias. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento más habitual es la resección quirúrgica con un margen de seguridad, y posteriormente se recomienda aplicar BQT episcleral adyuvante para evitar recurrencias en los bordes quirúrgicos.^{89,90}

El melanoma de cuerpo ciliar puede ser circunscrito o anular (menos frecuente). Suele manifestarse clínicamente como una masa de pigmentación variable, retrocristaliniana, y suele diagnosticarse cuando afecta el eje visual, o cuando invade el iris, el ángulo o produce una extensión extraocular.⁸⁹ El diagnóstico se basa en la exploración con lámpara de hendidura, gonioscopia, transiluminación y la ecografía, y el tratamiento depende del tamaño, pudiéndose tratar de forma conservadora con radioterapia externa con haz de protones, BQT o resección quirúrgica en los casos que su tamaño lo permita.^{89,90}

El melanoma de coroides supone aproximadamente entre un 80 y un 90% de los melanomas de úvea. Puede detectarse en una exploración rutinaria cuando son asintomáticos o presentar síntomas como la disminución de la agudeza visual. En un 10-30% de los casos aparecen fotopsias, escotomas o metamorfopsias. El tumor con extensión extraescleral puede ocasionar proptosis, la aparición de una masa subconjuntival visible o sintomatología inflamatoria orbitaria, y tiene peor pronóstico que aquel que se mantiene confinado al interior del globo ocular.⁸⁹

Puede darse un fenómeno en aquellos casos en los que el tumor se halla en un estado muy avanzado, con grados variables de necrosis, que puede manifestarse en forma de endoftalmitis, hemovítreo, glaucoma secundario e incluso panuveítis, lo que se conoce como síndrome de mascarada.⁸⁹

1.2.2 Diagnóstico

En manos de un oftalmólogo con experiencia, el 99%⁹¹ de los melanomas coroideos pueden ser diagnosticados correctamente con oftalmoscopia indirecta. El melanoma típicamente se presenta como una masa dependiente de la coroides, que oscila entre los 3 y 15 mm de GT. Acostumbra a crecer hacia la cavidad vítrea, de color marrón oscuro o verdoso y de contorno ovalado o redondo. Cuando rompe la membrana de Bruch adopta forma de champiñón. Hasta un 25% de los tumores pueden ser amelanóticos.⁸⁹

Lo más frecuente es que los bordes de la lesión estén bien definidos. En algunos casos existe líquido subretiniano perilesional con grados variables de desprendimiento de retina de tipo exudativo y que se localiza habitualmente en la base de la lesión, aunque puede presentarse también en el ápex tumoral.⁸⁹ En el vértice de la lesión se puede acumular lipofucsina, que tiene un color anaranjado, por lo que recibe el nombre de pigmento naranja, y es también un signo muy sugestivo de melanoma.⁸⁹

Es importante realizar una anamnesis y una exploración oftalmológica para descartar aquellas lesiones que pueden simular un melanoma, y con las que hay que realizar un correcto diagnóstico diferencial.

En la confección de la historia clínica debemos interrogar sobre los antecedentes oftalmológicos y la presencia de enfermedades sistémicas con repercusión oftalmológica. Una historia positiva de neoplasia extraocular, ante la presencia de una lesión coroidea pigmentada o no, nos obliga a descartar en primer lugar una metástasis ocular. En la tabla 1, ver también figura 1 y 2, se muestran aquellas lesiones en el fondo de ojo con las que debe realizar el diagnóstico diferencial del melanoma uveal posterior.⁸⁹

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del melanoma de coroides.

Nevus coroideo
Hemangioma coroideo
Metástasis coroideas
Melanocitoma del disco óptico
Lesiones del epitelio pigmentario de la retina (hipertrofia congénita, hiperplasia reactiva, hamartomas)
Lesiones vasculares hemorrágicas (degeneración macular asociada a la edad, hemorragia coroidea, macroaneurismas)
Efusión coroidea
Escleritis posterior
Osteoma coroideo
Melanocitosis ocular
Calcificaciones esclerocoroideas

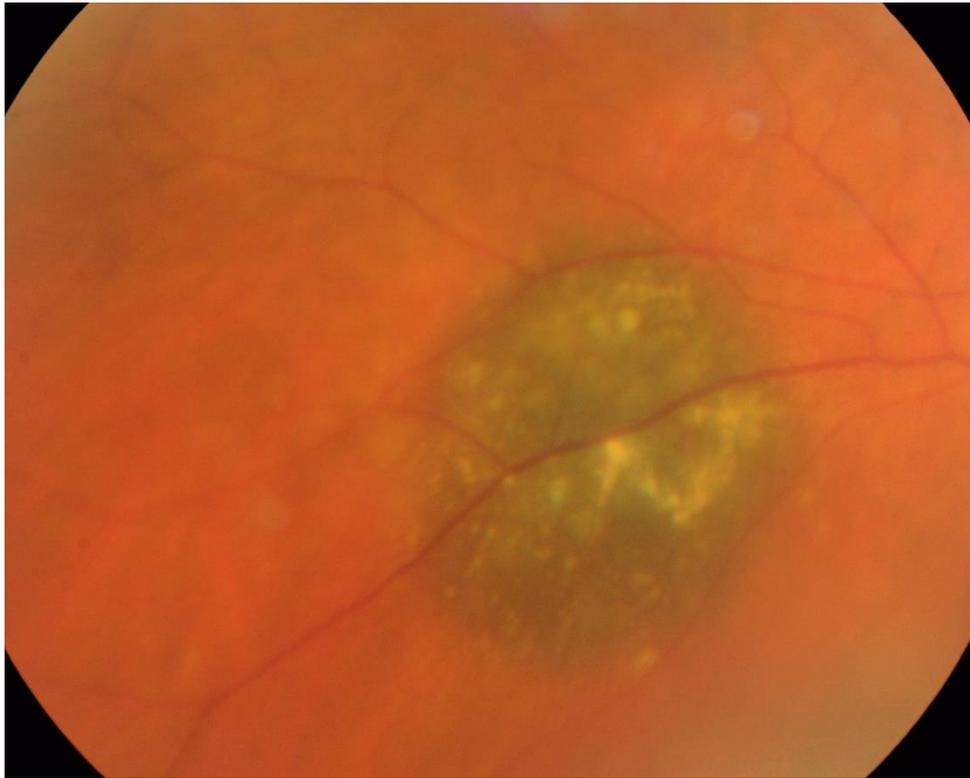


Figura 1. Fotografía del fondo de ojo que muestra un nevus coroideo con mínima elevación, bordes relativamente delimitados y presencia de drusas blanco-amarillentas en su superficie.



Figura 2. (A) Tumor vascular, amelanótico, de coloración rojo-naranja localizado en polo posterior que corresponde a un hemangioma coroideo. **(B)** Tumoración redondeada de color rosado con tortuosidad vascular de los vasos que van desde la papila al tumor, presencia de un vaso aferente y eferente, que corresponden a un hemangioma capilar. **(C)** Tumoración redondeada, blanco-amarillenta, con presencia de calcificaciones, próxima a la papila que corresponde a un hamartoma astrocítico. **(D)** Lesión placoide extensa, amarillo-cremosa, localizada en el polo posterior que corresponde a una metástasis de un tumor primario de mama.

1.2.3 Ecografía ocular

La ecografía ocular es una exploración de extraordinaria utilidad para confirmar el diagnóstico de melanoma uveal.⁹² Se observa el tumor como una masa hiperecogénica, con vacío ecogénico central, excavación coroidea y sombra ecogénica posterior que en ocasiones presenta forma de champiñón al romper la membrana de Bruch, siendo esta imagen prácticamente patognomónica.⁹³⁻⁹⁵ Además, es un procedimiento de utilidad en el seguimiento de las lesiones, evaluando la estabilidad o regresión del tumor.

La ecografía en modo A es una representación unidimensional vertical de los ecos reflejados sobre la sonda. El espacio entre cada espícula de ecos depende del tiempo que éstos tardan en alcanzar una superficie concreta y resonar hasta volver a la sonda que los capta. La ecografía en modo estandarizado A requiere la utilización de una sonda de cómo mínimo de 8 Mhz que emita ultrasonidos paralelos. Es muy característico que en el vector A, el tumor presente un pico en la superficie anterior que decrece gradualmente hasta la esclera denominándose “ángulo kappa” y es altamente representativo de los melanomas (figura 3).⁹⁵

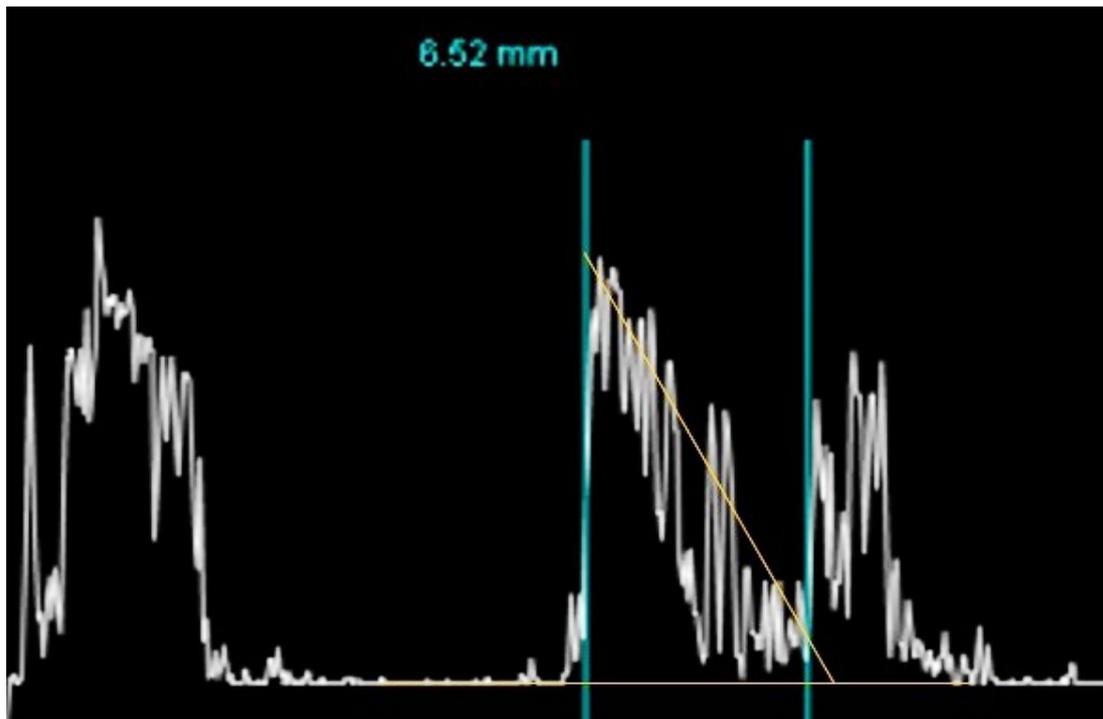


Figura 3. Ecografía en modo A que muestra un pico elevado en la superficie anterior del tumor con una reflectividad interna que decrece gradualmente (ángulo kappa).

El modo B se diferencia del modo A por ser una representación bidimensional (figura 4). Cada eco se representa con un punto en el espacio que tiene una intensidad determinada. La coalescencia de múltiples ecos en el espacio da lugar a la representación en dos dimensiones de la estructura estudiada. Para realizar un estudio en modo B estandarizado es necesaria una sonda de unos 10 Mhz con un haz de ultrasonidos colimado.⁹⁵

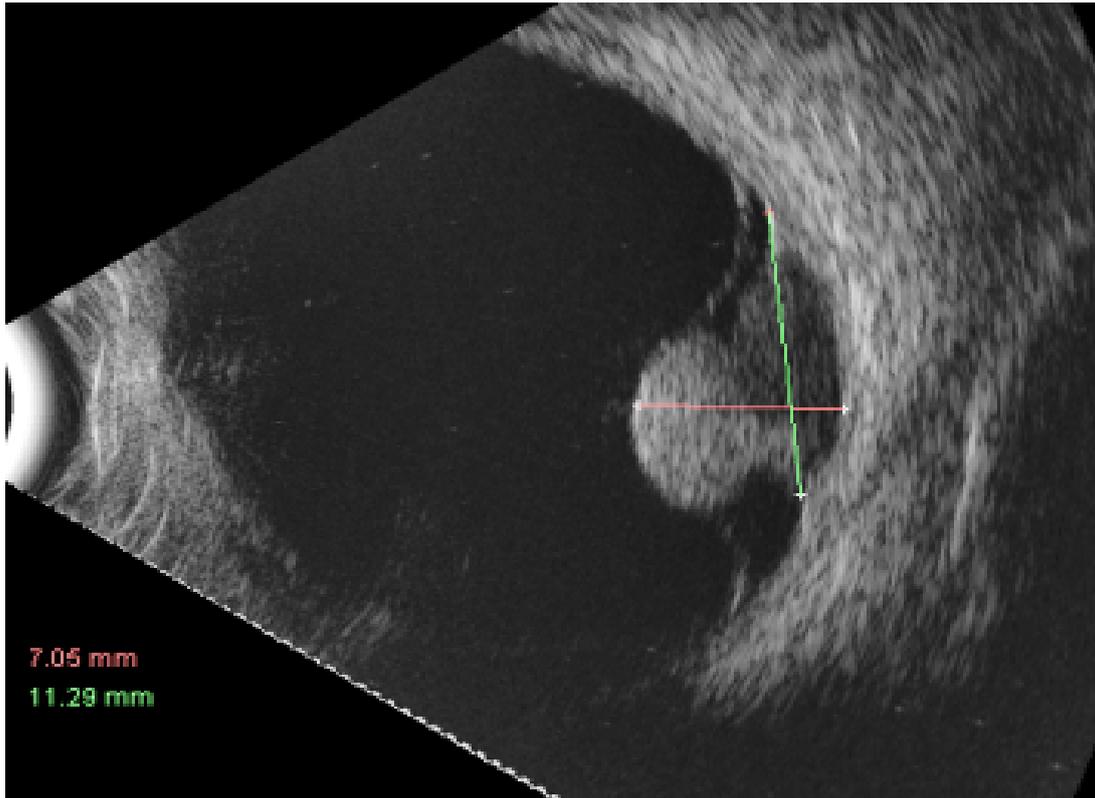


Figura 4. Ecografía en modo B de un melanoma coroideo en forma de champiñón asociado a ruptura de la membrana de Bruch en el ápex tumoral.

1.2.4 Angiografía fluoresceínica

Los melanomas de gran tamaño presentan una circulación tumoral intrínseca con arterias y venas nutricias llamada “doble circulación”. Estas lesiones presentan puntos de difusión de contraste (fuga) y de “puntos calientes” hiperfluorescentes (figura 5).⁹⁶ Solo un pequeño número de melanomas presentan las características antes mencionadas. El papel más importante de la angiografía es excluir el diagnóstico de melanoma, lo que resulta especialmente importante en lesiones con gran componente hemorrágico. Los melanomas con componente hemorrágico no muestran efecto pantalla (atenuación de la hiperfluorescencia de la coroides por presencia de sangre u otros tejidos) en la angiografía. En cambio las lesiones vasculares (degeneración macular, retinopatía diabética, oclusiones vasculares retinianas) con el mismo grado de componente hemorrágico presentan dicho efecto pantalla.⁹⁶

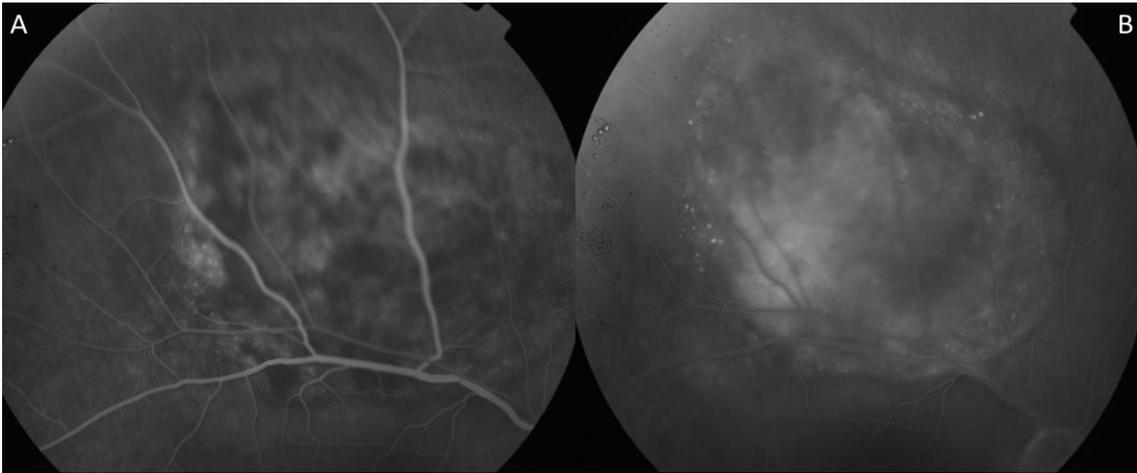


Figura 5. (A) Angiografía fluoresceínica en fases iniciales de un melanoma corioideo que muestra un desprendimiento de retina neurosensorial y bloqueo de la fluorescencia por la presencia de pigmento naranja en la superficie del tumor. **(B)** En fases tardías se observan zonas puntiformes hiperfluorescentes que corresponden a puntos de fuga.

1.2.5 TAC, RMN y ecografía ocular. Extensión extraescleral

La extensión extraescleral anterior puede detectarse mediante la exploración con lámpara de hendidura (figura 6). En globos oculares enucleados se puede valorar con mayor precisión la extensión extraescleral (figura 7). La ecografía ocular puede ser útil para el diagnóstico de la enfermedad extraocular (figura 8). Otras técnicas de imagen de la órbita como la TAC y RMN pueden ser de utilidad en aquellos casos en los que no se puede explorar el interior del globo ocular (opacidad de medios), siendo esenciales para la valoración de la extensión del tumor fuera del globo ocular.⁹⁷

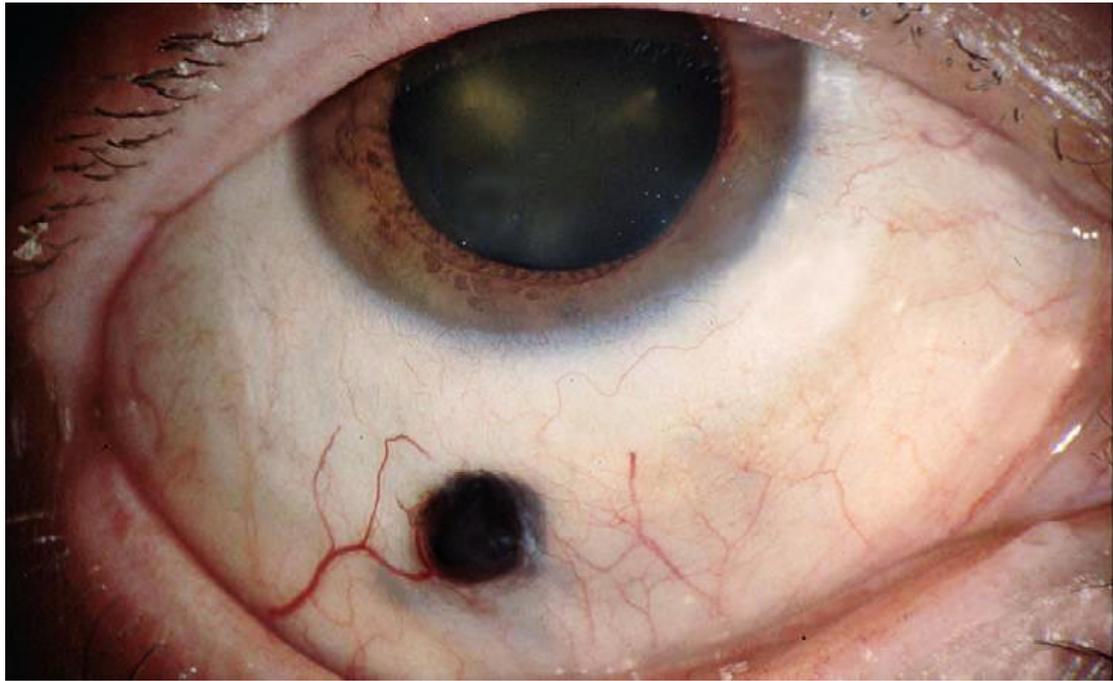


Figura 6. Fotografía realizada con la lámpara de hendidura que muestra extensión extraescleral anterior de un melanoma coroideo.

Fuente: *Singh AD, Damato B, Pe'er J, Linn Murphree A, Perry JD. Clinical Ophthalmic Oncology. China: Saunders Elsevier; 2007.*

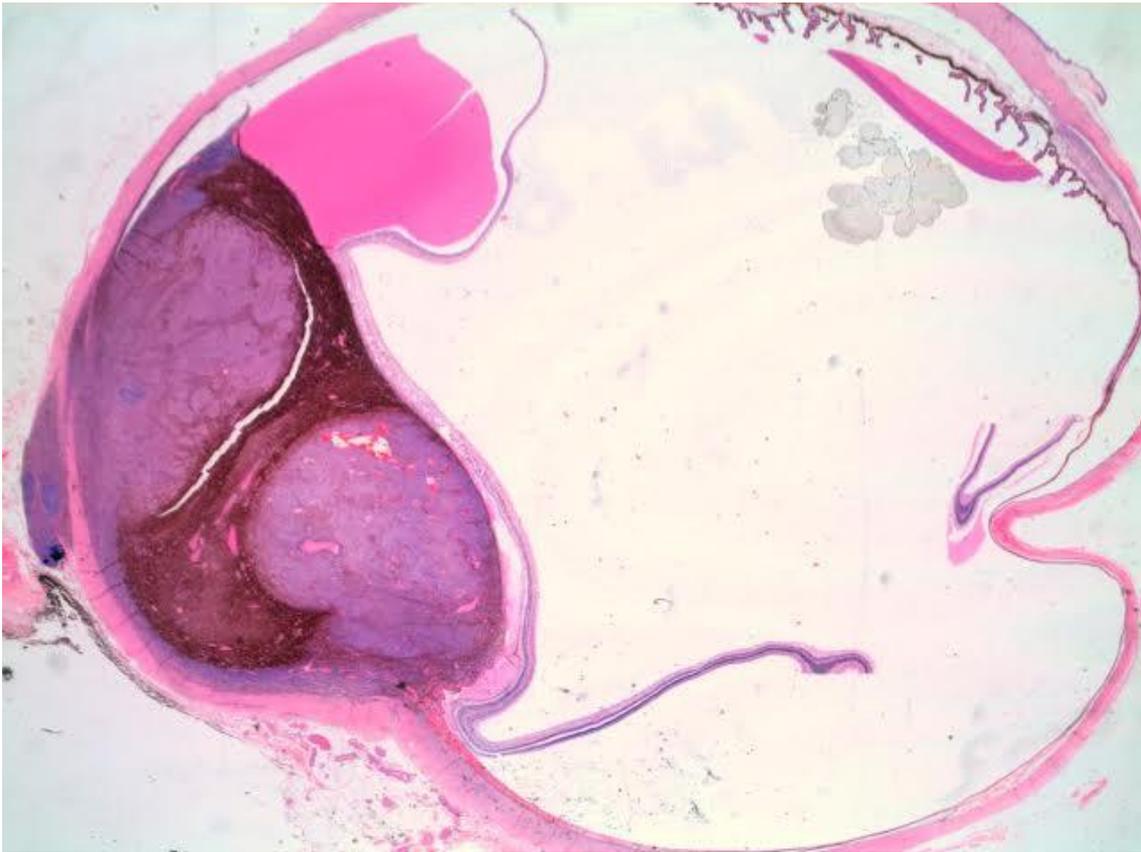


Figura 7. Fotografía de un globo ocular enucleado que muestra extensión extraescleral posterior de un melanoma de coroides.

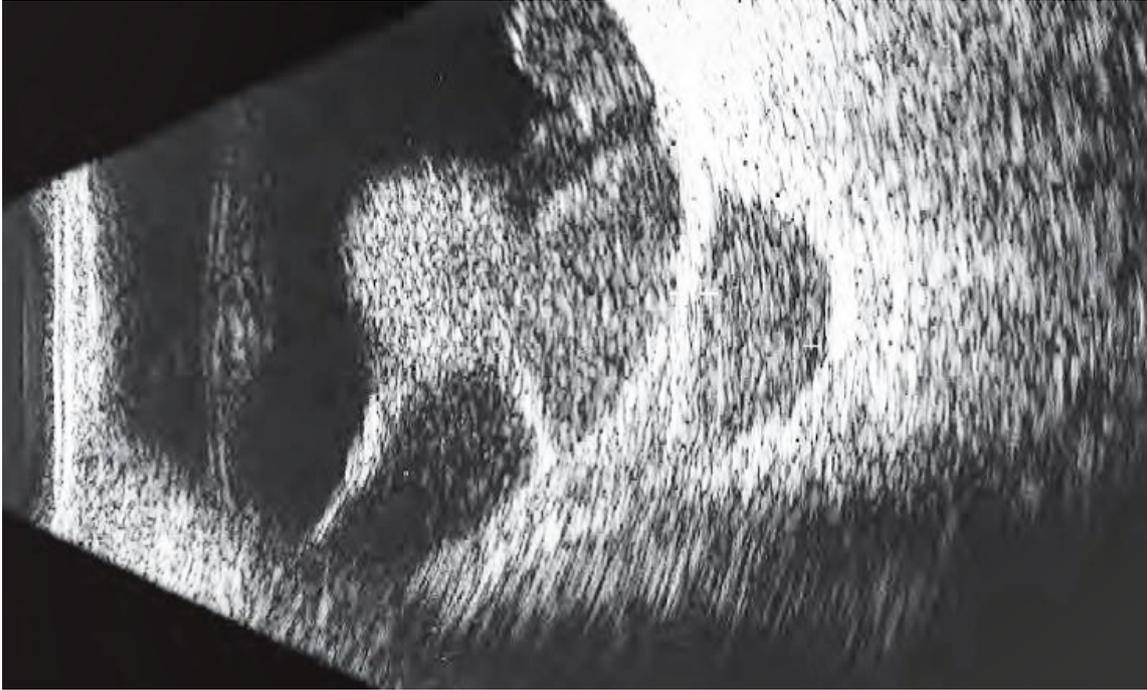


Figura 8. Ecografía en modo B que muestra extensión extraescleral posterior de un melanoma coroideo.

Fuente: *Singh AD, Damato B, Pe'er J, Linn Murphree A, Perry JD. Clinical Ophthalmic Oncology. China: Saunders Elsevier; 2007.*

La TAC no ofrece un diagnóstico más preciso que la exploración ultrasonográfica, y muchas veces no diagnostica correctamente la presencia de extensión extraescleral. En cuanto a la RMN, el melanoma presenta una señal hiperintensa respecto al vítreo en T1 e hipointensa en T2. Esta se diferencia de la tomografía en que es más sensible para diagnosticar una extensión extraescleral.

1.2.6 Otras técnicas de imagen

El empleo de otras técnicas como la autofluorescencia puede aportar información muy útil para el diagnóstico, el seguimiento y el manejo terapéutico. En el caso de los melanomas, la autofluorescencia intrínseca es similar a la de los nevus coroideos. La presencia de pigmento naranja y fluido subretiniano hace que se observen zonas intensamente hiperautofluorescentes. También pueden tener zonas hipoautofluorescentes debido a la presencia de hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina y metaplasia fibrosa.⁸⁸

1.2.7 Estudio de extensión sistémico

Una vez establecido el diagnóstico clínico de melanoma de úvea, se debe llevar a cabo un estudio de extensión para descartar la presencia de enfermedad metastásica. La diseminación se produce por vía sanguínea y muestra gran predilección por el hígado, órgano que es afectado en el 85% de los casos.⁹⁸

Lo más extendido entre los diversos centros es la realización de una TAC toraco-abdominal. Aunque, la realización de una ecografía hepática para descartar afectación de ese órgano diana puede resultar suficiente.

La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) actualmente es de dudosa utilidad en el diagnóstico de extensión. Se han realizado estudios que concluyen que la RMN es superior al PET para el

diagnóstico de metástasis hepáticas de *novo* o para el estudio de lesiones hepáticas sospechosas. Servois y cols⁹⁹ en un estudio en el cual estudiaron las lesiones hepáticas de 12 pacientes afectados de melanoma uveal metastásico observaron que la sensibilidad y el valor predictivo positivo fueron del 67% y 95% para la RMN y del 41% y 100% para la PET. La limitación del uso de la PET puede estar dada por la escasa resolución espacial que impide diagnosticar metástasis subcentimétricas y por el metabolismo de la glucosa en el hígado, lo que disminuye así la sensibilidad de la técnica.¹⁰⁰

1.2.8 Clasificación tumoral

La clasificación del tamaño tumoral es crucial para realizar un planteamiento terapéutico adecuado. Desafortunadamente, a diferencia de otros tipos de cáncer, el sistema de estadificación *tumor, nodes and metastasis* (TNM)⁸⁶ no se ha generalizado en el melanoma uveal debido a su complejidad para su uso en la clínica diaria. Sin embargo, cada vez se utiliza con más frecuencia la categoría T del sistema de estadificación para evaluar el tamaño tumoral (tabla 2 y figura 9).

Tabla 2. Categoría T del sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para tumores del cuerpo ciliar y coroides.

Cuerpo ciliar y coroides^a	
T1	Tamaño tumoral de categoría 1.
T1a	Tamaño tumoral de categoría 1, sin compromiso del cuerpo ciliar o diseminación extraocular.
T1b	Tamaño tumoral de categoría 1, con compromiso del cuerpo ciliar.
T1c	Tamaño tumoral de categoría 1, sin compromiso del cuerpo ciliar, pero con diseminación extraocular de ≤ 5 mm de diámetro.
T1d	Tamaño tumoral de categoría 1, sin compromiso del cuerpo ciliar y diseminación extraocular de ≥ 5 mm de diámetro.
T2	Tamaño tumoral de categoría 2.
T2a	Tamaño tumoral de categoría 2, sin compromiso del cuerpo ciliar o diseminación extraocular.
T2b	Tamaño tumoral de categoría 2, con compromiso del cuerpo ciliar.
T2c	Tamaño tumoral de categoría 2, sin compromiso del cuerpo ciliar, pero con diseminación extraocular ≤ 5 mm de diámetro.
T2d	Tamaño tumoral de categoría 2, sin compromiso del cuerpo ciliar y diseminación extraocular ≥ 5 mm de diámetro.
T3	Tamaño tumoral de categoría 3.

T3a	Tamaño tumoral de categoría 3, sin compromiso del cuerpo ciliar o diseminación extraocular.
T3b	Tamaño tumoral de categoría 3, con compromiso del cuerpo ciliar.
T3c	Tamaño tumoral de categoría 3, sin compromiso del cuerpo ciliar, pero con diseminación extraocular ≤ 5 mm de diámetro.
T3d	Tamaño tumoral de categoría 3, sin compromiso del cuerpo ciliar y diseminación extraocular ≥ 5 mm de diámetro.
T4	Tamaño tumoral de categoría 4.
T4a	Tamaño tumoral de categoría 4, sin compromiso del cuerpo ciliar o diseminación extraocular.
T4b	Tamaño tumoral de categoría 4, con compromiso del cuerpo ciliar.
T4c	Tamaño tumoral de categoría 4, sin compromiso del cuerpo ciliar, pero con diseminación extraocular ≤ 5 mm de diámetro.
T4d	Tamaño tumoral de categoría 4, sin compromiso del cuerpo ciliar y diseminación extraocular ≥ 5 mm de diámetro.
T4e	Cualquier tamaño tumoral, con diseminación extraocular de >5 mm de diámetro.

^aLos melanomas primarios del cuerpo ciliar y de coroides se clasifican de acuerdo con las cuatro categorías de tamaño tumoral.

Fuente: *Malignant melanoma of the uvea*. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 547-59.

Thickness (mm)		Largest basal diameter (mm)						
		≤3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18
>15						4	4	4
12.1-15.0				3	3	3	4	4
9.1-12.0			3	3	3	3	3	4
6.1-9.0		2	2	2	2	3	3	4
3.1-6.0		1	1	1	2	2	3	4
≤3.0		1	1	1	1	2	2	4

Figura 9. La categoría T del sistema TNM se obtiene cruzando el *largest basal diameter* (diámetro tumoral mayor) con el *thickness* (grosor tumoral).

En la práctica clínica se emplean una serie de parámetros basados en el diámetro tumoral mayor (DTM), el grosor tumoral (GT), la proximidad a la fóvea (DF) y al nervio óptico (DNO), la afectación del cuerpo ciliar, y la extensión extraocular que permiten seleccionar el tratamiento más adecuado y realizar una valoración óptima del pronóstico.

La clasificación difundida por el COMS está muy implantada en las unidades de oncología ocular y tiene tanto valor pronóstico para el paciente como de elección del tratamiento.^{101,102} La clasificación del tamaño tumoral de acuerdo con los valores utilizados por el COMS se muestra en la figura 10.

1. **Pequeño:** oscila entre 1.0 y 3.0 mm de GT y tiene un DTM de 5.0 a 16.0 mm.
2. **Medio:** oscila entre 3.1 y 8.0 mm de GT y tiene un DTM de no más de 16.0 mm.
3. **Grande:** mayor de 8.0 mm de GT o un DTM de más de 16.0 mm cuando el GT es de 2.0 mm como mínimo.

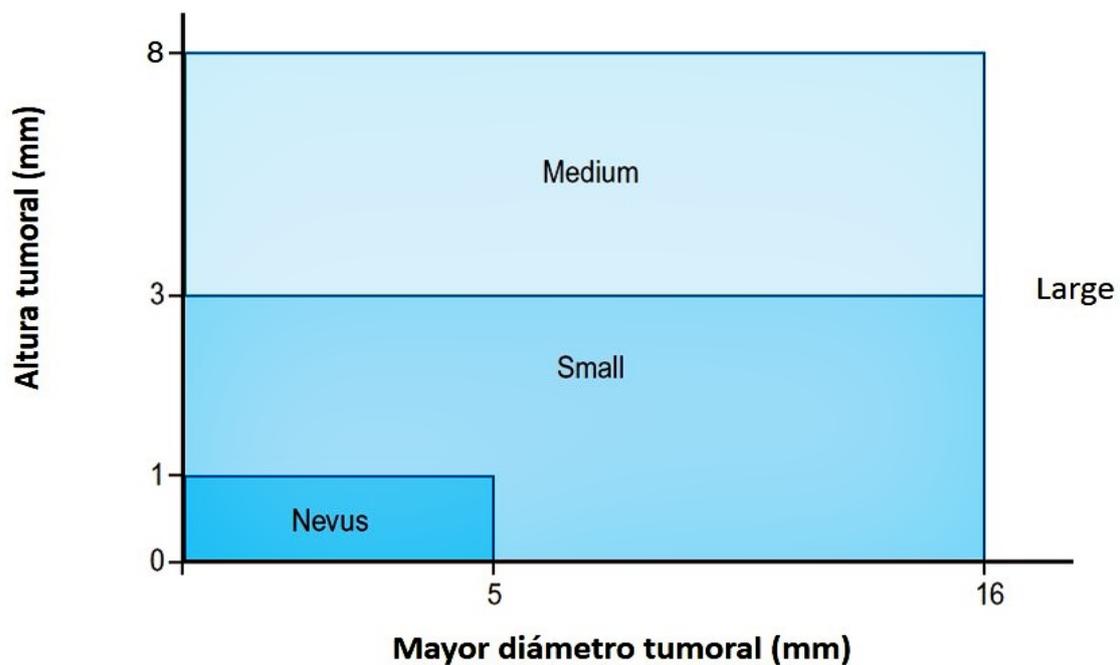


Figura 10. Clasificación del COMS en función del GT y el DTM.

Fuente: Singh AD, Damato B, Pe'er J, Linn Murphree A, Perry JD. *Clinical Ophthalmic Oncology*. China: Saunders Elsevier; 2007.

1.3 TRATAMIENTO

1.3.1 Introducción

Una vez establecido el diagnóstico, se deben valorar las posibles opciones de tratamiento, no olvidando que el objetivo primordial es salvar la vida del paciente.

En términos generales la estrategia terapéutica debe ir encaminada a:

- a) Control local del tumor.
- b) Preservar el globo ocular.
- c) Manejo de las complicaciones y/o efectos secundarios derivados de los tratamientos.
- d) Mejorar la supervivencia.

Hasta hace unos años, el único tratamiento disponible para tratar el melanoma uveal era la enucleación. Sin embargo, hoy en día existen múltiples opciones de tratamiento que preservan el globo ocular con cierto grado de función visual, quedando la enucleación relegada a tumores muy avanzados.¹⁰³

1.3.2 Observación

La observación periódica es una opción aceptada para los tumores pequeños (<3 mm de GT) hasta que se documente su progresión.¹⁰¹ La observación incluye la realización de un fondo de ojo bajo midriasis farmacológica, fotografías de fondo de ojo y ecografía en modos A y B. En caso que existan otros factores de riesgo o de mal pronóstico, entre los cuales podríamos incluir $GT \geq 3$ mm, la presencia de pigmento naranja, proximidad al disco óptico o a la mácula, presencia de líquido subretinano, ausencia de halo alrededor de la lesión, ausencia de drusas, se considera indicado tratar las lesiones antes de que se documente dicho crecimiento.

1.3.3 Enucleación

La enucleación ha sido clásicamente el tratamiento de elección para el melanoma de coroides, sobretodo cuando las técnicas modernas de BQT no estaban disponibles. Esta técnica consiste en extirpar el globo ocular respetando la conjuntiva y los músculos oculares extrínsecos. Para su realización, tras la aplicación de anestesia (retrobulbar o general), se realiza una peritomía conjuntival de 360º, posteriormente se disecan los tejidos blandos en los cuatro cuadrantes y se separan los cuatro músculos rectos de su inserción escleral. Una vez aislados los músculos y la conjuntiva se procede a enuclear el globo ocular, seccionándolo a nivel del nervio óptico. En la cavidad resultante se coloca un implante orbitario poroso y vascularizable, normalmente de polietileno (Medpor®), sobre el que se suturan los músculos rectos, y posteriormente se recubre con la cápsula de Tenon y con la conjuntiva (figura 11).¹⁰⁴

Colocar un implante orbitario en el momento de la enucleación permite conseguir un volumen orbitario suficiente para poder adaptar posteriormente una prótesis externa. Teniendo en cuenta que conservamos los músculos extraoculares puede conseguirse cierto movimiento conjugado.¹⁰⁴

Las indicaciones para la enucleación primaria son:¹⁰⁴

- Presencia de extensión extraescleral.
- Tumores peripapilares, foveales o yuxtafoveales.
- Afectación de más de 6 husos horarios del cuerpo ciliar.
- Invasión retiniana por el tumor.
- Amaurosis dolorosa.
- Glaucoma neovascular intratable.

En cuanto al tamaño del tumor se refiere, la mayoría de expertos tratan los tumores grandes (grado III del COMS o T4 del TNM) con enucleación primaria.¹⁰⁴

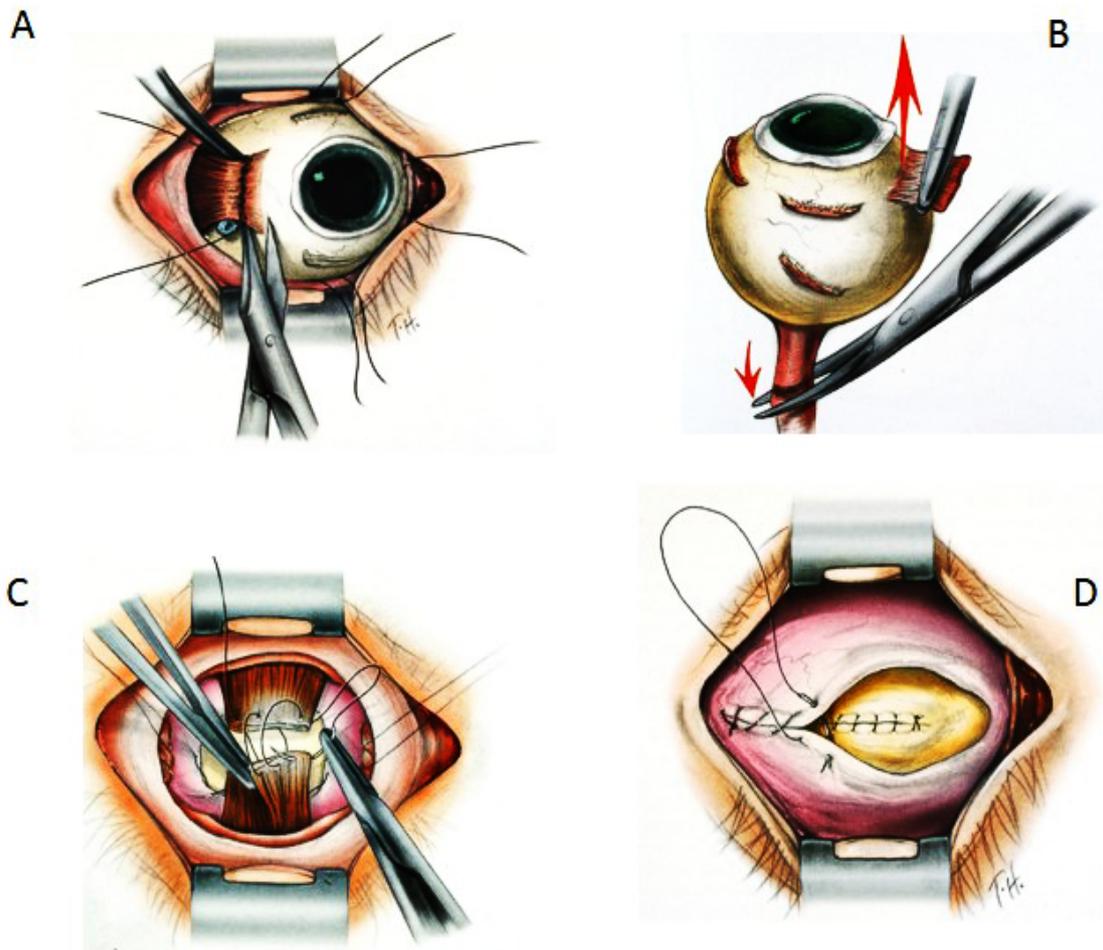


Figura 11. Representación a través de un dibujo de algunos pasos de la enucleación. **(A)** Peritomía conjuntival 360°. Tenotomía en los músculos rectos superior, inferior y lateral utilizando un separador de músculo y tijeras Wescott previa colocación de sutura de doble aguja. **(B)** Se sostiene el globo ocular y se eleva con una pinza hemostática utilizando el remanente de músculo recto medial, y se escinde el nervio óptico empleando tijeras curvas para enucleación. **(C)** Cierre en forma de boca de saco fijando con una sutura el implante. Los extremos de los músculos se suturan entre sí. **(D)** Cierre de la Tenon que se encuentra en la superficie de los músculos. La última capa de cierre es la conjuntiva que se sutura de manera continua.

Fuente: *Perry J, Singh AD, Mehta MP. Enucleation for choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 144.p.2271-2274.*

1.3.4 Exenteración orbitaria

La exenteración orbitaria consiste en extraer el contenido orbitario hasta el periostio, con lo que implica reseca la conjuntiva, los músculos oculares extrínsecos y todo el contenido ocular. En algunos casos se respetan los párpados que sirven para cubrir el lecho quirúrgico denudado. Es un procedimiento muy radical y mutilante, reservándose para pacientes con melanoma de coroides que presentan extensión orbitaria masiva acompañando o no a un ojo amaurótico y/o doloroso.⁸⁷

1.3.5 Radioterapia

Es el tratamiento más empleado en dos tercios de los casos. Las modalidades de radioterapia incluyen: BQT epiescleral, radioterapia con haz de protones y radiocirugía. Estos tratamientos pueden emplearse de manera aislada o combinados con otras modalidades como las resecciones quirúrgicas y diferentes tipos de tratamientos con láser. En su conjunto permiten el control local del tumor y preservar el globo ocular en aproximadamente el 90% de los casos, conservando una función visual útil en más del 50% de los pacientes.¹⁰⁵

1.3.5.1 Braquiterapia

La primera referencia sobre la BQT para el tratamiento de tumores uveales fue atribuida a Moore.¹⁰⁶ Existen múltiples referencias posteriores al uso de una gran variedad de isótopos entre cuales cabe destacar Co⁶⁰, Ru¹⁰⁶, Au¹⁹⁸, I¹²⁵, Ir¹⁹², Pd¹⁰³.¹⁰⁵

Se desconoce con exactitud cual es la dosis tumoricida. Se recomienda de manera general la administración de entre 50 y 100 Gy en el ápex tumoral, ya que por debajo de 50 Gy la tasa de fallo terapéutico es muy elevada.¹⁰⁵ El COMS inició el estudio administrando 100 Gy en el ápex tumoral y una tasa de dosis de

50 a 125 cGy/hora, pero en 1996 cambió a 85 Gy con una dosis de 43 a 105 cGy/hora.¹⁰⁵ Posteriormente esta dosimetría fue establecida por la *American Brachytherapy Society* (ABS) como “*Gold standard*” para el tratamiento de los melanomas uveales. A medida que los algoritmos de cálculo para las dosimetrías de los diferentes isótopos se han ido perfeccionando las estimaciones son más precisas, de modo que de media la dosis que se prescribe en el ápex debería ser el 89% de los 85Gy; o sea, aproximadamente 75.65 Gy.¹⁰⁵

Las fuentes más comunes de BQT en la actualidad son el Ir⁹², el I¹²⁵ y el Ce¹³⁷. Estos han reemplazado al Co⁶⁰, al Ra²²⁶ y al Rd²²² por cuestiones relacionadas con las medidas de radioprotección. A su vez la vida media del isótopo determina la aplicabilidad práctica del mismo, razón por la cual el Au¹⁹⁸ y el Rd²²² con vidas medias muy cortas se dejaron de utilizar.¹⁰⁵

El tipo de energía que emite el isótopo determina su penetración tisular. La radiación gamma es de alta energía y presenta mayor penetrabilidad tisular que la radiación beta (electrones), que es de baja energía y penetra menos. Por último el valor llamado “half-value layer” (HVL) representa el espesor de agua requerida para que la dosis del radionúclido quede atenuada un 50%, y resulta un parámetro a tener en cuenta para calcular y predecir cuanta dosis de radiación va a recibir la esclera.¹⁰⁵ En la tabla 3 se resumen los parámetros de los diferentes radionúclidos.

Tabla 3. Características físicas de los isótopos utilizados en BQT.

Símbolo	Isótopo	Vida media (d=días, a=años)	mV	HVL	Coste
Emisores γ o rayos X					
Co ⁶⁰	Cobalto	5.26 a	1.25	108	Bajo
I ¹²⁵	Yodo	59.6 d	0.028	20	Medio
Ir ¹⁹²	Iridio	72.2 d	0.38	63	Bajo
Ce ¹³⁷	Cesio	30 a	0.66	8.2	
Pd ¹⁰³	Paladio	17 d	0.021	15	Medio
Tn ¹⁸²	Tantalio	115 d	0.67	10	
Au ¹⁹⁸	Oro	2.7 d	0.41	7	Alto
Rd ²²²	Radón	3.8 d	0.83	10.6	
Emisores β					
Sr ⁹⁰	Estroncio	28 a	2.27	1.5	
Ru ¹⁰⁶	Rutenio	367 d	3.5	24	Alto

Fuente: *Houston SK, Boldt HC, Markoe AM, Murray TG. Brachytherapy for choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 145.p.2275-2289.*

La placa actual para la administración de BQT epiescleral estándar (del COMS) está hecha de oro, es de unos 0.4 mm de grosor y tiene forma de tapón de botella o de platillo. En la parte cóncava contiene una placa de Silastic®, que es un material plástico maleable, en el cual hay algunas depresiones semicilíndricas que sirven para colocar las semillas radioactivas (figura 12).¹⁰⁵ El diseño se realiza de tal modo que las semillas están en contacto con el oro, y aproximadamente a un milímetro de la superficie escleral. En la parte exterior contiene unos pequeños aros que son de utilidad para fijar la placa a la esclera con la ayuda de suturas.¹⁰⁵



Figura 12. Placa de BQT epiescleral de I^{125} diseñada por el COMS. Consiste en un estuche de oro y una placa de material plástico portador de semillas.

Fuente: *Houston SK, Boldt HC, Markoe AM, Murray TG. Brachytherapy for choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 145.p.2275-2289.*

La mayoría de tumores responden a la administración de las radiaciones emitidas por los isótopos mostrando una reducción progresiva de la altura que puede llegar a extenderse a lo largo de dos años. El 50% de los tumores se reducen en un 50% o más respecto a la altura inicial, pero sólo en un porcentaje muy pequeño quedan en fase cicatricial o planos.¹⁰⁵ A medida que el tumor va reduciendo su altura, aumenta la reflectividad interna por el aumento de densidad de células necróticas y disminuye la vascularización tumoral. En caso de que exista evidencia de recurrencia tumoral local tras la BQT inicial, lo que equivale al aumento del 15 % de la altura tumoral previa al tratamiento o algún margen del tumor que se extienda más de 2.5 mm, es necesario seguir al paciente de cerca y tener en cuenta que probablemente la BQT ha fracasado como tratamiento primario.¹⁰⁵

Debido al efecto dañino de las radiaciones sobre los tejidos circundantes sanos, esta modalidad de tratamiento trae consigo el desarrollo de efectos secundarios tales como catarata, glaucoma neovascular, maculopatía, retinopatía y neuropatía inducidas por radiación que comprometen de manera reversible o irreversible la función visual del paciente.¹⁰⁵

1.3.5.2 Radioterapia con haz de protones y cirugía estereotáctica

Estas modalidades de tratamiento se refieren a la radioterapia con haz de protones obtenidos del He (Helio) o del C (Carbono) y la cirugía estereotáctica con gamma-knife.¹⁰⁷ Las ventajas de la radiación con partículas cargadas están basadas en las propiedades físicas que hacen posible la administración de altas dosis en focos tisulares muy concretos y limitados. Este efecto es posible debido a que los haces de partículas pueden ser colimados (concentrados y dirigidos en una dirección concreta) para que emitan de forma uniforme la máxima cantidad

de radiación en el tejido tumoral, minimizando el efecto de esta sobre los tejidos circundantes, lo que a su vez permite que la opción de tratamiento conservador sea plausible en tumores más grandes.¹⁰⁷

La cirugía estereotáctica consiste en administrar en una dosis única radiación ionizante a un volumen tisular. La unidad Leksell consiste en una fuente de radiación y una mesa móvil para el paciente. Encima de la mesa del paciente hay 5 cilindros dispuestos de forma concéntrica que contienen las 201 fuentes de Co⁶⁰. Cada fuente produce un haz que se halla colimado, y además se le coloca al paciente un casco especial con agujeros de 4, 8, 14 y 18 mm de diámetro, que produce un colimado secundario de los haces de radiación que a él llegan. Esto permite dirigir la radiación emitida por las fuentes a un solo punto, de modo que el tumor recibe la máxima radiación, pero los tejidos circundantes reciben la mínima radiación posible.¹⁰⁷ Cuando se trata de irradiar volúmenes irregulares y no esféricos se pueden desactivar selectivamente algunas de las fuentes y se pueden tapar algunos de los agujeros del casco colimador. La precisión del sistema es de unos 0.3 mm, pero la precisión final depende además de la técnica de estudio empleada, por lo que si se combina con RMN de alta resolución la precisión es de aproximadamente 0.5 mm.¹⁰⁷

1.3.6 Técnicas quirúrgicas

Las técnicas de resección local incluyen la RTE *ab externo* y la endoresección (*ab interno*).

1.3.6.1 Resección transescleral

La técnica de RTE más ampliamente extendida consiste en realizar un colgajo escleral superficial en la zona suprayacente al tumor, seguida de una esclerouvectomía que permita la escisión en bloque de la masa y la realización

de una vitrectomía parcial. Esta opción terapéutica se acostumbra a reservar para tumores >6 mm de GT y de localización anterior. También se puede realizar en los casos en los que el tumor se acompaña de un desprendimiento exudativo extenso.⁹⁰ Los grupos de Damato, Bechrakis y Kivelä han demostrado que en las indicaciones previamente mencionadas la resección local presenta mejores resultados visuales que la BQT epiescleral, con una supervivencia libre de enfermedad y una tasa de recidivas similares a ésta.¹⁰⁸⁻¹¹¹

A pesar de lo anterior hay que destacar que la RTE no debe realizarse en tumores >16 mm de DTM, pues en estos casos el colgajo escleral que hay que resecar es demasiado extenso como para mantener la arquitectura y función del ojo.⁹⁰ Esta técnica está contraindicada en tumores próximos al nervio óptico con una distancia <1 mm, pues esto significa que el tumor es posterior y la creación de un colgajo escleral que incluya toda la base tumoral es tarea difícil. En casos en los que se detecte presencia de extensión extraescleral tampoco es una buena opción terapéutica dado que no podemos asegurar que tras la cirugía los márgenes de resección estén libres de enfermedad.⁹⁰ Por último, se sugiere descartar esta opción quirúrgica en aquellos pacientes en los que existan contraindicaciones para la hipotensión inducida controlada por anestesia. En el procedimiento estándar se recomienda realizar una hipotensión arterial sistémica para evitar sangrados masivos y hemorragias expulsivas.⁹⁰

En el Hospital Universitari de Bellvitge no se emplea la RTE convencional asociada a hipotensión inducida. La técnica en nuestro se realiza manteniendo unas cifras de tensión arterial sistólica entre 100-110 mmHg durante toda la cirugía. El procedimiento se combina con la extracción del cristalino con implante de lente intraocular (primera fase de la intervención), seguido de la resección *ab*

externo del tumor y se completa con la vitrectomía *pars plana* (figura 13). Al mes de la resección se aplica de manera rutinaria BQT adyuvante con I¹²⁵ calculando la dosis para un supuesto GT=3 mm con el objetivo de reducir la recurrencia local del tumor. A este procedimiento combinado lo llamamos RTE combinada sin hipotensión inducida (RTECSH).

Entre las complicaciones de este procedimiento, en el postoperatorio inmediato, se encuentra la persistencia de un tumor residual visible, mucho más frecuente si la lesión se encuentra a un diámetro del disco óptico de la papila o de la fóvea. Después de una resección aparentemente completa, pueden presentarse recurrencias locales del tumor a partir de depósitos celulares microscópicos al cabo de meses o años. La recurrencia suele aparecer en los márgenes del coloboma quirúrgico como elevaciones grises, marrones o blancas borrosas. Es infrecuente encontrar recurrencias del tumor dentro del coloboma como resultado de la invasión del tumor intrarretiniano o intraescleral. En raras ocasiones se desarrollan lesiones satélites en puntos alejados del coloboma quirúrgico. Los tumores recurrentes y residuales deben diferenciarse de una hiperplasia reactiva del epitelio pigmentario y de hematomas subretinianos organizados. La hiperplasia del epitelio pigmentario se desarrolla normalmente en los bordes de la resección, aunque puede surgir en el coloboma, y se distingue por ser una lesión marrón oscura, con márgenes irregulares muy bien definidos y que no crece. Los hematomas tienden a tener una apariencia esponjosa, coloración oscura, y se localizan en zonas de hemorragias anteriores. Las fotos secuenciales del fondo de ojo tienen un valor importante para diferenciar tumores de otras patologías. Otra opción de tratamiento en caso de que el tumor residual sea pequeño o esté situado próximo a la papila o a la fóvea,

es la administración de termoterapia transpupilar (TTT). De no detectarse o no tratarse se puede producir una extensión extraescleral que precisaría la enucleación.⁹⁰

Como complicación de la RTE puede producirse una lesión disciforme macular por neovascularización coroidea, que se produce generalmente en los bordes del coloboma quirúrgico. Es raro que aparezcan cataratas, aunque si el tumor afecta al cuerpo ciliar y se asocia a desprendimiento de retina antiguo el desarrollo de esta complicación se presenta con mayor frecuencia. Las diplopías postoperatorias se suelen resolver espontáneamente, no suele ser necesaria la cirugía de músculos extraoculares para su corrección.⁹⁰

La BQT adyuvante aplicada en el mismo acto quirúrgico tras la resección puede causar: dehiscencia de la herida que se previene empleando suturas no absorbibles, ciclodíálisis con hipotonía y causando retraso de la BQT 1 mes posterior a la ciclectomía. Se puede evitar que se produzcan maculopatía y neuropatía óptica colocando la placa lejos de la papila y la mácula.⁹⁰

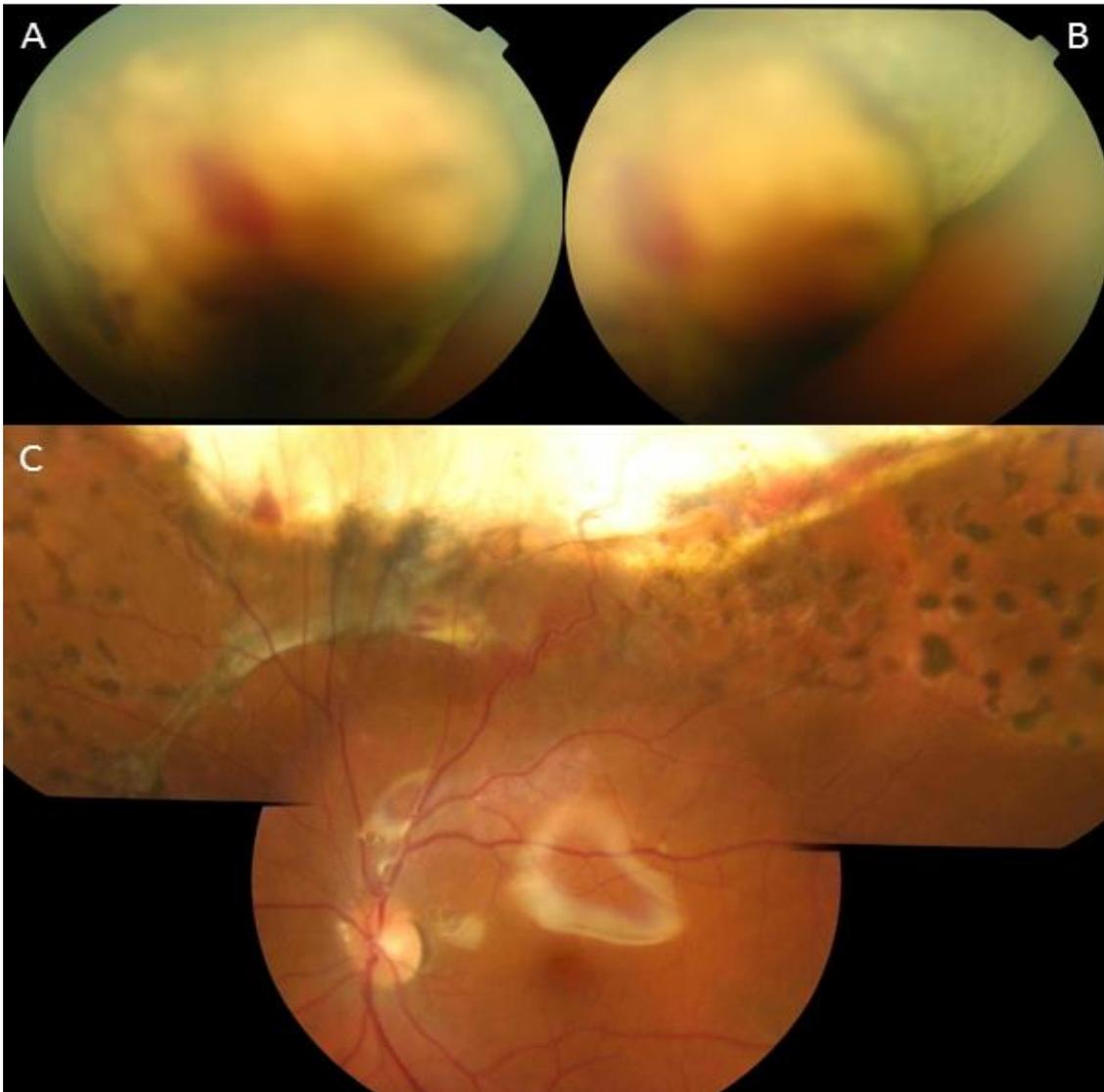


Figura 13. (A y B) Melanoma de coroides en periferia superior de ojo izquierdo con forma de champiñón y foco hemorrágico subretiniano, GT de 11 mm y DTM de 14 mm. La AVMC Snellen decimal previo al tratamiento era de 1.0. **(C)** Aspecto fundoscópico a los 68 meses posterior a la RTECSH y BQT I¹²⁵ adyuvante, sin evidencia de recurrencia tumoral local y AVMC de 1.0.

1.3.6.2 Endoresección

Esta técnica consiste en acceder a la cavidad vítrea a través de la *pars plana* y realizar una vitrectomía extensa con la ayuda de un vitreotomo mecanizado. Posteriormente se realiza una retinotomía sobre la retina suprayacente al tumor para exponer el melanoma coroideo. Una vez expuesto se procede a extirparlo con la ayuda del mismo vitreotomo con el que se realizó la vitrectomía. Una vez completada la exéresis, se realiza intercambio fluido-aire dentro de la cámara vítrea y fotocoagulación del lecho tumoral y de sus bordes. Por último se procede al intercambio de aire-aceite de silicona (figuras 14 y 15).⁹⁰ Es recomendable aplicar crioterapia en las esclerotomías para evitar tanto el desprendimiento de retina (por encarceración de vítreo o de la retina en las esclerotomías), así como para evitar la siembra de células neoplásicas en las mismas. Al igual que en la RTE, suele aplicarse BQT adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia local.⁹⁰

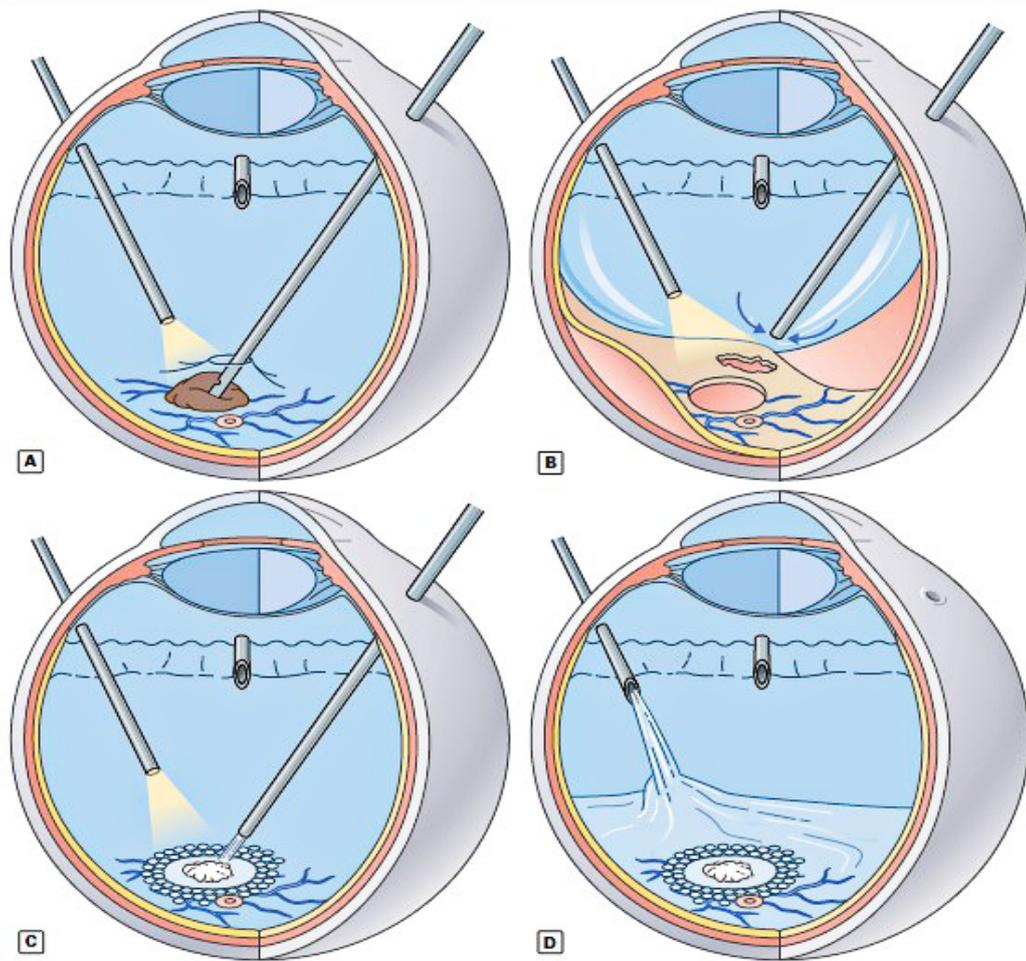


Figura 14. Representación a través de un dibujo de la técnica de resección *ab interno* (Endoresección). **(A)** Resección del tumor una vez realizada la retinotomía. **(B)** Intercambio de suero salino fisiológico-aire para aplanar la retina. **(C)** Retinopexia y tratamiento con endoláser en lecho tumoral. **(D)** Intercambio aire-aceite de silicona.

Fuente: *Damato B. Ocular tumours: Diagnosis and Treatment. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.*

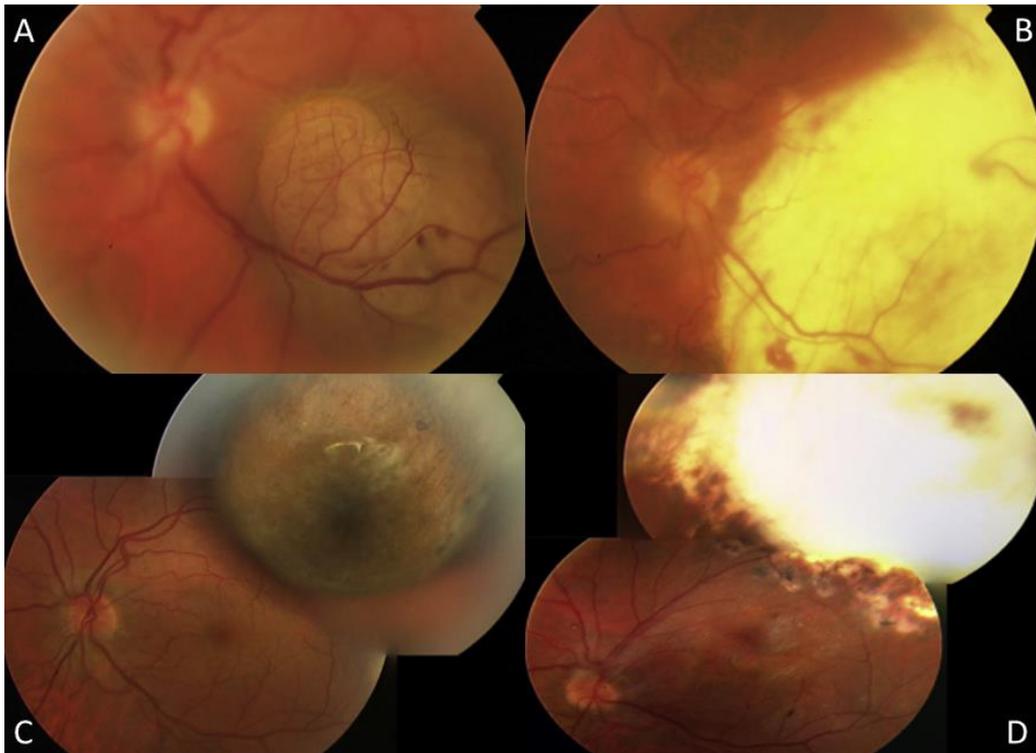


Figura 15. (A) Paciente con melanoma coroideo en ojo izquierdo (GT de 5 mm y DTM de 10 mm) con afectación macular y desprendimiento de retina foveal exudativo. La AVMC Snellen decimal en el momento del diagnóstico era 0.1. **(B)** Aspecto fundoscópico del mismo paciente posterior al tratamiento con endoresección, AVMC Snellen decimal inferior a 0.1, sin evidencia de recurrencia tumoral local y con un tiempo de seguimiento de 97 meses. **(C)** Paciente con melanoma coroideo temporal superior en ojo izquierdo (GT de 8.5 mm y DTM de 9 mm) con AVMC Snellen decimal de 0.5. **(D)** Aspecto fundoscópico del mismo paciente posterior al tratamiento con endoresección, AVMC Snellen decimal de 0.1, sin evidencia de recurrencia tumoral local y con un tiempo de seguimiento de 84 meses.

1.3.7 Tratamiento con láser

Esta opción de tratamiento conservador se considera válida para lesiones pequeñas (<3 mm de GT y <12 mm de DTM) que estén localizadas a más de 3 mm de la foveola. Es un tratamiento relativamente fácil de aplicar puesto que se puede realizar en la consulta; además, indoloro y con escasos cuidados posteriores. Las técnicas que más se emplean son la TTT y el láser argón.¹¹².

La TTT consiste en aplicar un láser diodo con una longitud de onda de 810 nm, spot de unos 3 mm y una exposición de 60 s (figura 16). Se requiere una lente de campo amplio de contacto para visualizar el fondo de ojo y administrar la energía. Se necesitan unas 3 o 4 sesiones y unos 6 o 9 meses para objetivar la regresión del tumor que se evidencia mediante la presencia de una lesión atrófica con grados variables de pigmento (figura 17). La ventaja del diodo sobre el láser de argón es su menor daño sobre la retina neurosensorial.¹¹²



Figura 16. Láser diodo infrarrojo de 810 nm que se acopla a la lámpara de hendidura para realizar la TTT.

Fuente: *Singh AD, Damato B, Pe'er J, Linn Murphree A, Perry JD. Clinical Ophthalmic oncology. China: Saunders Elsevier; 2007.*

La terapia con láser de argón y la TTT se pueden utilizar como adyuvantes tras la RTE o tras la BQT. La finalidad de la aplicación de la laserterapia como tratamiento adyuvante depende del momento del tratamiento en que este se aplique y de las preferencias del autor. Algunos autores promueven la utilización de fotocoagulación con láser argón en la base tumoral y en la retina pre-oral para evitar en desprendimiento de retina. En cambio, otros autores rechazan esta idea y reservan la aplicación de láser argón o TTT en casos en los que se detecte presencia de tumor residual tras la resección *ab externo*. La utilización de laserterapia adyuvante a la BQT tiene la finalidad de eliminar el tejido tumoral residual y minimizar así las posibilidades de recurrencia.¹¹²



Figura 17. (A) Melanoma coroideo subyacente a la arcada temporal superior de ojo derecho. **(B)** Después de 4 sesiones de TTT, los vasos suprayacentes mantienen su calibre y se observa una cicatriz atrófica en la zona del tumor. **(C)** Recurrencia en los márgenes 2 años después del tratamiento.

Fuente: *Bornfeld N. Laser treatment of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 148.p.2307-2312.*

1.3.8 Supervivencia

En 1992 Diener-West y cols¹¹³ presentaron un metaanálisis sobre supervivencia a los 5 años de pacientes con melanoma uveal tratados con BQT y enucleación. Los autores revisaron los trabajos publicados entre 1966 y 1988 encontrando que la mortalidad a los 5 años, y según el tamaño tumoral, fue del 16% para tumores pequeños, del 32% para medianos y del 53% para tumores grandes, confirmando que el tamaño es un importante factor pronóstico.

En 1986, El COMS¹¹⁴⁻¹¹⁶ comenzó un estudio, con un diseño de 3 brazos, para evaluar la supervivencia del melanoma uveal teniendo en cuenta el tamaño tumoral. El primer brazo fue un estudio observacional que tuvo como objetivo describir las características clínicas y de supervivencia de los melanomas de pequeño tamaño. El segundo brazo consistió en un estudio clínico randomizado para melanomas medianos y el tercero un estudio clínico randomizado para melanomas grandes. En el grupo de tumores pequeños (204 pacientes), la mayoría sometidos a observación durante 5 años, se encontró una mortalidad global del 6% y una mortalidad específica del 1%, observándose una baja mortalidad por melanoma.¹¹⁴ Los melanomas medianos, randomizados a enucleación o BQT¹²⁵, compuesto por 1317 pacientes, presentaron una mortalidad global a los 5 años del 19% y 18%, y específica del 11 y 9% respectivamente, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del estudio.¹¹⁵ Los pacientes con tumores grandes, randomizados según enucleación o enucleación previa radioterapia externa (20 Gy), presentaron una mortalidad global a los 5 años similar en ambos brazos del estudio, 57% para enucleación y 62% para enucleación tratados previamente con radiación.¹¹⁶

En Europa se han realizado estudios de supervivencia con metodología y muestras variables, lo que los hace difícilmente comparables. Proceden del Reino Unido y de países nórdicos donde la incidencia de esta neoplasia es mucho mayor. Los resultados de estos trabajos apoyan la escasa influencia del tratamiento en la enfermedad metastásica y ratifican una mortalidad a los 10 años de alrededor del 50%. Virgili y cols¹¹⁷ presentaron los resultados de supervivencia de los pacientes con melanoma uveal en Europa. Se revisaron 32 registros de cáncer de 16 países europeos entre 1983 y 1994, con seguimiento hasta 1999. Se revisaron un total de 5788 pacientes, de los cuales tan solo 31 procedían de España (9 de Mallorca, 15 de Navarra y 7 de Tarragona). Encontraron una supervivencia relativa a los 5 años del 68.9% que permaneció estable durante el periodo de estudio.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento del melanoma uveal en las últimas décadas, ello no se ha traducido en una mejoría de las tasas de supervivencia.^{118,119}

En España apenas se han publicado datos sobre supervivencia del melanoma uveal. Caminal y cols¹²⁰ evaluaron la supervivencia de 155 pacientes diagnosticados y tratados entre 1995 y 2004. A los 5 años del tratamiento, la supervivencia relativa fue del 90%, más baja en el sexo femenino (84.6%) respecto al sexo masculino (100%). En el grupo de mayores de 60 años la supervivencia relativa fue del 88.8% y en los menores de 60 años del 94.8%. Los pacientes enucleados tuvieron una supervivencia menor a los 5 años (80.5%) comparados con aquellos que recibieron BQT (93.6%) y otros tratamientos (94.7%).

1.3.9 Enfermedad metastásica

Una vez diagnosticada la diseminación de la enfermedad, la supervivencia media es inferior a 12 meses, con una media aproximada de 7 meses.¹²¹ Aunque la localización más frecuente de la enfermedad metastásica es el hígado (56-90%), también se han descrito otras localizaciones como pulmón (31%), hueso (7-23%) y piel (17-36,5%).^{122,123} En el momento actual no existe un tratamiento eficaz de la enfermedad diseminada.¹²⁴

A pesar de que el 1-2% de los pacientes diagnosticados de melanoma uveal presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, un 50% de los casos desarrollará metástasis en los siguientes 15 años, con periodos libres de enfermedad que llegan hasta los 40 años desde el tratamiento del tumor primario. Se cree que, ya en el momento del diagnóstico, existen metástasis subclínicas, indetectables con los medios que disponemos, que se mantienen quiescentes por mecanismos aún desconocidos.¹²⁵

La mortalidad debida a melanoma uveal es directamente proporcional al tamaño del tumor y al tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Kujala y cols¹²⁶ en un estudio realizado en 239 pacientes finlandeses observaron que el riesgo de desarrollar metástasis era del 31% a los 5 años, 45% a los 15 años, 49% a los 25 años y 52% a los 35 años.

1.3.10 Tratamiento de la enfermedad metastásica

Las opciones de tratamiento en la enfermedad metastásica que se han estudiado hasta la fecha son: quimioterapia sistémica, quimioterapia intraarterial, radioterapia, exéresis de las lesiones metastásicas, quimioembolización, inmunoterapia y combinaciones de las anteriores.

El factor predictor más importante de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica es el número de órganos afectados.¹²⁷ La supervivencia cuando sólo hay un órgano afecto es de unos 7 meses, mientras que cuando existen 2 y 3 localizaciones se reduce a 4 y 2 meses, respectivamente. Algunas estudios han demostrado una supervivencia a los 5 años del 20% tras la exéresis completa de metástasis pulmonares¹²⁸ y del 28% tras la extirpación de focos de metástasis en el tracto gastrointestinal.¹²⁹ Estos datos sugieren que la extirpación de las lesiones metastásicas focales puede ser una opción terapéutica razonable. Se desconoce por qué la resección quirúrgica de las metástasis se asocia con un aumento de la supervivencia, pero se maneja la hipótesis de que la citoreducción del antígeno tumoral puede ayudar a que el sistema inmune del huésped sea más eficiente.¹³⁰

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento paliativo de síntomas como la hemoptisis incoercible, la compresión medular o mal control de dolor óseo secundario a lesiones metastásicas osteolíticas.¹³⁰

En cuanto a los agentes quimioterápicos, pocos han demostrado su eficacia en la enfermedad metastásica, de modo que se considera como tratamiento paliativo. Se han probado varias combinaciones de fármacos, conteniendo todas ellas dacarbazina, aunque dichas combinaciones presentan tasas de respuesta del 40% que no son mantenidas.¹³⁰

A parte de los agentes quimioterápicos clásicos, se han desarrollado varios estudios con agentes biológicos solos o combinados con los primeros. Entre estos agentes podemos destacar el bacilo de Calmette-Guérin, el *Corynebacterium parvum*, el levamisol, el alfa-interferón o la interleukina 2. El uso de los fármacos antiproliferativos como los que bloquean el factor de

crecimiento derivado del endotelio vascular también han sido objeto de investigación en la enfermedad metastásica.^{130,131}

1.3.11 Factores pronósticos clínicos e histopatológicos

-GT y DTM. Varios estudios han reconocido la importancia del incremento de ambos parámetros con un peor pronóstico.^{101,132,133}

-Localización anterior al ecuador del margen tumoral e invasión del cuerpo ciliar.¹³⁴⁻¹³⁶ La invasión de cuerpo ciliar se considera un factor de riesgo fundamental para la aparición de enfermedad a distancia. En un estudio realizado en 510 pacientes tratados con haz de protones, se observó un aumento de la mortalidad global en los casos que presentaban invasión del cuerpo ciliar. Además, la mortalidad específica se incrementó en los pacientes que presentaban afectación del cuerpo ciliar de un 10% a un 16%.¹³⁶

-Regresión tumoral tras la aplicación de BQT. Kaiserman y cols¹³⁷ estudiaron 147 ojos de 147 pacientes con melanoma a los que trataron con BQT. De acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier y el análisis de regresión de Cox, aquellos tumores con una regresión de la lesión de 0.7 mm al mes o mayor (lo que equivale a una reducción del 10% del GT al mes) presentaban mayor mortalidad relacionada con el melanoma a los 5 años.

-Localización yuxtapapilar del tumor. Esta localización se asocia con un alto porcentaje de casos de invasión del nervio óptico, lo que conlleva a una pérdida de visión y una disminución de las cifras de supervivencia.¹³⁸ En los estudios realizados hasta el momento no se ha encontrado una influencia clara en la supervivencia;¹³⁹ aun así, la presencia de este signo clínico lleva consigo, en la mayoría de los casos la realización de una enucleación como tratamiento de elección.

-Extensión extraescleral. Jensen¹⁴⁰ estudió una serie de casos afectos de melanoma y objetivó que la supervivencia a largo plazo en pacientes con extensión extraescleral era del 29%. Kujala¹²⁶ observó una mortalidad asociada al melanoma del 77% en pacientes con extensión extraescleral con una odds ratio del 2.27, demostrando que la extensión extraescleral era un factor independiente para la mortalidad.

-Presencia de células epitelioides (figura 18).¹⁴¹⁻¹⁴³ Los melanomas con predominio de este tipo celular tienen peor pronóstico. En la tabla 4 se exponen las características morfológicas de los tipos celulares presentes en el melanoma de úvea.

-Aneuploidía (presenta un valor predictivo positivo del 100% para el aumento de mortalidad).¹⁴³

-Fracción de células que se encuentran en la fase S del ciclo.¹⁴³

-Monosomía 3 y duplicidad de 8q.¹⁴³

-Presencia de determinados patrones de matriz extracelular y asas vasculares cerradas (en la literatura anglosajona se refieren como vascular loops) (figura 19).¹⁴³

-Infiltración linfocitaria. La presencia de linfocitos infiltrando el tumor se ha relacionado con un peor pronóstico.¹⁴³

-HLA I. Está relacionado con la vigilancia inmunológica tumoral. En el caso del melanoma, se ha demostrado que una baja expresión del HLA I, al contrario que en otros tumores, está unido a un mejor pronóstico.¹⁴³

Tabla 4. Características morfológicas de los tipos celulares presentes en el melanoma de úvea.

Tipo celular	Tamaño/Forma	Citoplasma	Núcleo	Nucléolo	Otros
Fusiforme A	Elongadas	Escaso	Elongado	No visible	Mitosis raras
	MEC* no visible		Cromatina en disposición lineal		
Fusiforme B	Elongadas o redondas	Escaso	Nucléolo grande	Bien definido	Disposición fascicular
	MEC visible a veces		Cromatina dispersa	Tiñe ++	Mitosis ocasionales
				Excéntrico	
Epiteliode	Pleomorfas y poligonales	Abundante	Grande, pleomorfo,	Eosinófilo y grande	Pérdida de cohesividad
	MEC visible		multinucleado	Central	Células separadas
			Cromatina marcada y		Mitosis
			marginal		

*MEC: Membrana extracelular

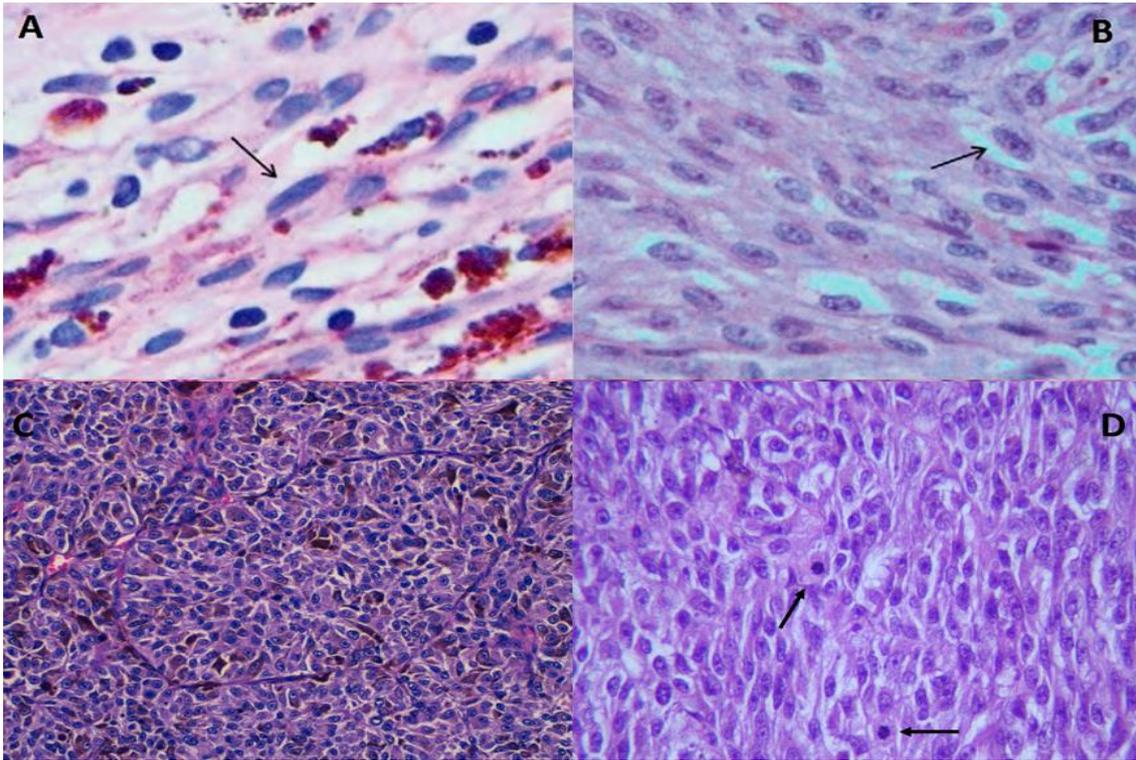


Figura 18. **(A)** Células fusiformes tipo A (representando células névicas benignas) con un pliegue central (hematoxilina y eosina, x40). **(B)** Células fusiformes tipo B mostrando un nucléolo prominente (hematoxilina y eosina, x40). **(C y D)** Células epitelioides que contienen un núcleo redondeado, grande con nucléolo prominente (Hematoxilina y eosina, x40) con presencia de figuras mitóticas (flechas en figura D).

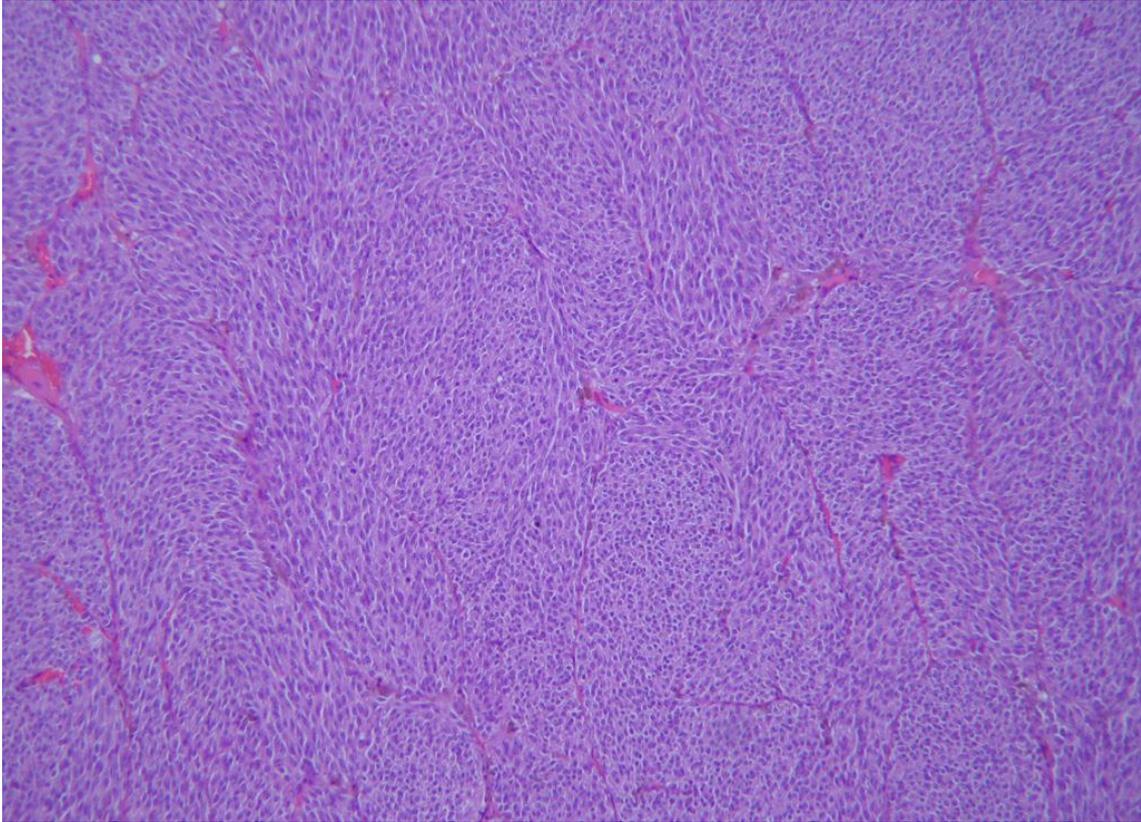


Figura 19. Aspecto microscópico de un melanoma de coroides donde se realiza la tinción con ácido peryódico de Schiff observándose la matriz extracelular del tumor con presencia de asas y arcos vasculares.

1.3.12 Perfil de expresión génica

Con los nuevos avances en el campo de la genética molecular, la evaluación del pronóstico del melanoma ha dado un salto cualitativo importante superando los modelos pronósticos clínicos e histopatológicos hasta ahora conocidos. Actualmente en más de 100 centros de Estados Unidos se evalúa el *gene expression profiling* (perfil de expresión génica) de las células tumorales de melanoma. Este estudio molecular mejora las limitaciones de los estudios citogenéticos y permite a los clínicos tener una visión más precisa sobre el pronóstico del paciente. El estudio se inicia con la toma de muestra de tejido tumoral mediante una biopsia por aspiración con aguja fina. La técnica de biopsia es segura y puede realizarse mediante abordaje transescleral o por vía *pars plana*, según la localización del tumor, empleando un aguja 25G. El test, de nombre "Decision Dx-UM®", está disponible comercialmente y estudia unos 15 genes mediante una plataforma microfluídica basada en *polymerase chain reaction* (PCR). La interpretación del test es simple, clasifica a los melanomas uveales en 2 grandes grupos: clase 1, subdividida en 1A y 1B, y clase 2. Los pacientes incluidos en la clase 1 tienen un riesgo de metástasis de 2% y 21% a los 5 años para 1A y 1B respectivamente. Los pacientes incluidos en la clase 2 tienen un riesgo de metástasis a los 5 años del 72%. Estratificar a los pacientes de esta manera permite derivar a los pacientes con mayor riesgo de metástasis a terapias individualizadas o ensayos clínicos.¹⁴⁴⁻¹⁵¹

Los estudios de genética molecular han ayudado a comprender en alguna medida los mecanismos de proliferación tumoral del melanoma uveal. El perfil de expresión génica antes mencionado, permite detectar mutaciones en vías de transducción de señales que son determinantes en la progresión tumoral. La

detección de mutaciones en los genes GNAQ y GNA11, que corresponden a alteraciones o eventos que se suceden en fases iniciales de la proliferación tumoral, permitiría emplear fármacos inhibidores del *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), de la *protein kinase C* (PKC) y de la *protein kinase B* (PKB). Las mutaciones en los genes *ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase* (BAP1), *splicing factor 3B subunit 1* (SF3B1) y *eukaryotic translation initiation factor 1, X-chromosomal* (EIF1AX) son alteraciones que se producen tardíamente y son mutuamente excluyentes (figura 20). La BAP1 está asociada a un elevado riesgo de metástasis; sin embargo, las mutaciones restantes están asociadas a mejor pronóstico. Las células afectadas con la mutación en el gen BAP1 han demostrado tener sensibilidad a moduladores epigenéticos como los inhibidores de histona deacetilasa. Es un campo completamente nuevo en el que se están ensayando nuevos fármacos con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con melanoma uveal.¹⁴⁴⁻¹⁵¹

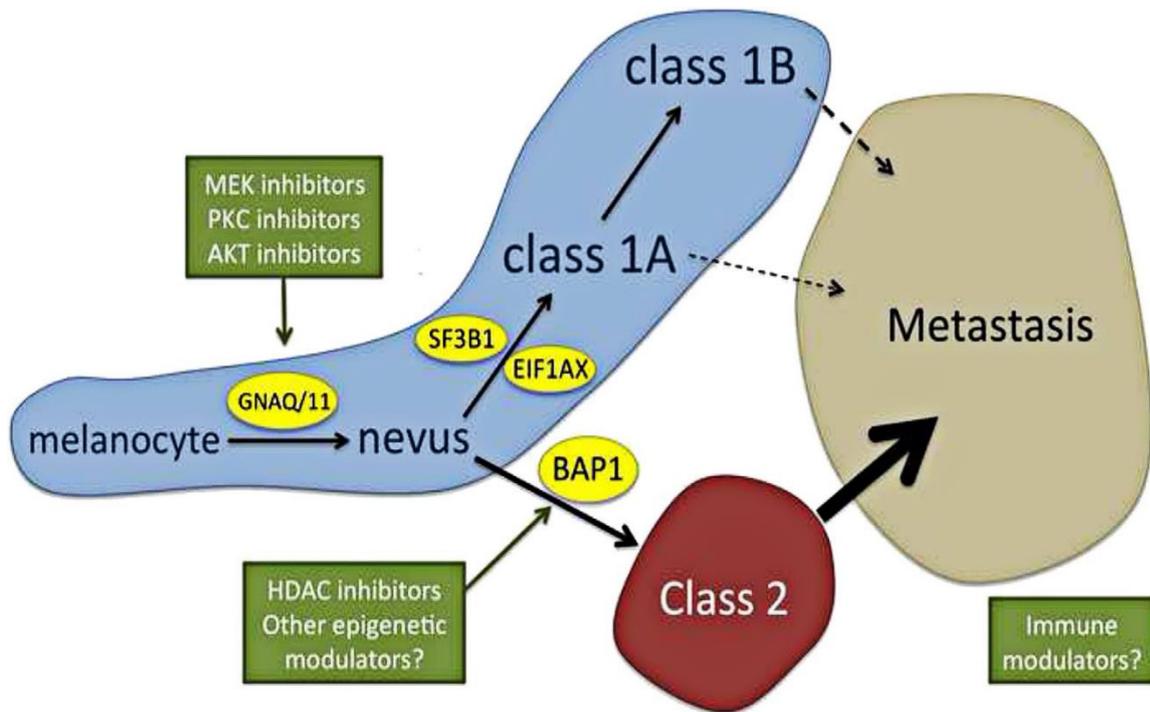


Figura 20. Diagrama que muestra la clasificación molecular del melanoma uveal y los eventos genéticos que se suceden en cada fase. La clasificación del melanoma basado en el perfil de expresión génica proporciona los elementos para entender los mecanismos moleculares que subyacen a la progresión. Mutaciones en los genes **GNAQ** y **GNA11** se consideran eventos de fases tempranas de la proliferación anómala celular, llevando al melanocito a un estado de bajo grado de malignidad (clase 1). Si la progresión involucra las mutaciones **SF3B1** o **EIF1AX**, el tumor sigue perteneciendo a la clase 1 y tiene un bajo potencial metastásico respecto a la clase 2, pero mayor al incluido en la subclase 1A. Sin embargo, si adquiere la mutación **BAP1** y además se produce la eliminación de la copia restante por pérdida del cromosoma 3, entonces se adquiere un perfil de expresión génica clase 2, y por tanto un elevado riesgo de metástasis. Los recuadros indican posibles dianas terapéuticas que están en investigación.

Fuente: Harbour JW, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology*. 2014; 121(6):1281-8.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El Hospital Universitari de Bellvitge constituye un centro de referencia en España para el estudio y tratamiento de los melanomas uveales. Cada año se realizan múltiples resecciones quirúrgicas primarias de melanomas de coroides, así como tratamientos con BQT en escenario primario y adyuvante. En nuestro centro utilizamos la técnica de RTECSH que incluye extracción del cristalino con implante de lente intraocular, resección *ab externo* del tumor y vitrectomía *pars plana* extensa en el mismo acto quirúrgico, añadiendo BQT I¹²⁵ adyuvante al mes de la intervención. El procedimiento no se realiza con hipotensión inducida controlada por anestesia, lo que constituye otra variación de la técnica convencional. No existe hasta el momento ningún estudio que haya evaluado comparativamente este procedimiento combinado con las modificaciones señaladas con la BQT I¹²⁵ en términos de supervivencia global y específica, función visual, recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica, enucleación secundaria y complicaciones.

HIPOTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- La supervivencia global y específica a los 5 años posteriores al tratamiento no difieren significativamente entre la RTECSH y la BQT I¹²⁵.
- A los 5 años posteriores al tratamiento, AVMC en los pacientes tratados con RTECSH es superior a aquellos tratados con BQT I¹²⁵.
- No existen diferencias estadísticamente significativas entre la RTECSH y la BQT I¹²⁵ al evaluar la recurrencia tumoral local a los 5 años.
- La enfermedad metastásica a los 5 años tiene un comportamiento similar en las 2 modalidades de tratamiento evaluadas.
- Las enucleaciones secundarias a los 5 años no difieren entre la RTECSH y la BQT I¹²⁵.
- La frecuencia de complicaciones es superior en los pacientes tratados con BQT I¹²⁵ que en los pacientes intervenidos de RTECSH.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Principal

Evaluar la supervivencia global y específica en los pacientes con melanoma de coroides tratados con RTECSH y la BQT I¹²⁵.

Secundarios

1. Determinar la AVMC en los pacientes con melanoma de coroides tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵.
2. Evaluar la recurrencia tumoral local en los pacientes con melanoma de coroides tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵.
3. Evaluar la enfermedad metastásica en los pacientes con melanoma de coroides tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵.
4. Evaluar las enucleaciones secundarias en los pacientes con melanoma de coroides tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵.
5. Determinar la frecuencia de complicaciones en los pacientes tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio han sido visitados en las Consultas Externas de Oftalmología del Hospital Universitari de Bellvitge y en las Consultas Externas del Servicio de Radioterapia y Oncología del Institut Català d'Oncologia.

En la presente investigación se ha respetado la confidencialidad de la información de acuerdo a la ley nacional de protección de datos. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge (Referencia: PR176/13).

5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de casos y controles anidado en una cohorte histórica. La investigación se puede considerar como un estudio "Piloto" al ser la RTECSH un procedimiento que presenta modificaciones respecto a la técnica estándar y que no se ha evaluado previamente.

5.3 MUESTRA

De una cohorte histórica de 556 ojos (556 pacientes) con melanoma uveal, tratados con técnicas de resección y BQT en conjunto entre el Hospital Universitari de Bellvitge y la Unidad de Braquiterapia del Instituto Català d'Oncologia, desde mayo de 1995 y hasta enero de 2013, se seleccionaron 19 pacientes (casos) que fueron intervenidos de RTECSH. Por cada caso incluido de RTECSH, se realizó un apareamiento con controles tratados con BQT¹²⁵. El apareamiento se llevó a cabo realizando una distribución homogénea de las siguientes variables: BTH, BTV, DTM, distancia del margen posterior del tumor

a la fovea y al disco óptico, tamaño tumoral según el COMS y según categoría T del sistema TNM. De los 19 pacientes tratados con RTECSH, en 17 casos se realizó BQT I¹²⁵ adyuvante.

La selección de los casos fue realizada mediante muestreo no probabilístico y según el criterio del investigador, seleccionando todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de casos y controles de la cohorte. Por este motivo, y dada la ausencia de estudios similares no se realizó un cálculo previo del tamaño muestral. Por otra parte, se realizó un análisis de las potencias de las variables “respuesta” que se describen a continuación:

-Supervivencia global (88.6% vs. 89.5%):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral y con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 6% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia existente entre 0.886 y 0.895 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

-Supervivencia específica (90.0% vs. 89.5%):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral y con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 6% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia existente entre 0.9 y 0.895 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

-AVMC Snellen final ≥ 0.1 (28.3% vs. 53.3%):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral y con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 66% para detectar como estadísticamente significativa la

diferencia existente entre 0.283 y 0.533 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

-AVMC Snellen decimal (0.001; IQR: 0.09 vs. 0.1; IQR 0.59):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral y con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 98% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia existente entre la mediana de 0.001 y 0.1 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

-Enfermedad metastásica (24.3% vs. 15.8%):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral, con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 18% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia existente entre el 0.243 y el 0.158 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

-Recurrencia tumoral local (10.0% vs. 10.5%):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral, con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 6% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia existente entre el 0.1 y el 0.105 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

-Enucleación secundaria (14.3% vs. 21.1%):

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste de hipótesis unilateral, con 70 sujetos en el grupo de BQT I¹²⁵ y 19 en el grupo de RTECSH, la potencia del contraste es del 20% para detectar como estadísticamente significativa la

diferencia existente entre el 0.143 y el 0.211 de la BQT I¹²⁵ y de la RTECSH respectivamente.

5.3.1 Criterios de inclusión

5.3.1.1 Criterios de selección de la cohorte

-Pacientes con diagnóstico de melanoma uveal que recibieron tratamiento primario con técnicas de resección quirúrgica (con o sin BQT adyuvante) y BQT aislada.

5.3.1.2 Criterios de inclusión de los casos

-Pacientes con diagnóstico de melanoma de coroides que recibieron tratamiento primario con RTECSH (con o sin BQT I¹²⁵ adyuvante).

5.3.1.3 Criterios de inclusión de los controles

-Pacientes con diagnóstico de melanoma de coroides que recibieron tratamiento primario con BQT I¹²⁵.

5.3.2 Criterios de exclusión

5.3.2.1 Criterios de exclusión de la cohorte

-Pacientes con diagnóstico de melanoma uveal que recibieron tratamiento con técnicas de resección quirúrgica (con o sin BQT adyuvante) y BQT aislada, pero que habían recibido tratamiento previo en otro centro o en el propio.

5.3.2.2 Criterios de exclusión de los casos

- Pacientes con diagnóstico de melanoma de coroides que recibieron tratamiento primario con RTECSH (con o sin BQT I¹²⁵ adyuvante), pero con diagnóstico de otra enfermedad neoplásica maligna (localizada o diseminada) y que estuvieran recibiendo tratamiento.

5.3.2.3 Criterios de exclusión de controles

-Pacientes con diagnóstico de melanoma de coroides que recibieron tratamiento primario con BQT I¹²⁵, pero con diagnóstico de otra enfermedad neoplásica maligna (localizada o diseminada) y que estuvieran recibiendo tratamiento.

5.4 RECOGIDA DE INFORMACIÓN

De una base de datos disponible en Microsoft Office-Access® se extrajeron mediante consultas los pacientes que recibieron tratamiento con BQT I¹²⁵ y los que fueron tratados con RTECSH que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La información de ambos brazos de tratamiento se trasladó a una hoja de cálculo de Microsoft Office-Excel® (figura 21 y 22) para su depuración. La depuración consistió en homogenizar la información recogida, eliminando datos duplicados, completando datos deficientes y contrastando la información con la historia clínica de los pacientes.

Una vez completada y depurada la base, se creó un archivo en el programa IBM®SPSS®Statistics 20 (figura 23) para su procesamiento estadístico. En las siguientes secciones se especifican las variables recogidas tanto en la primera visita como en los controles sucesivos.

5.4.1 Primera visita

- Número de historia clínica.
- Edad
- Sexo
- Fecha de la primera visita
- AVMC mediante el empleo de optotipos de Snellen decimal y el equivalente *logarithm of the minimum angle of resolution* (LogMAR)
- Ojo afecto.

-Características del tumor:

- Presencia o no de desprendimiento de retina exudativo (DRE).
- Ruptura o no de la membrana de Bruch (RMB).
- Diámetros longitudinal (referido como BTV en la base de datos) y transversal (referido como BTH en la base de datos) medidos en mm y empleando el ecógrafo A-Scan/B-Scan con sonda de 13Mhz, modelo OTI Scan 3000).
 - GT medida en mm con ayuda de ecografía en modo B.
 - DNO en mm.
 - DF en mm.

-Afectación del cuerpo ciliar, iris o ángulo iridocorneal.

	V	W	X	Y	Dis
1	MELANOMA.Base tumoral Horizo	MELANOMA.Base tumoral Vertic	Dmayor	1ªMELANOMA.Grosor tumoral	
2	15	18	18	9	
3	18	16	18	10	
4	17	16	17	10	
5	16	17	17	10	
6	14	14	14	9	
7	13	12	13	9	
8	13	10	13	10	
9	15	13	15	11	
10	14	14	14	9	
11	13	15	15	10	
12	11	11	11	8	

Figura 21. Interfaz de base de datos en Excel. Datos correspondientes a la primera visita en los dos grupos de tratamiento.

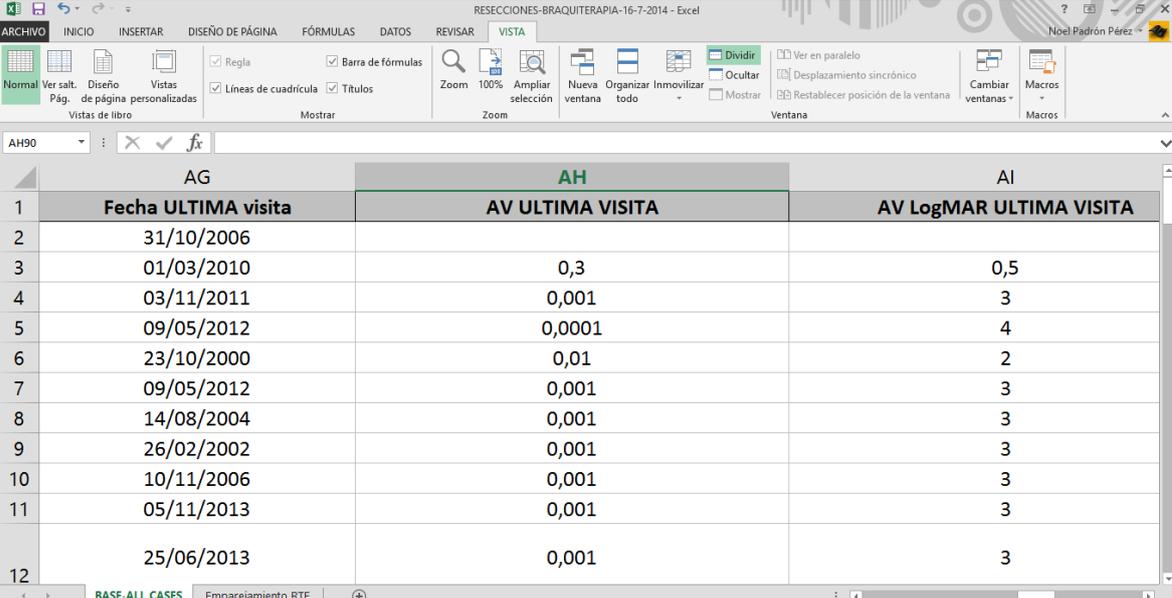
-Clasificación del tamaño tumoral según el COMS^{101,102} y según la categoría T del sistema TNM (AJCC)⁸⁶.

-Modalidad de tratamiento indicado (BQT I¹²⁵ o RTECSH).

-Fecha de realización del procedimiento

5.4.2 Visitas sucesivas

Los controles sucesivos se realizaron entre los servicios de Oftalmología, Braquiterapia y Oncología. En las visitas oftalmológicas sucesivas, realizadas al mes, a los tres meses, a los seis meses y posteriormente cada semestre, se recogieron los siguientes datos:



	AG	AH	AI
1	Fecha ULTIMA visita	AV ULTIMA VISITA	AV LogMAR ULTIMA VISITA
2	31/10/2006		
3	01/03/2010	0,3	0,5
4	03/11/2011	0,001	3
5	09/05/2012	0,0001	4
6	23/10/2000	0,01	2
7	09/05/2012	0,001	3
8	14/08/2004	0,001	3
9	26/02/2002	0,001	3
10	10/11/2006	0,001	3
11	05/11/2013	0,001	3
12	25/06/2013	0,001	3

Figura 22. Interfaz de base de datos en Excel. Datos correspondientes al seguimiento de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.

- AVMC del ojo afecto mediante optotipos de Snellen decimal y su equivalente LogMAR.
- BTV y BTH (medidos en mm, con ayuda de ecografía en modo B) en caso de los pacientes tratados con BQT I¹²⁵.
- GT en mm con ayuda de ecografía en modo B para los casos tratados con BQT I¹²⁵.
- Complicaciones de ambos procedimientos y fecha de diagnóstico.
- Presencia de recurrencia tumoral local y fecha del diagnóstico.
- Fecha y causa de la enucleación en caso de producirse a lo largo del seguimiento.
- Presencia de enfermedad metastásica, localización y fecha del diagnóstico.

	FechaIntervención	MELANOMA_1_AV_Snellendecimal	AVPvmayor 0.1	MELANOMA_1_AV_LogMAR	MELANOMA_1_ORIGEN	Afectación del cuerpo ciliar	AFEC_CILIOS	Afectación del iris	AFEC_IRIS_2
1	27-Jun-2005	,600	1	,22	1,00	2	Si	0	No
2	11-May-2009	,900	1	,10	1,00	0	No	0	No
3	22-Jul-2005	,100	0	1,00	1,00	0	No	0	No
4	02-Oct-2006	,300	1	,50	1,00	0	No	0	No
5	25-Oct-1999	,300	1	,50	1,00	0	No	0	No
6	03-Jun-2001	,900	1	,10	1,00	0	No	0	No
7	18-Nov-1996	,200	1	,70	1,00	0	No	0	No
8	10-May-1999	,300	1	,50	1,00	0	No	0	No
9	30-Nov-1999	,300	1	,50	1,00	4	Si	0	No
10	25-Sep-2001	,100	0	1,00	1,00	0	No	0	No
11	01-Sep-2002	,500	1	,30	2,00	3	Si	1	Si
12	14-Jan-1997	,800	1	,10	1,00	0	No	0	No
13	24-Nov-2010	,300	1	,50	2,00	4	Si	1	Si
14	15-Jun-2010	1,000	1	,00	1,00	0	No	0	No

Figura 23. Interfaz de base de datos en IBM®SPSS® Statistics versión 20.0.

5.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 5. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Escala de medición	Categoría y valores
Edad	Tiempo vivido en años desde la fecha de nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa	Independiente	Razón	Años
Sexo	Condición anatómica que diferencia al hombre de la mujer	Cualitativa	Independiente	Nominal	Hombre—(H) Mujer—(M)
Ojo afecto	Ojo donde se encuentra localizado el melanoma	Cualitativa	Independiente	Nominal	Derecho—(1) Izquierdo—(2)
Tratamiento	Tratamiento primario realizado una vez diagnosticado el tumor	Cualitativa	Independiente	Nominal	RTECSH—(1) BQT ¹²⁵ —(2)
AVMC Snellen decimal	La AVMC que se obtiene con la mejor refracción posible según optotipos Snellen	Cuantitativa	Dependiente	Razón	De 0,0001 a 1.0
AVMC equivalente LogMAR	La AVMC que se obtuvo con la mejor refracción posible teniendo en cuenta la progresión	Cuantitativa	Dependiente	Razón	De 0 a 4

	logarítmica de los optotipos y su equivalente decimal				
AVMC Snellen decimal por subgrupos	La AVMC que se obtuvo con la mejor refracción posible y subdivido en dos subgrupos	Cualitativa	Dependiente	Ordinal	AVMC<0.1—(0) AVMC≥0.1—(1)
BTH	Diámetro de la base del tumor en el plano transversal obtenido por ecografía	Cuantitativa	Independiente	Razón	mm
BTV	Diámetro de la base del tumor en el plano longitudinal obtenido por ecografía	Cuantitativa	Independiente	Razón	mm
GT	Altura tumoral obtenida por ecografía que corresponde a la distancia entre la base del tumor y el ápex	Cuantitativa	Independiente	Razón	mm
DTM	Mayor diámetro obtenido por ecografía en cualquiera de los planos basales	Cuantitativa	Independiente	Razón	mm
DF	Distancia del tumor a la fovea tomando	Cuantitativa	Independiente	Razón	mm

	como referencia el borde más posterior del tumor y el borde más cercano de la zona avascular foveal al tumor				
DNO	Distancia del tumor al nervio tomando como referencia el borde más posterior del tumor y el borde más cercano de la papila al tumor	Cuantitativa	Independiente	Razón	mm
Afectación del cuerpo ciliar	Evidencia clínica y/o ecográfica de afectación del cuerpo ciliar	Cualitativa	Independiente	Nominal	Afectación: No—(0) Sí—(1)
Afectación del Iris	Evidencia clínica y/o ecográfica de afectación del iris	Cualitativa	Independiente	Nominal	Afectación: No—(0) Sí—(1)
Afectación del ángulo iridocorneal	Evidencia clínica y/o ecográfica de afectación del iris	Cualitativa	Independiente	Nominal	Afectación: No—(0) Sí—(1)
Clasificación tumoral según el COMS	Se obtiene cruzando el diámetro basal mayor con el grosor tumoral	Cualitativa	Independiente	Ordinal	2, 3
Clasificación tumoral según categoría T del TNM	La categoría T del sistema TNM se obtiene cruzando el diámetro basal mayor con el grosor tumoral	Cualitativa	Independiente	Ordinal	2,3,4
Desprendimiento de retina exudativo	Presencia de fluido subretiniano relacionando con	Cualitativa	Independiente	Nominal	DRE: No—(0) Sí—(1)

	el melanoma sin evidencia de roturas o tracción				
Rotura de membrana de Bruch	Evidencia de rotura de la membrana de Bruch mediante ecografía	Cualitativa	Independiente	Nominal	RMB: No—(0) Sí—(1)
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el tratamiento primario hasta la fecha del último control	Cuantitativa	Independiente	Razón	meses
Recurrencia local tumoral	Evidencia clínica y/o ecográfica de nueva lesión próxima o distante al lecho tumoral reseado en los tratados con RTC combinada o evidencia clínica y/o ecográfica de recurrencia en los tratados con BQT ¹²⁵	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Recurrencia tumoral local: No—(0) Sí—(1)
Tiempo hasta la recurrencia tumoral local	Tiempo transcurrido desde que se inicia el tratamiento hasta la detección de la recurrencia	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Meses
Enfermedad metastásica	Detección clínica y/o exploraciones complementarias de diseminación	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Enfermedad metastásica: No—(0) Sí—(1)

	del melanoma a otro órgano				
Tiempo hasta enfermedad metastásica	Tiempo transcurrido desde que se inicia el tratamiento hasta la detección de la metástasis	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Meses
Enucleación secundaria	Extirpación quirúrgica del globo ocular con preservación de los contenidos orbitarios	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Enucleación secundaria: No—(0) Sí—(1)
Tiempo hasta enucleación	Tiempo transcurrido desde que se inicia el tratamiento hasta la enucleación	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Meses
Causas de Enucleación	Causas que motivaron la extirpación quirúrgica del globo ocular	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Causas de enucleación: Recurrencia--(1) Edema corneal--(2) GNV--(3)
Muerte global	Evento muerte relacionado o no con la patología tumoral	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Muerte global: No—(0) Sí—(1)
Tiempo hasta muerte global	Tiempo de vida desde que se realiza el procedimiento hasta la ocurrencia del evento muerte	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Meses
Muerte específica	Evento muerte relacionada con el	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Muerte global: No—(0)

	melanoma de coroides				Sí—(1)
Tiempo hasta muerte específica	Tiempo de vida desde que se realiza el procedimiento hasta la ocurrencia del evento muerte relacionado con el melanoma	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Meses
Complicaciones de la RTECSH	Complicaciones relacionadas con el tratamiento desde la realización hasta la fecha del último control	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Complicaciones: DRR—1 HTO—2 Hemorragia submacular—3 Edema corneal—4 MEM—5 Glaucoma secundario a aceite de silicona—6 Emulsificación de aceite de silicona en cámara anterior—7
Complicaciones de la BQT ¹²⁵	Complicaciones relacionadas con el tratamiento desde la realización hasta la fecha del último control	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Complicaciones: Retinopatía inducida por radiación—1 GNV—2 Edema macular—3 Hemorragia vítrea—4 Catarata inducida por radiación—5 DRE recurrente—6 Necrosis escleral—7 Neuropatía inducida por radiación—8 MEM—9

					Ptisis bulbi—10
Tiempo hasta complicaciones	Tiempo transcurrido desde que se inicia el tratamiento hasta el diagnóstico de la complicación	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Meses

5.6 DESCRIPCIÓN DE AMBOS PROCEDIMIENTOS

Todos los procedimientos, BQT I¹²⁵ y RTECSH, fueron realizados por el mismo cirujano (J.M.C).

5.6.1 RTECSH

La técnica completa de la RTECSH incluye extracción del cristalino mediante la técnica de facoemulsificación con implante de lente intraocular, resección quirúrgica del tumor propiamente dicha y vitrectomía *pars plana* extensa 20 o 23G de 3 vías con taponamiento posterior empleando aceite de silicona 1000 cS. El procedimiento se realiza bajo anestesia general sin hipotensión inducida (modificación de la técnica original).

El procedimiento de RTE propiamente dicho en el presente estudio se describe a continuación (ver figuras 24-27). Los diagramas corresponden a la técnica de resección estándar, similar a la realizada en nuestro centro, hasta completar exéresis del tumor. La extracción del cristalino con implante de lente y la vitrectomía *pars plana* 3 vías no se recogen en los diagramas.

-Antisepsia con povidona yodada al 5% en fondo de saco y colocación del blefarostato.

-Peritomía conjuntival de 180°-360° utilizando tijeras Wescott.

-Tres esclerotomías en el caso de vitrectomía de 20G o colocación de tres trócares en el caso de vitrectomía de 23G distantes a la localización del tumor.

-Extracción del cristalino con implante de lente intraocular: Incisión corneal, inyección de agente viscoelástico en cámara anterior, capsulorrexis anterior continua, hidrodisección, facoemulsificación, implante de la lente intraocular en el saco capsular, cierre de la herida con sutura con nylon 10-0. A lo largo del estudio, los procedimientos fueron realizados utilizando, en una primera etapa, el sistema de microcirugía oftálmica MILLENIUM para facoemulsificación y vitrectomía, y posteriormente por el equipo STELLARIS PC, ambos de la casa comercial Bausch&Lomb®.

-Retirada de la espesclera con bisturí.

-Desinserción de los músculos extraoculares próximos al tumor.

-Inserción de 2 suturas de tracción (a nivel escleral) a 4 mm del limbo.

-Identificación de los márgenes del tumor mediante de transiluminación transpupilar.

-Creación de un colgajo poliédrico escleral laminar (80% del grosor escleral) con margen de seguridad de 2-3 mm. La porción posterior del colgajo debe permitir la verificación del margen posterior del tumor mediante transiluminación.

-Empleo de diatermia bipolar para la cauterización de cualquier vena vorticosa.

-Descompresión ocular mediante vitrectomía para facilitar la escisión local reduciendo el riesgo de prolapso.

-Realización de pequeñas incisiones en la esclera profunda a 2 mm por dentro de la incisión escleral superficial con tijeras corneo-esclerales romas.

-Incisión escleral lateral, posterior y anterior al tumor.

-Aplicación de cauterización alrededor del tumor para prevenir hemorragia.

-Sección de las coroides anterior, lateral y posterior con tijeras córneo-esclerales romas.

- Escisión del tumor.
- Cierre de la esclerótica (esquinas, margen anterior y laterales) con puntos de nylon 8-0.
- Vitrectomía *pars plana* extensa.
- Localización de desgarros.
- Inyección de perfluorcarbono líquido (en caso de roturas retinianas y/o desprendimiento de retina).
- Endoláser alrededor de desgarros y en los límites del coloboma.
- Revisión de retina periférica 360°.
- Intercambio suero salino fisiológico-aceite de silicona 1000 cS.
- Cierre de esclerotomías con poliglactina (Vicryl®) 7-0.
- Reinserción de los músculos desinsertados.
- Cierre de conjuntiva con poliglactina (Vicryl®) 7-0.
- Cefuroxima intracamerular (1mg/0.1mL) o vancomicina (1mg/0.1mL) en alérgicos a betalactámicos.

La extracción de aceite de silicona 1000 cS se realizó entre los 4-6 meses después de la RTECSH mediante vitrectomía *pars plana*. En 17 de los 19 casos se realizó BQT I¹²⁵ adyuvante un mes posterior a la resección. Los dos primeros casos intervenidos de RTECSH combinada en el Hospital Universitari de Bellvitge no recibieron BQT posterior a la resección del tumor.

En caso de que el melanoma de coroides tuviera afectación del cuerpo ciliar y el iris, se completaba la coroidectomía con iridociclectomía. En estos casos se colocaba el margen anterior del colgajo escleral superficial en el limbo o cerca de él para que la incisión escleral profunda penetrara en la cámara anterior. Las posibilidades de sufrir desprendimiento de retina se reducen conservando tanto

epitelio celular como sea posible. Esto se consigue perforando la coroides por detrás de la ora serrata y usando después las tijeras romas cerradas para separar el epitelio ciliar de la úvea con una disección roma antes de cortar el tejido uveal con las tijeras.

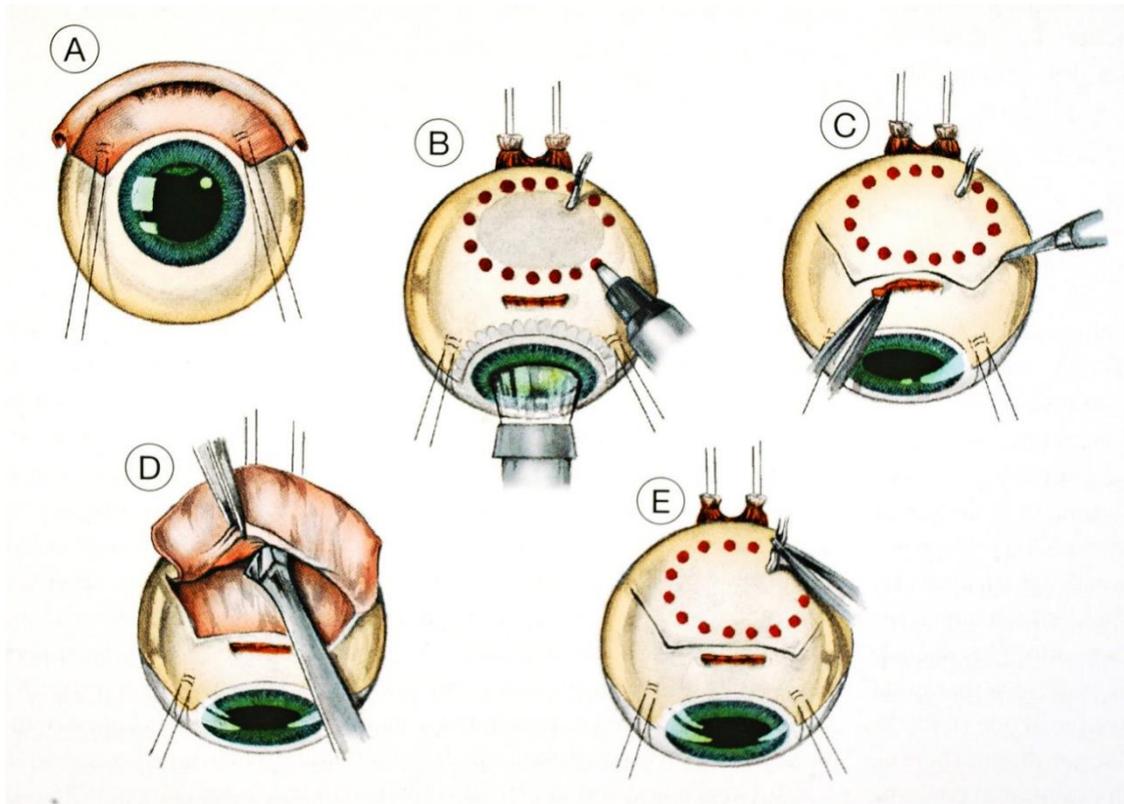


Figura 24. Representación a través de un dibujo de la técnica de resección transescleral ab externo. **(A)** Peritomía conjuntival y colocación de las suturas de tracción. **(B)** Se realiza la transiluminación transpupilar con demarcación de los márgenes tumorales con un rotulador. **(C)** Incisión escleral de grosor parcial y creación del colgajo escleral. **(D)** Disección de la esclerótica laminar. **(E)** Hemostasia con diatermia de las venas vorticosas.

Fuente: *Damato BE, Groenewald C, Foulds WS. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 147.p.2299-2306.*

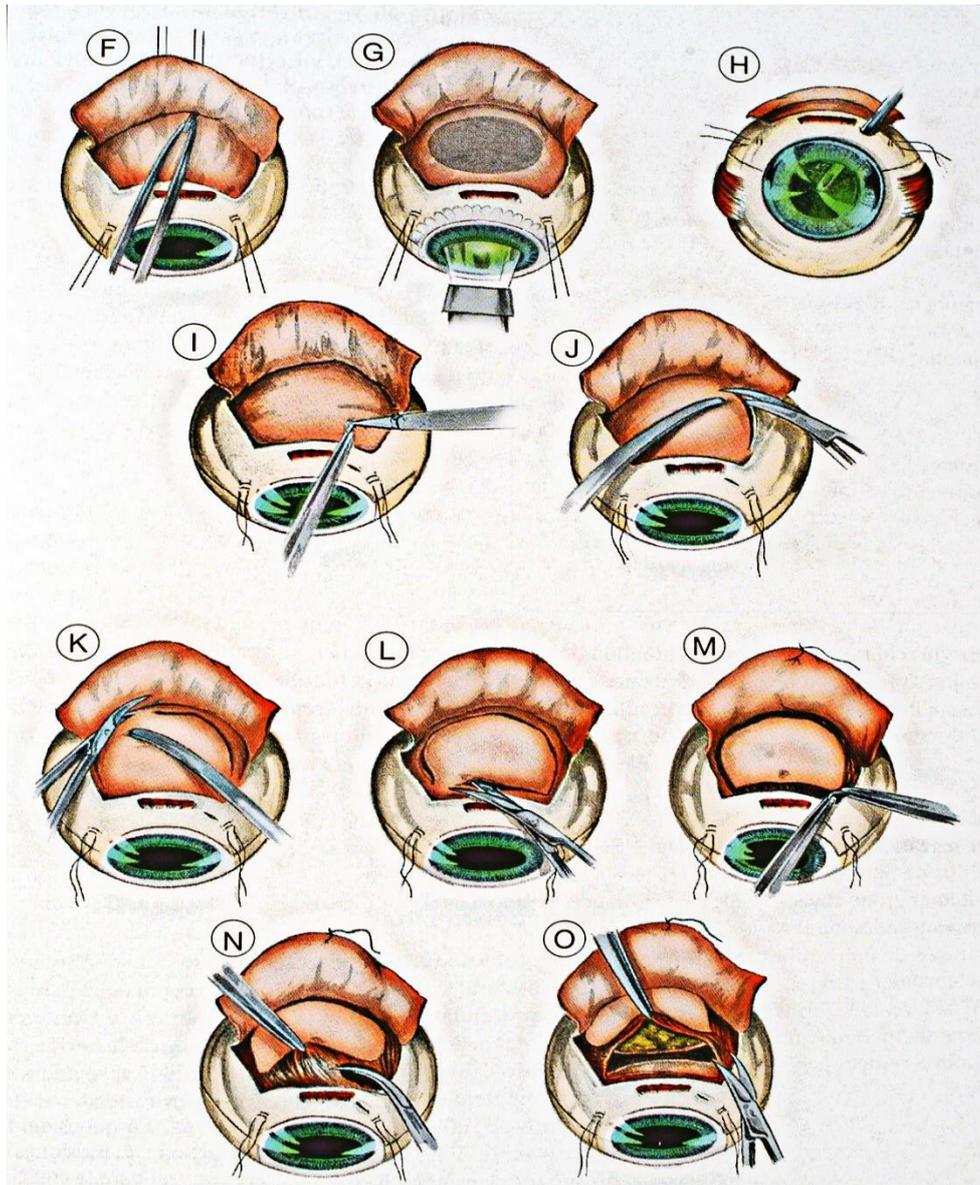


Figura 25. Representación a través de un dibujo de la técnica de resección local (continuación). **(F)** Hemostasia con diatermia de la vena vorticosa. **(G)** Confirmación de la idoneidad del colgajo mediante transiluminación transpupilar. **(H)** Descompresión ocular con vitrectomía. **(I)** Creación de un agujero escleral lateral al tumor. **(J)**, Incisión escleral lateral al tumor. **(K)** Incisión escleral posterior al tumor. **(L)** incisión escleral anterior. **(M)** Apertura de la coroides. **(N)** Incisión de la coroides anterior al tumor. **(O)** Incisión de la coroides lateral al tumor.

Fuente: Damato BE, Groenewald C, Foulds WS. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 147.p.2299-2306.

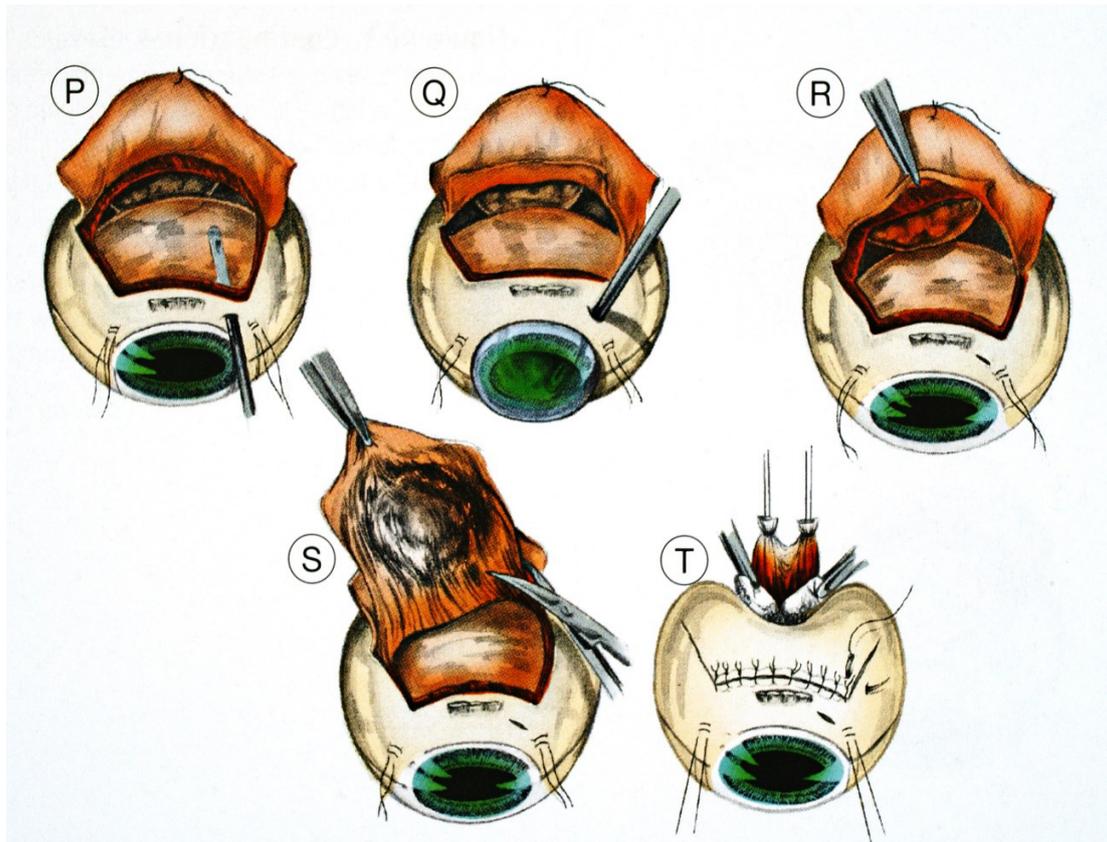


Figura 26. Representación a través de un dibujo de la técnica de resección local (continuación). **(P y Q)** Estos pasos corresponden a la realización de una vitrectomía adicional por si la descompresión ocular no fuera suficiente. En la técnica que realizamos (RTECSH) es suficiente con la descompresión ocular descrita en la figura anterior. **(R)** La retina debería estar separada de la coroides para facilitar la disección. **(S)** Incisión en la coroides posterior al tumor. **(T)** Sutura escleral con tracción de las suturas de bridas e indentación ocular para incrementar la presión intraocular.

Fuente: *Damato BE, Groenewald C, Foulds WS. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. Retina, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 147.p.2299-2306.*

5.6.2 Braquiterapia con yodo-125

El procedimiento se realiza bajo anestesia retrobulbar con una mezcla de escandicaína al 2%, bupivacaína al 0.75% e hialuronato sódico. Se practica una peritomía conjuntival para exponer el área escleral afectada. Se localiza el tumor con ayuda de un transiluminador y se marca el perímetro tumoral con diatermia o con un marcador quirúrgico de piel. En el caso de coincidir con la inserción o con el trayecto de un músculo extraocular (músculos rectos u oblicuos), uno o varios de ellos se desinsertan temporalmente para poder colocar de manera adecuada la placa radioactiva. Sobre el perímetro marcado se coloca una placa de prueba para comprobar que cubra todo el perímetro tumoral además de un margen de seguridad de 2 mm. En el caso de BQT I¹²⁵ en escenario adyuvante, el perímetro que se marca para la colocación de la placa epiescleral es el correspondiente al flap quirúrgico con un margen de seguridad de 2 mm.

Se delimita el perímetro con la ayuda del rotulador. Sobre el nuevo perímetro (área afectada y margen de seguridad de 2 mm) se coloca la placa con las semillas radioactivas y se anuda a la esclera con suturas de nylon 5-0, a través de las escotaduras que tiene la placa para dicho efecto (figura 28).

Los músculos desinsertados se reinsertan posteriormente con una sutura ajustable (figura 28). Antes del cierre conjuntival se inyecta metilprednisolona subconjuntival (0.5mL con una aguja de 27G).

La conjuntiva se cierra mediante puntos sueltos de poliglactina (Vicryl®) 7-0. El paciente permanece ingresado en la Unidad de Braquiterapia, con el aislamiento adecuado hasta la retirada de la placa, hecho que se lleva a cabo según el cálculo dosimétrico individualizado para cada paciente y que suele oscilar entre 1 y 5 días del implante.

La retirada de la placa se realiza bajo la misma técnica anestésica utilizada para implantarla, reabriendo la peritomía conjuntival y cortando los nudos que mantienen la placa epiescleral sujeta a la esclera. Una vez extraída la placa se resuturan de nuevo los músculos y la conjuntiva con puntos sueltos de poliglactina (Vicryl®) 5-0 y 7-0 respectivamente.

La dosis de BQT depende del punto donde esté localizado el tumor. Se suelen dar aproximadamente 85 Gy en el ápex tumoral, y la dosis necesaria para cada caso se calcula con el formalismo TG-43 (según las recomendaciones de ABS). En el caso de la BQT adyuvante la dosis es mucho menor debido a la ausencia de tumor, de tal manera que se dosifica para GT hipotético de 3 mm. Los datos de dosis administrada al ápex tumoral, el tiempo de administración en horas, la tasas de dosis (cGy/h), así como la dosis al nervio óptico y al fóvea fueron proporcionados por el Servicio de Braquiterapia del Institut Català d'Oncologia.

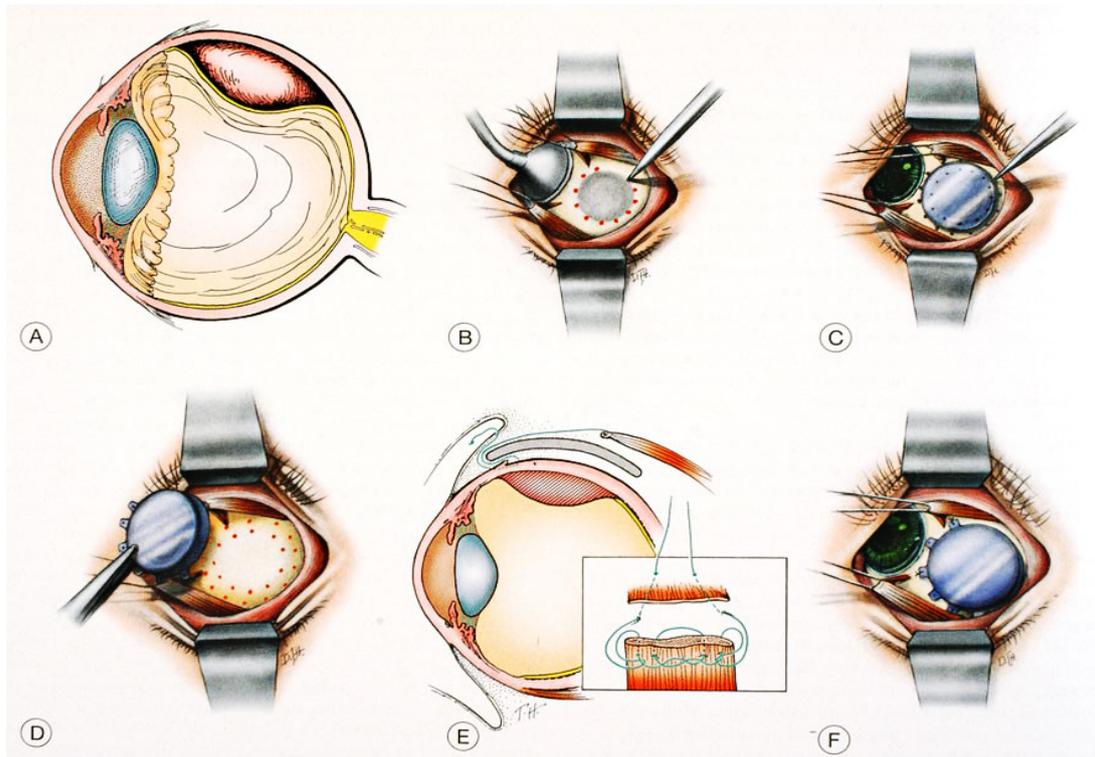


Figura 28. Representación a través de un dibujo de la técnica de BQT. **(A)** Corte transversal que muestra un melanoma situado en periferia media del fondo de ojo. **(B)** Fuente de luz de fibra óptica sobre la córnea que permite observar la sombra del tumor a través de la esclerótica. La sombra del tumor se identifica utilizando un rotulador. **(C)** Se ha centrado una placa simulada o de prueba, transparente, con un diámetro 4 mm mayor que el diámetro estimado de la base del tumor. Se realiza una segunda fila de demarcación alrededor de la placa de prueba para facilitar la colocación de la placa opaca. **(D)** Preparación para la colocación de la placa de BQT I¹²⁵ con soporte de oro. **(E)** Cuando se desinserta un músculo recto debido a un tumor con localización anterior puede emplearse una sutura de colchonero de doble brazo para fijar el extremo del músculo cortado y, posteriormente, puede dejarse que el músculo se retraiga. Cada brazo de la sutura se pasa por dentro de la esclerótica 1.5 mm detrás de la inserción antes de salir de la misma 1 mm por delante de la inserción. Posteriormente cada brazo se pasa a través de la superficie inferior de la conjuntiva, hacia el fondo de saco, donde los extremos pueden atarse para que puedan retirarse en el momento de retirar la placa. **(F)** Placa epiescleral fijada en posición con 3 suturas de colchonero intraesclerales de nylon 5-0.

Fuente: Houston SK, Boldt HC, Markoe AM, Murray TG. *Brachytherapy for choroidal melanoma*. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 145.p.2275-2289.

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de ambos grupos de tratamiento a partir de los datos obtenidos en la primera visita. Para ellos se empleó el paquete estadístico integrado IBM®SPSS® Statistics versión 20.0. Las variables objeto de análisis se clasificaron en cuantitativas y cualitativas (ver tabla 5 de operacionalización de las variables).

El test de Chi cuadrado se utilizó para conocer la existencia de relación entre variables de tipo cualitativo. Se aplicó en aquellos casos en los que la tabla de contingencia presentaba frecuencias esperadas suficientemente grandes. El test exacto de *Fisher* se utilizó en lugar de Chi cuadrado para analizar si dos variables dicotómicas estaban relacionadas, pero cuando los eventos a estudiar eran demasiado pequeñas y no se cumplían las condiciones necesarias para que la aplicación del test Chi cuadrado. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5. En nuestro estudio, el test de Chi cuadrado fue utilizado para evaluar las siguientes variables en la fase inicial y de seguimiento: sexo, ojo afecto, clasificación T del TNM, afectación del cuerpo ciliar, DRE, AVMC inicial y final si <0.1 o ≥ 0.1 , causas de enucleación. En aquellas variables dicotómicas basales y de seguimiento en la que el test de Chi cuadrado no podía ser utilizado, se empleó el test exacto de *Fisher*, estas fueron: clasificación del COMS, afectación del iris, RMB, recurrencia tumoral local, enucleación secundaria, muerte global y muerte específica.

De las variables cuantitativas se determinó la mediana y el rango intercuartílico (RIC) según la distribución de la variable. Previo a este paso se determinó si la variable cuantitativa presentaba una distribución normal o no realizando los test de Kolmogórov-Smirnov (para el grupo de BQT I¹²⁵) y Shapiro-Wilk (para el grupo de RTECSH). Las variables cuantitativas analizadas en el escenario basal y en la fase de seguimiento no presentaron una distribución normal. Con cada test de normalidad el valor de P obtenido fue inferior a 0.05, rechazando la H_0 y por tanto se asumió que las variables no presentaban una distribución normal. En el análisis de las características basales de los 2 grupos de tratamiento se empleó el test de U de Mann-Whitney teniendo en cuenta la distribución no normal de las variables en ambos grupos de tratamiento.

Con respecto a la AVMC, si el paciente presentaba una visión de “cuenta dedos”, en los optotipos de Snellen decimal, el valor asignado correspondía a 0.01 con un equivalente LogMAR de 2 (tabla 6). Si la AVMC era de movimiento de manos, se asignaba un valor de 0.001 y un equivalente LogMAR de 3. Por último, en caso de no percepción luminosa, en la valoración de Snellen decimal se registraba con un valor de 0.0001 con un equivalente LogMAR de 4. Los pacientes enucleados en los dos grupos de tratamiento fueron excluidos del análisis de la AVMC.

Tabla 6. Escala de AVMC Snellen decimal y su equivalente LogMAR.

AVMC Snellen decimal	Equivalente LogMAR
1.00	0.00
0.80	0.10
0.63	0.20
0.50	0.30
0.40	0.40
0.32	0.50
0.25	0.60
0.20	0.70
0.16	0.80
0.13	0.90
0.10	1.00
0.08	1.10
0.06	1.20
0.05	1.30
0.01	2.00
0.001	3.00
0.0001	4.00

Se presentaron los datos de frecuencias de las complicaciones de ambos tratamientos y el tiempo de desarrollo de las mismas (medidas de tendencia central y de dispersión). Se procedió a realizar el test de normalidad (test de Shapiro-Wilk) de la variable “tiempo de desarrollo” para cada una de las complicaciones de ambos procedimientos. En caso de distribución normal de la variable, se determinó la media, desviación estándar (DS) y el rango. En caso de distribución no normal, se utilizó la mediana, el RIC y el rango.

Se emplearon las curvas de Kaplan-Meier (test Log-Rank) para evaluar la supervivencia global y específica, la función visual, recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica y enucleación secundaria a los 5 años posteriores al tratamiento. Se realizó el multivariante, regresión de Cox, para determinar aquellas variables predictoras de supervivencia global y específica, función visual, recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica y enucleación secundaria. El efecto estimado fue expresado como Hazard Ratios (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Un valor de $P < 0.05$ se ha tomado como referencia para indicar que la variable predictora presenta una asociación estadísticamente significativa.

De las complicaciones más frecuentes de ambos tratamientos, se estimó la probabilidad de desarrollar cada complicación mediante el empleo de las curvas de Kaplan-Meier. Se obtuvieron, igualmente, las tablas de vida para determinar la proporción acumulada de desarrollo de cada complicación, el número de individuos expuestos y error típico de la supervivencia acumulada.

Se obtuvieron las tablas de vida para determinar la proporción acumulada por intervalos de tiempo (cada 10 meses y hasta 60 meses) de las siguientes variables: AVMC Snellen ≥ 0.1 , recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica, enucleación secundaria, supervivencia global y específica.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Las características basales de los casos y controles fueron muy similares, no observándose diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: edad, sexo, ojo afecto, BTH, BTV, DTM, DF y DNO, tamaño tumoral según el COMS y según la categoría T del sistema TNM, afectación del cuerpo ciliar, afectación del iris, afectación del ángulo iridocorneal, presencia de DRE, RMB y tiempo de seguimiento. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en cuanto a la AVMC Snellen decimal inicial, AVMC LogMAR inicial y el GT (tablas 7 y 8).

Los pacientes tratados con BQT I¹²⁵, tanto en tratamiento primario como en escenario adyuvante, recibieron una dosis en el ápex tumoral de 85 Gy (RIC=8.2 Gy; rango 57.8-105.9 Gy) con una mediana de 120 horas (RIC=31.2 horas; rango 60-140 horas) a una tasa de dosis de 82cGy/hora (RIC=23 cGy/hora; 50-197.8 cGy/hora). La dosis mediana al nervio óptico y a la fovea fueron de 35.7 Gy (RIC=27 Gy; rango 23.8-196.3 Gy) y 40 Gy (RIC=25 Gy; rango 0-220 Gy) respectivamente. En el caso de la BQT adyuvante la dosis fue mucho menor debido a la ausencia de tumor, de tal manera que se dosifica para una altura tumoral hipotética de 3 mm.

6.1 EDAD Y SEXO

Entre ambos grupos de tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo. En el grupo de BQT I¹²⁵ la mediana de edad fue de 61.82 años (rango, 29.5-85.4) comparado con una mediana algo inferior de 57.25 años (rango, 32.1-73.3) en el grupo de RTECSH; P=0.258 (tabla 7). La distribución por sexo en ambos grupos fue muy similar, 54.3% (38) de mujeres y 45.7% (32) de hombres en el grupo de BQT I¹²⁵

comparado con un 52.6% (10) de mujeres y un 47.4% (9) de hombres en el grupo de RTECSH; $P=0.898$ (tabla 8).

6.2 AGUDEZA VISUAL

Los resultados de la AVMC fueron evaluados en la primera visita y en los controles sucesivos. En el escenario basal se emplearon los optotipos de Snellen decimal y la escala equivalente LogMAR. A su vez, la AVMC fue evaluada estratificando la misma en 2 grandes grupos, aquellos pacientes con una $AVMC \geq 0.1$ y aquellos con $AVMC < 0.1$. El mismo procedimiento se repitió al final del seguimiento.

Previo al tratamiento, los pacientes incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵ presentaron una AVMC superior comparado con los pacientes del grupo de RTECSH. La mediana (Snellen decimal) de 0.4 (rango, 0.001-1.0) en el primer grupo y de 0.1 (rango, 0.001-1.0) en el segundo mostraron diferencias significativas ($P=0.022$) (tabla 7). La escala LogMAR mostró igualmente diferencias significativas, una mediana de 0.4 (rango, 0.0-3.0) en el grupo de BQT I¹²⁵ y de 1.0 (rango, 0.0-3.0) en el grupo de RTECSH; $P=0.02$ (tabla 7). Antes de iniciar el tratamiento, los subgrupos con $AVMC \geq 0.1$ y $AVMC < 0.1$ no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 brazos de tratamiento. Una proporción mayor de pacientes incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵ partieron con mejor AVMC que los incluidos en el grupo de RTECSH (88.6% vs. 68.4%, $P=0.068$) (tabla 8). Al final del seguimiento, la proporción de pacientes en el grupo de RTECSH que presentaron una $AVMC \geq 0.1$ fue superior a los del grupo de BQT I¹²⁵, aunque sin ser estadísticamente significativas (53.3% vs. 28.3%, $P=0.066$) (tabla 9). El análisis de Kaplan-Meier mostró que la probabilidad de mantener una $AVMC \geq 0.1$ a los 5 años (60 meses) posteriores al tratamiento fue de 77.9% en el grupo de

BQT I¹²⁵ comparado con un 69.2% en el brazo de la RTECSH (P=0.377, log-rank test) (figura 29), no observándose, por tanto, diferencias significativas. En la tabla de vida (tabla 10) se refleja el número de pacientes expuestos a mantener una AVMC \geq 0.1, el tanto por ciento de casos que mantienen la visión referida por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada.

El análisis multivariante evidenció que el tratamiento con RTECSH, como variable independiente, tuvo una influencia estadísticamente significativa en mantener una AVMC \geq 0.1 a los 5 años posteriores al tratamiento (HR=0.302, IC 95% 0.124-0.783, P=0.013). Otras variables evaluadas en el modelo como la edad, GT, DTM, DF y DNO no presentaron diferencias significativas.

Las curvas de Kaplan-Meier se emplearon igualmente para evaluar la probabilidad de mantener una AVMC \geq 0.1 a los 5 años del tratamiento, pero en este caso el elemento de comparación utilizado fue la clasificación del tamaño tumoral según la categoría T del TNM y la clasificación del COMS. Los tumores en las categorías T2, T3 y T4 presentaron una probabilidad de mantener una AVMC \geq 0.1 del 90%, 74.8% y 32.4% respectivamente a los 5 años posterior al tratamiento realizado (P=0.014, log-rank test) (figura 30). Sin embargo, al considerar la clasificación del COMS, la probabilidad a los 5 años de mantener la visiones referidas fue de un 75.1% y 72.1% para los tumores medianos y grandes respectivamente (P=0.786, log-rank test) (figura 31).

Tabla 7. RTECSH vs. BQT I¹²⁵ en el tratamiento del melanoma coroideo:
Características clínicas basales de los pacientes (variables cuantitativas).

	BQT I¹²⁵ (n=70)	RIC (rango)	RTECSH (n=19)	RIC (rango)	Valor de P ^a
Edad (años)	61.82	21.42 (29.5-85.4)	57.25	16.35 (32.1-73.3)	0.258
AVMC (Snellen decimal)	0.4	0.50 (0.001-1.0)	0.1	0.55 (0.001-1.0)	0.022
AVMC (LogMAR)	0.4	0.50 (0.0-3.0)	1.0	1.08 (0.0-3.0)	0.02
GT (mm)	9.0	2.0 (6.0-11.0)	11.0	2.0 (4.0-12.0)	<.001
BTH (mm)	14.0	4.0 (8.0-20.0)	14.0	4.0 (11.0-20.0)	0.801
BTV (mm)	14.0	4.0 (7.0-20.0)	14.0	3.0 (9.0-17.0)	0.614
DTM (mm)	15.0	3.25 (8.0-20.0)	15.0	3.0 (11.0-20.0)	0.515
DF (mm)	10.0	6.25 (5.0-19.0)	12.0	4.0 (6.0-18.0)	0.181
DNO (mm)	10.0	6.0 (3.0-18.0)	10.0	7.0 (4.0-15.0)	0.383

BTH=Base tumoral horizontal; BTV=Base tumoral vertical; DTM=Diámetro tumoral mayor;
DF=Distancia a la fovea; DNO=Distancia al nervio óptico; GT=Grosor tumoral; RIC=Rango
intercuartílico.

^a Los valores de P corresponden al test U de Mann-Whitney.

6.3 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

En la evaluación del tamaño tumoral se tuvieron en cuenta las clasificaciones más utilizadas en la actualidad (COMS y categoría T del sistema TNM de la AJCC séptima edición). De acuerdo con el COMS, en el grupo de BQT I¹²⁵, 17 pacientes (24.3%) presentaban un tumor de mediano tamaño y 53 pacientes (75.7%) un tumor grande. En el grupo de RTECSH, 3 pacientes (15.8%) presentaban un tumor mediano y 16 pacientes (84.2%) un tumor de gran tamaño. Las diferencias observadas en ambos grupos respecto al COMS no fueron significativas ($P=0.546$). Si analizamos ambos grupos teniendo en cuenta la categoría T del sistema TNM, en la clasificación T2 (14.3% en BQT I¹²⁵ vs. 15.8% en RTECSH), T3 (75.7% en BQT I¹²⁵ vs. 73.7 en RTECSH) y T4 (10% en BQT vs. 10.5% en RTECSH), tampoco se observaron diferencias significativas ($P=0.982$) (tabla 8).

Otros elementos evaluados relacionados con el tumor fueron: la afectación o no del cuerpo ciliar, del iris, del ángulo iridocorneal, RMB y la presencia de DRE asociado. En el grupo BQT I¹²⁵, 17 pacientes (34.3%) presentaron afectación del cuerpo ciliar, 6 pacientes (8.6%) afectación del iris y 4 pacientes (5.7%) afectación del ángulo iridocorneal. En el grupo de RTECSH, 6 pacientes (31.6%) presentaron afectación del cuerpo ciliar, 3 pacientes (15.8%) afectación del iris y 2 pacientes (10.5%) afectación del ángulo iridocorneal. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las estructuras afectadas ($P=0.56$, $P=0.395$, $P=0.604$, respectivamente). El DRE asociado al melanoma se diagnosticó en 45 pacientes (64.3%) del grupo de BQT I¹²⁵ y en 13 pacientes (68.4%) en el grupo de RTECSH, no observándose diferencias ($P=0.737$). Los pacientes en el grupo de RTECSH presentaron una

mayor proporción de pacientes (47.4%) con RMB con respecto a los pacientes incluidos en BQT I¹²⁵ (24.3%); sin embargo, estadísticamente no se objetivaron diferencias significativas (P=0.052) (tabla 8).

6.4 RECURRENCIA TUMORAL LOCAL

La recurrencia tumoral local se detectó en 7 pacientes (10%) incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵. Similar proporción de pacientes (10.5%) presentaron recurrencia local en el grupo de RTECSH, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (P≥0.999) (tabla 9). En este apartado es importante señalar que los dos pacientes que presentaron recurrencia tumoral local en el grupo de RTECSH no recibieron BQT adyuvante posterior a la resección quirúrgica.

El análisis de Kaplan-Meier mostró que la proporción estimada de pacientes sin recurrencia tumoral local a los 5 años fue de un 91.8% en el grupo de BQT I¹²⁵ y de un 82.5% en la RTECSH (P=0.515, log-rank test) (figura 32). En la tabla de vida (tabla 11) se muestra el número de individuos expuestos a recurrencia local, el por ciento de supervivencia acumulada por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada en los grupos de BQT I¹²⁵ y RTECSH.

En el análisis multivariante se evidenció que aquellos pacientes con afectación del cuerpo ciliar presentaron un mayor riesgo de recurrencia tumoral local (HR=18.109, IC 95% 8.12-163.7, P=0.01). Las curvas de Kaplan-Meier se emplearon igualmente para evaluar la probabilidad de no desarrollar recurrencia local a los 5 años posteriores al tratamiento realizado, utilizando en este caso como elemento de comparación el tamaño tumoral según la clasificación TNM y el COMS. En la categoría T del TNM, los estimados mostraron que los tumores

T2, T3 y T4 presentaron una probabilidad de no desarrollar recurrencia local del 100%, 90.3% y 71% respectivamente ($P=0.230$, log-rank test) (figura 33). En la clasificación del COMS no se observaron, al igual que en el TNM, diferencias estadísticamente significativas, mostrando unos estimados del 100% y 87.1% para tumores medianos y grandes respectivamente a los 5 años tras el tratamiento ($P=0.706$, log-rank test) (figura 34).

Tabla 8. RTECSH vs. BQT I¹²⁵ en el tratamiento del melanoma coroideo:
Características clínicas basales de los pacientes (variables cualitativas).

	BQT I ¹²⁵ (n=70)		RTECSH (n=19)		Valor de P ^c
	n	%	n	%	
Sexo					
Femenino	38	54.3	10	52.6	0.898
Masculino	32	45.7	9	47.4	
Ojo afecto					
Derecho	33	47.1	9	47.4	0.98
Izquierdo	37	52.1	10	52.6	
COMS^a					
Mediano	17	24.3	3	15.8	0.546
Grande	53	75.7	16	84.2	
TNM^b					
T2	10	14.3	3	15.8	0.982
T3	53	75.7	14	73.7	
T4	7	10.0	2	10.5	
Afectación del Cuerpo Ciliar	17	34.3	6	31.6	0.56
Afectación del Iris	6	8.6	3	15.8	0.395
Afectación del ángulo iridocorneal	4	5.7	2	10.5	0.604
DRE	45	64.3	13	68.4	0.737
AVMC Snellen					
<0.1	8	11.4	6	31.6	0.068
≥0.1	62	88.6	13	68.4	
RMB	17	24.3	9	47.4	0.052

DRE=Desprendimiento de retina exudativo; RMB=Rotura de membrana de Bruch.

^a Tamaño tumoral según la clasificación del COMS.

^b Tamaño tumoral según la categoría T del TNM de la AJCC 7^{ma} edición.

^c Los valores de P corresponden al test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

Tabla 9. RTECSH vs. BQT I¹²⁵ en el tratamiento del melanoma coroideo:
Resultados del tratamiento y seguimiento.

VARIABLES	BQT I ¹²⁵ (n=70)		RTECSH (n=19)		Valor de P ^b
	Mediana	RIC (rango)	Mediana	RIC (rango)	
CUANTITATIVAS*					
AVMC final (Snellen decimal) ^a	0.001	0.09 (0.0001-1.0)	0.1	0.59 (0.001-1.0)	0.01
AVMC final (LogMAR) ^a	3.0	2.0 (0.0-4.0)	1.0	1.78 (0.0-3.0)	0.01
Seguimiento (meses)	70.9	64.6 (9.6-140.2)	59.4	46.3 (14.0-98.2)	0.644
CUALITATIVAS	n	%	n	%	
AVMC final (Snellen decimal) ^a					
<0.1	43	71.7	7	46.7	0.066
≥0.1	17	28.3	8	53.3	
Enfermedad metastásica	17	24.3	3	15.8	0.546
Recurrencia local	7	10.0	2	10.5	≥0.999
Enucleación secundaria	10	14.3	4	21.1	0.487
Causa de enucleación					
Recurrencia local	7	10.0	2	10.5	≥0.999
GNV	3	4.3	0	0	≥0.999
Edema corneal	0	0	2	10.5	0.04
Muerte global	8	11.4	2	10.5	≥0.999
Muerte específica	7	10.0	2	10.5	≥0.999

GNV=Glaucoma neovascular.

*Los parámetros evaluados con medidas de tendencia central: AVMC (Snellen decimal y LogMAR) y el tiempo de seguimiento en meses.

^a Los pacientes enucleados fueron excluidos del análisis de la AVMC decimal final.

^b Los valores de P corresponden al test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables cualitativas, y al test U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

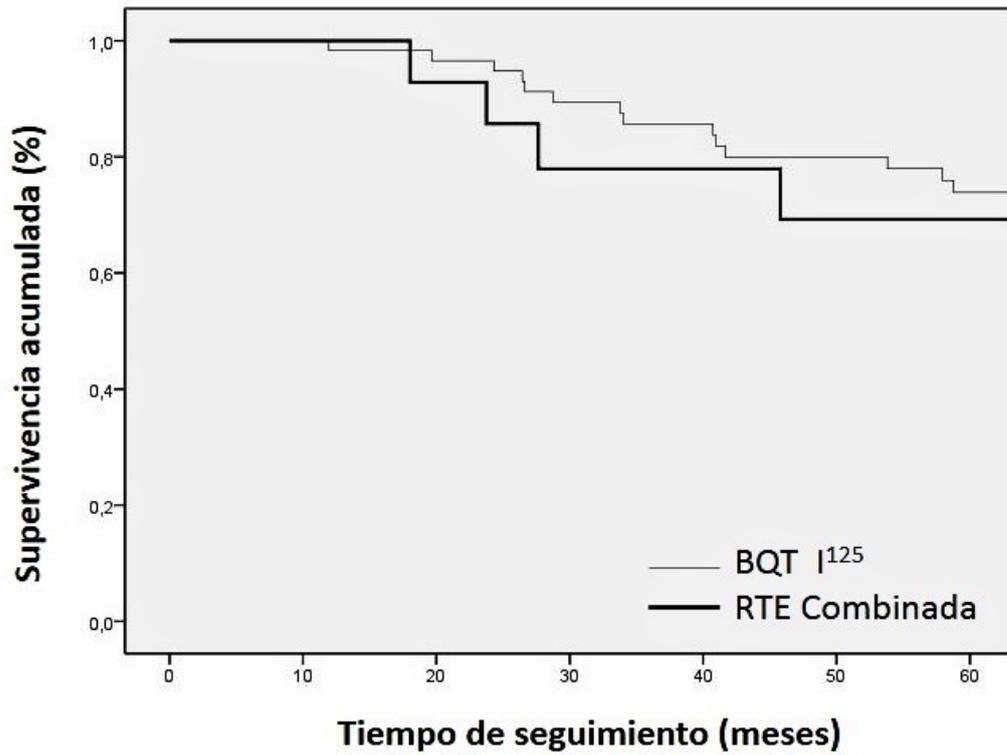


Figura 29. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes con una AVMC \geq 0.1 a los 5 años posteriores al tratamiento: RTECSH vs. BQT I¹²⁵ (P=0.377, log-rank test).

Tabla 10. Tabla de vida que muestra el número de pacientes expuestos a mantener una $AVMC \geq 0.1$, el por ciento de casos que mantienen la visión referida por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada. BQT I¹²⁵ vs. RTECSH.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	59	1.00	0.00
10	57	0.98	0.02
20	55	0.91	0.04
30	48	0.84	0.05
40	42	0.80	0.05
50	39	0.74	0.06
60	32	0.08	0.04
RTECSH			
0	15	1.00	0.00
10	14	0.93	0.07
20	12	0.78	0.11
30	9	0.78	0.11
40	9	0.70	0.13
50	7	0.70	0.13
60	5	0.28	0.16

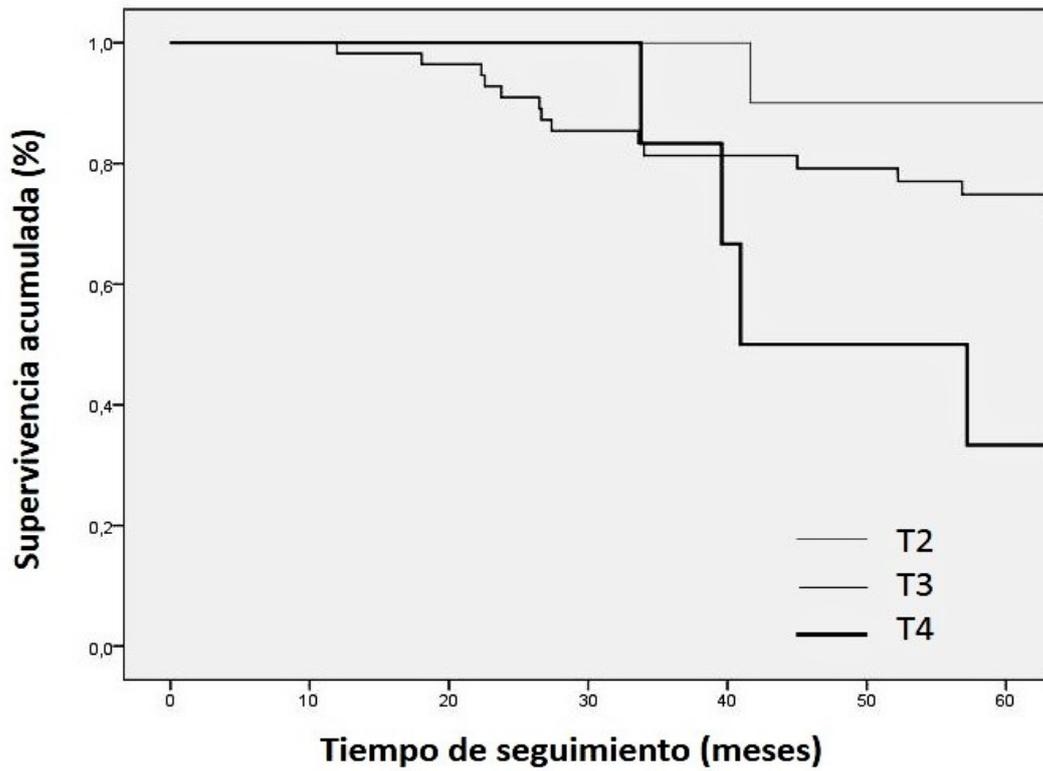


Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes con una AVMC \geq 0.1 a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación del tamaño tumoral según categoría T del sistema TNM: T2, T3 y T4 (P=0.014, log-rank test).

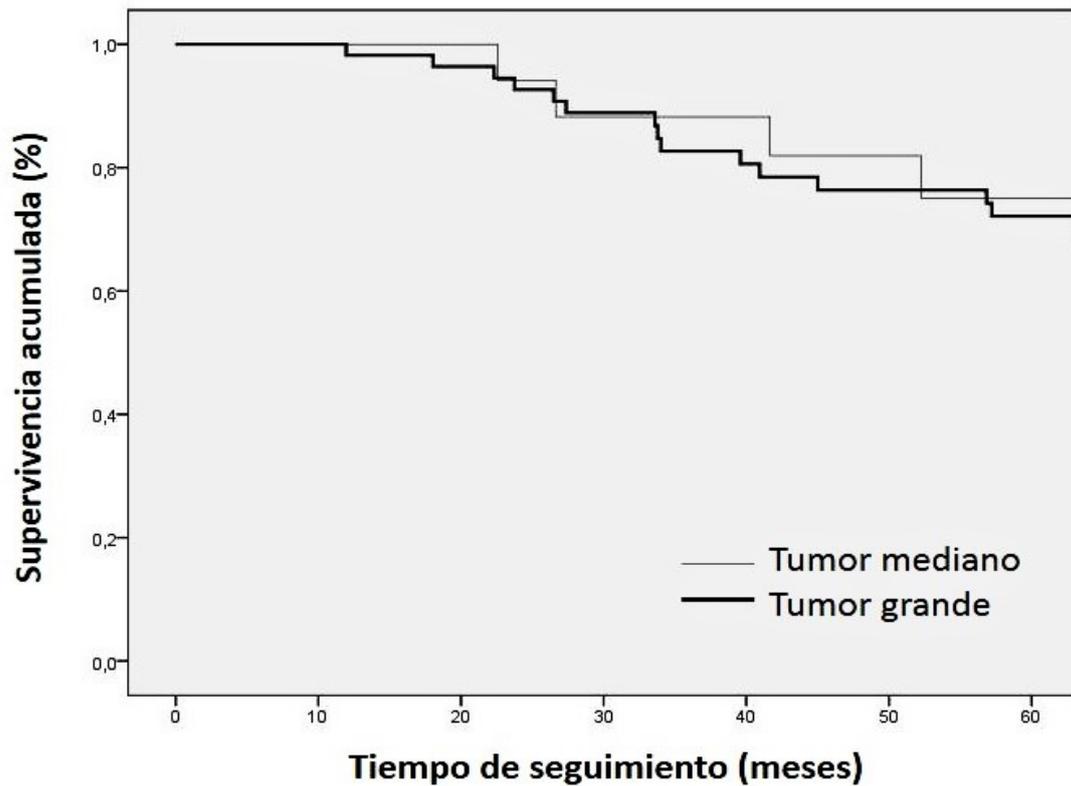


Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes con $AVMC \geq 0.1$ a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación del tamaño tumoral según el COMS: Tumor mediano vs. Tumor grande ($P=0.786$, log-rank test).

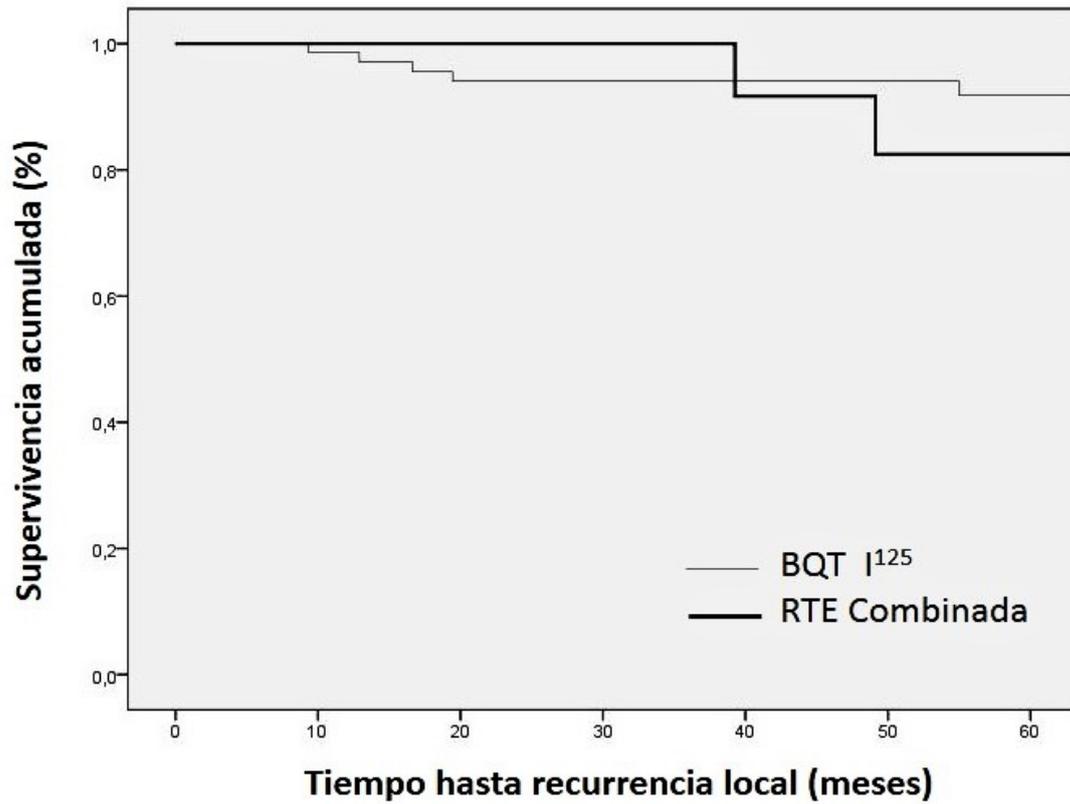


Figura 32. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes que no presentan recurrencia tumoral local a los 5 años posteriores al tratamiento: RTECSH vs. BQT I¹²⁵ (P=0.515, log-rank test).

Tabla 11. Tabla de vida que muestra el número de individuos expuestos a recurrencia local, el por ciento de supervivencia acumulada por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada. BQT I¹²⁵ vs. RTECSH.

Intervalo de tiempo (meses)	de Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	69	0.99	0.01
10	66	0.94	0.03
20	59	0.94	0.03
30	52	0.94	0.03
40	47	0.94	0.03
50	43	0.92	0.04
60	21	0.83	0.07
RTECSH			
0	18	1.00	0.00
10	16	1.00	0.00
20	13	1.00	0.00
30	12	0.92	0.08
40	10	0.83	0.11
50	8	0.83	0.11
60	4	0.83	0.11

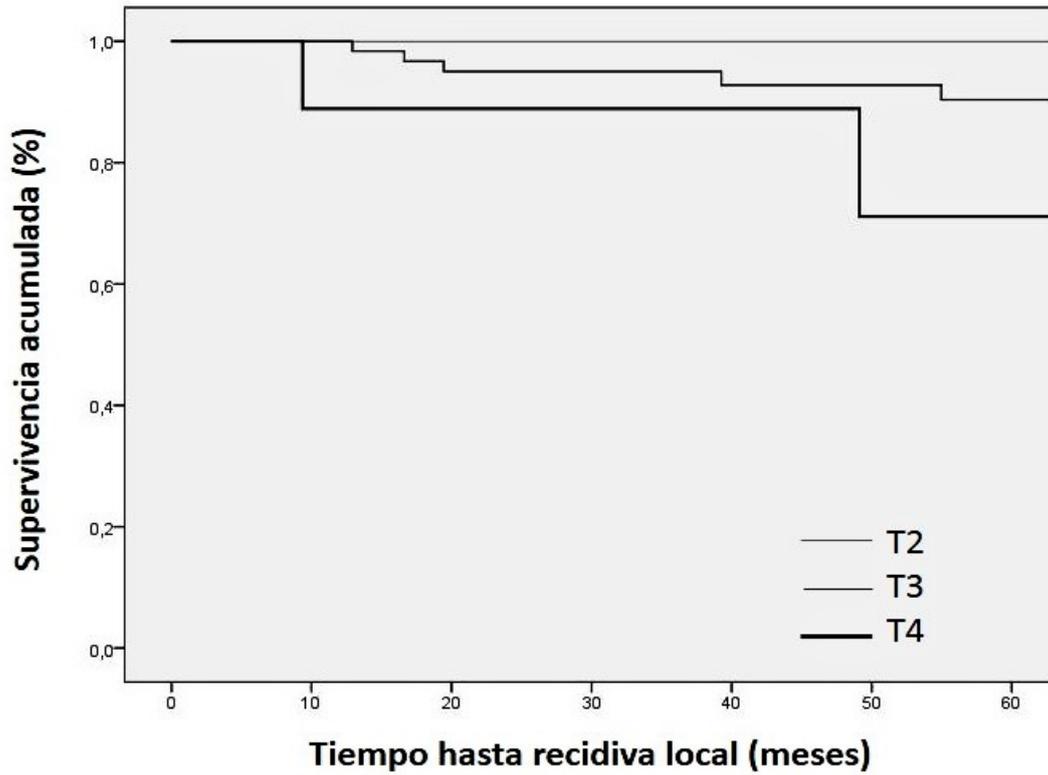


Figura 33. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes que no presentan recurrencia tumoral local a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la categoría T del sistema TNM: T2, T3 y T4 (P=0.230, log-rank test).

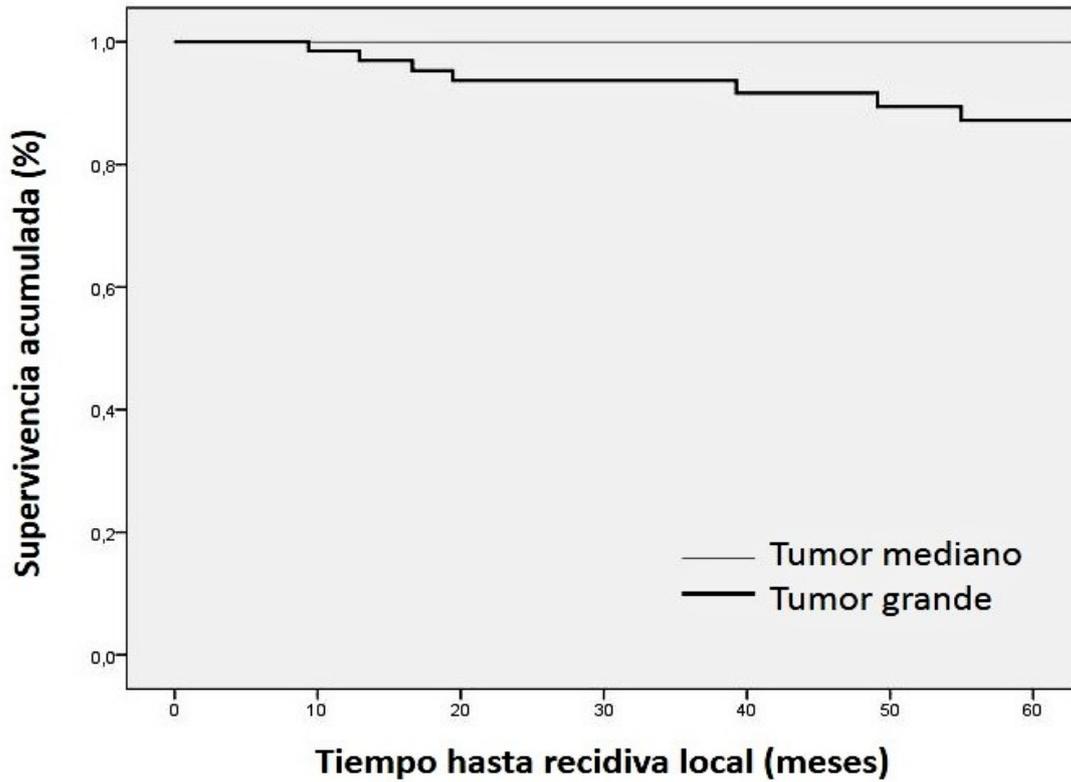


Figura 34. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes que no presentan recurrencia tumoral local a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación del tamaño tumoral según el COMS: Tumor mediano vs. Tumor grande ($P=0.706$, log-rank test).

6.5 ENFERMEDAD METASTÁSICA

A lo largo del seguimiento, la enfermedad metastásica se presentó en 17 de los 70 pacientes incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵ y en 3 pacientes en el grupo de RTECSH (24.3% vs. 15.8%, respectivamente; $P=0.546$) (tabla 9). Los 20 pacientes que presentaron enfermedad a distancia debutaron con afectación hepática. El resto de órganos afectados incluyeron: pulmón (2), hueso (1), peritoneo (1), piel (1) y sistema nervioso central (1). Las curvas de Kaplan-Meier estimaron que la proporción de pacientes libre de metástasis a los 5 años del tratamiento fue del 81.2% y del 79.1% en los grupos de BQT I¹²⁵ y RTECSH respectivamente ($P=0.859$, log-rank test) (figura 35). El análisis multivariante no mostró asociación entre variables evaluadas en la regresión de Cox (edad, sexo, tamaño tumoral según COMS y TNM, DNO, DF, GT, RMB, afectación del cuerpo ciliar, afectación del ángulo iridocorneal, recurrencia tumoral local) y el riesgo de desarrollo de metástasis.

Las curvas de Kaplan-Meier se emplearon para evaluar la probabilidad de no desarrollar enfermedad metastásica a los 5 años posteriores al tratamiento, utilizando en este caso el tamaño tumoral según la clasificación TNM y el COMS. En la categoría T del TNM, los estimados mostraron que los tumores T2, T3 y T4 presentaron una probabilidad de no desarrollar enfermedad metastásica del 100%, 80.5% y 55.5% respectivamente ($P=0.110$, log-rank test) (figura 36). En la clasificación COMS no se observaron, al igual que en el TNM, diferencias estadísticamente significativas, mostrando unos estimados del 94.7% y 76.5% para tumores medianos y grandes respectivamente a los 5 años posteriores al tratamiento ($P=0.115$, log-rank test) (figura 37). Se han empleado tablas de vida para representar el número de individuos expuestos a enfermedad metastásica,

la proporción acumulada (supervivencia acumulada) que no desarrolla metástasis por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada (tabla 12).

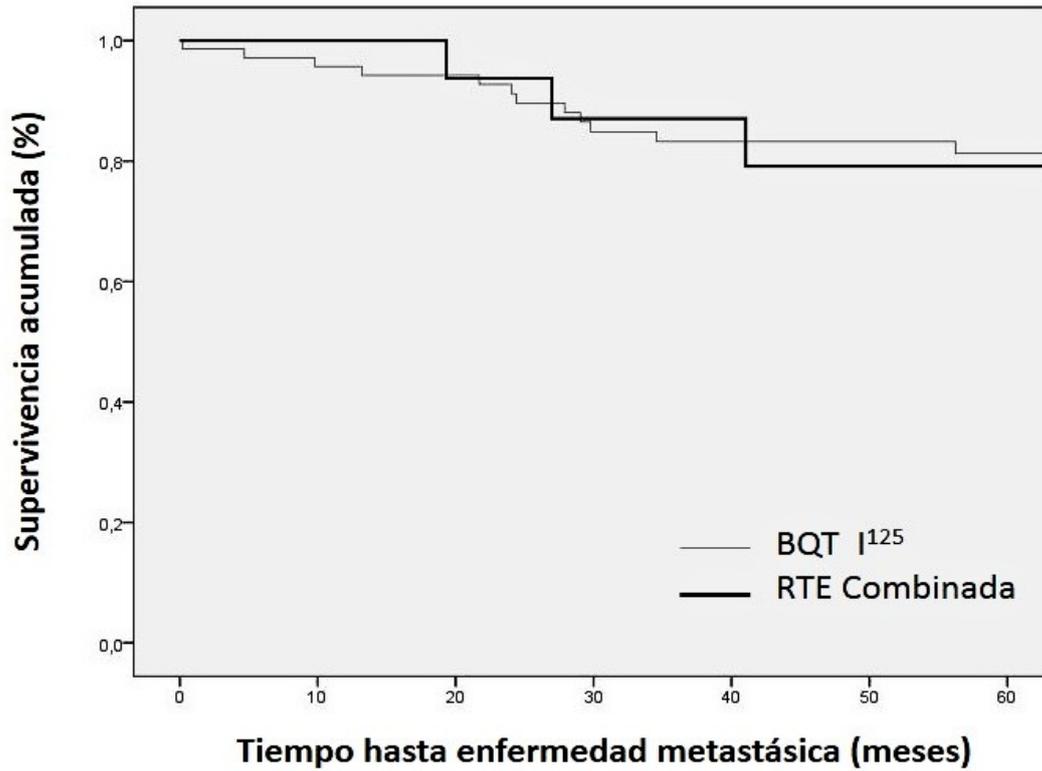


Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de metástasis a los 5 años posteriores al tratamiento: RTECSH vs. BQT I¹²⁵ (P=0.859, log-rank test).

Tabla 12. Tabla de vida que muestra el número de individuos expuestos a desarrollar enfermedad metastásica, el por ciento de supervivencia acumulada por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada. BQT I¹²⁵ vs. RTECSH.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	70	0.96	0.02
10	65	0.94	0.03
20	61	0.85	0.04
30	50	0.83	0.05
40	45	0.83	0.05
50	42	0.81	0.05
60	22	0.63	0.08
RTECSH			
0	18	1.00	0.00
10	17	0.94	0.06
20	14	0.87	0.08
30	11	0.87	0.08
40	10	0.79	0.11
50	8	0.79	0.11
60	4	0.79	0.11

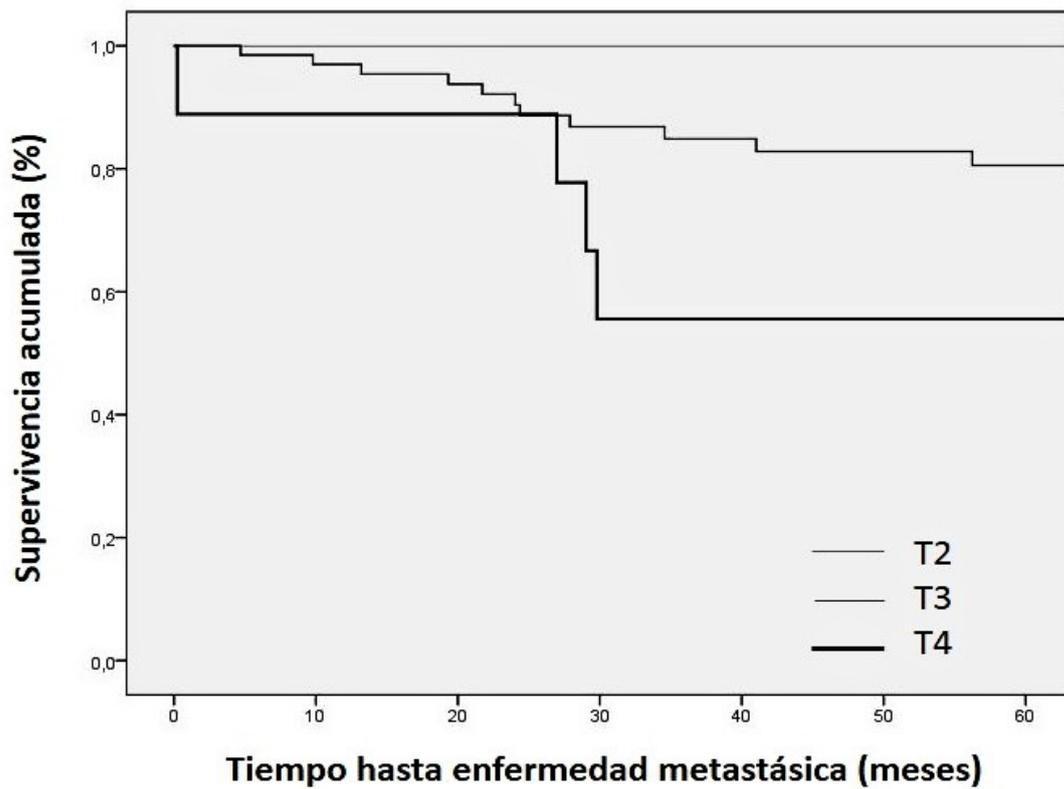


Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes que no presentan enfermedad metastásica a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la categoría T del sistema TNM: T2, T3 y T4 (P=0.110, log-rank test).

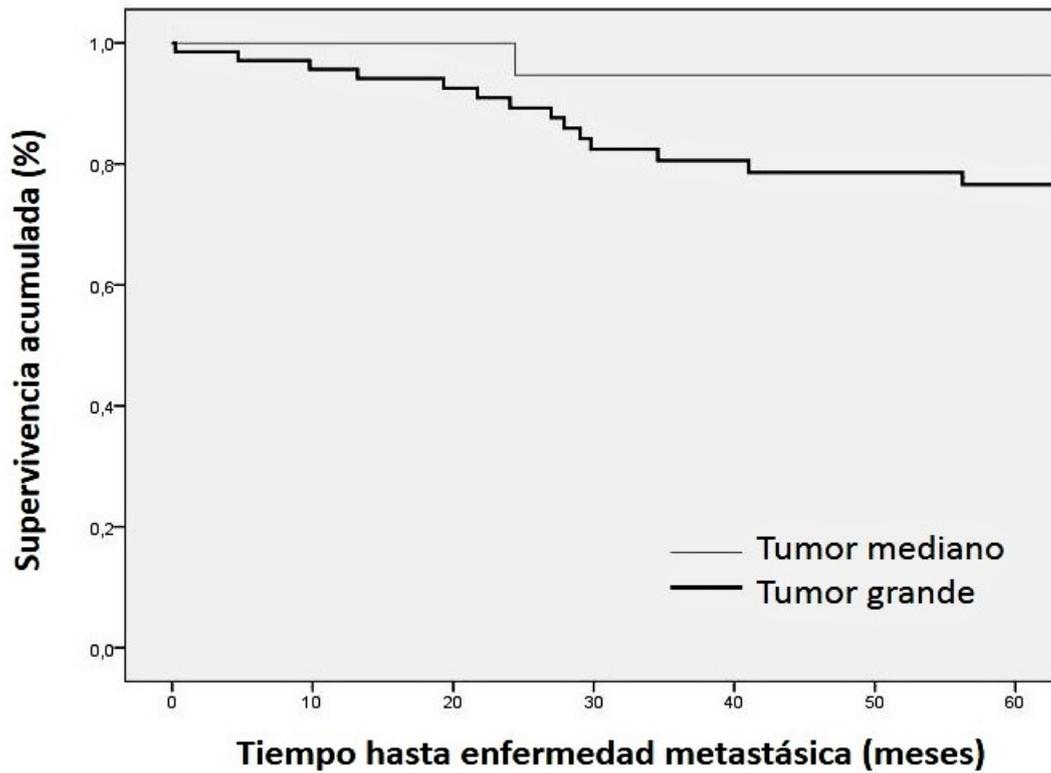


Figura 37. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes que no presentan enfermedad metastásica a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta el tamaño tumoral según el COMS: Tumor mediano vs. Tumor grande (P=0.115, log-rank test).

6.6 SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESPECÍFICA

Durante la fase de seguimiento fallecieron 10 pacientes, 8 en el grupo de BQT I¹²⁵ y 2 en el grupo de RTECSH (11.4% vs. 10.5%, $P \geq .999$) (tabla 9). En el grupo de BQT I¹²⁵ y RTECSH fallecieron 7 y 2 pacientes respectivamente como consecuencia de la enfermedad metastásica relacionada con el melanoma de coroides (10% vs. 10.5%; $P \geq .999$) (tabla 9). La estimación de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia global a los 5 años posteriores al tratamiento fue del 95.1% en el grupo de BQT I¹²⁵ y del 83% en el grupo de RTECSH ($P=0.363$, log-rank test) (figura 38). La estimación de la supervivencia específica a los 5 años fue del 95.1% y del 84% en el grupo de BQT I¹²⁵ y de RTECSH, respectivamente ($P= 0.374$, log-rank test) (figura 39). La regresión de Cox no mostró que el tratamiento tuviera influencia en la supervivencia ($HR=0.931$, IC 95% 0.104-8.340, $P=0.931$). Otras variables analizadas (edad, sexo, tamaño tumoral según COMS y TNM, DNO, DF, GT, RMB, afectación del cuerpo ciliar, del iris, del ángulo iridocorneal, recurrencia tumoral local) no mostraron impacto en la supervivencia global o específica. Se han empleado las tablas de vida para representar los pacientes en riesgo de fallecer, la proporción acumulada de supervivencia global (tabla 13) y específica (tabla 14) por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada para BQT I¹²⁵ y RTECSH.

Hemos empleado las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia global y específica a los 5 años posteriores al tratamiento, utilizando en este caso la clasificación TNM y el COMS. En la categoría T del TNM, los estimados mostraron que los tumores T2, T3 y T4 presentaron una supervivencia global del 100%, 92.4% y 85.7% respectivamente ($P=0.715$, log-rank test) (figura 40). En

la clasificación del COMS no se observaron, al igual que en el TNM, diferencias significativas, mostrando unos estimados del 100% y 90.7% para tumores medianos y grandes respectivamente a los 5 años tras el tratamiento ($P=0.65$, log-rank test) (figura 41). Al considerar la muerte relacionada con la enfermedad, los estimados mostraron una supervivencia específica del 100%, 92.6% y 85.7% para los tumores T2, T3 y T4 respectivamente ($P=0.769$, log-rank test) (figura 42). La supervivencia específica teniendo en cuenta la clasificación del COMS fue del 100% para los tumores medianos y del 90.9% para los grandes ($P=0.082$, log-rank test) (figura 43).

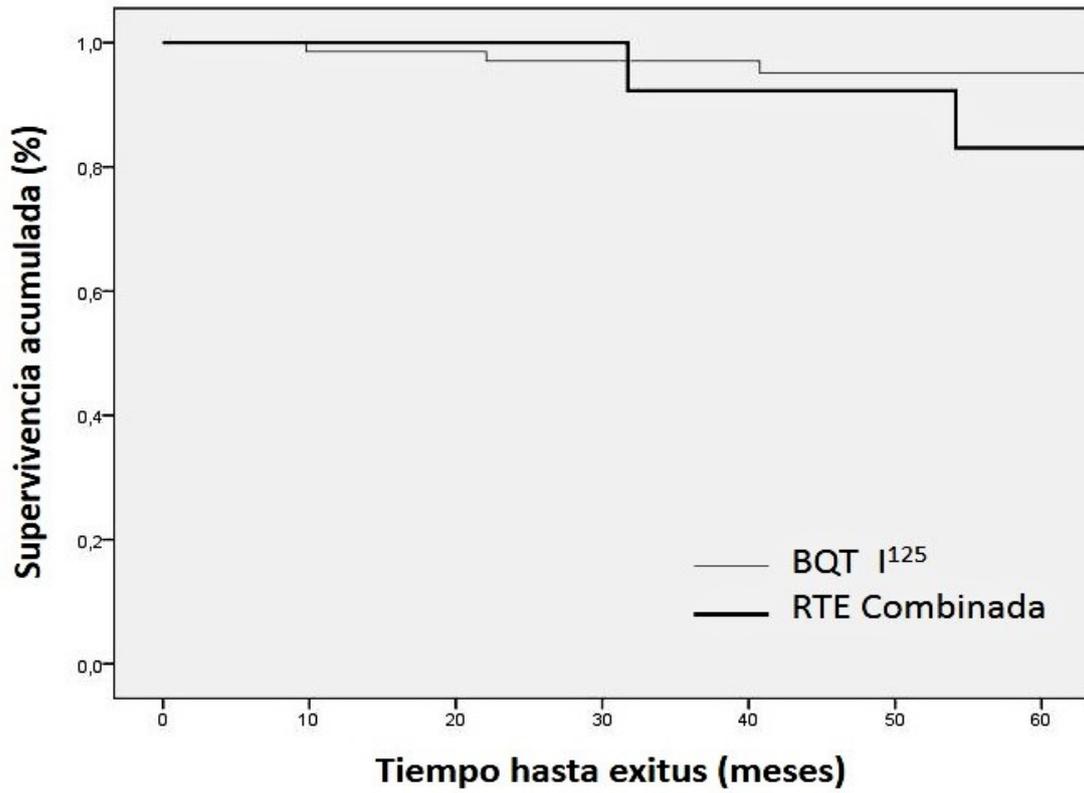


Figura 38. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia global a los 5 años posteriores al tratamiento: RTECSH vs. BQT I¹²⁵ (P=0.363, log-rank test).

Tabla 13. Tabla de vida de supervivencia global que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de supervivencia acumulada por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada. BQT I¹²⁵ vs. RTECSH.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	69	0.99	0.01
10	66	0.99	0.01
20	62	0.97	0.02
30	54	0.97	0.02
40	49	0.95	0.03
50	44	0.95	0.03
60	23	0.75	0.08
RTECSH			
0	18	1.00	0.00
10	17	1.00	0.00
20	15	1.00	0.00
30	13	0.93	0.07
40	11	0.93	0.07
50	10	0.83	0.11
60	4	0.83	0.11

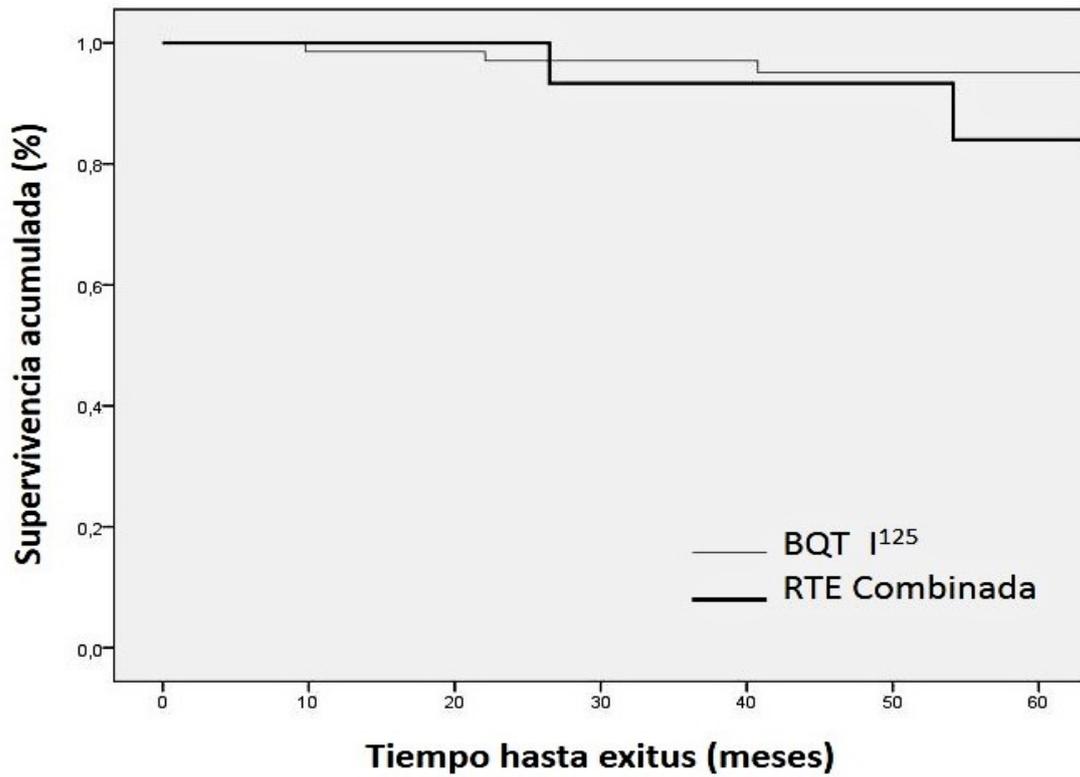


Figura 39. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia específica a los 5 años posteriores al tratamiento: RTECSH vs. BQT I¹²⁵ (P=0.374, log-rank test).

Tabla 14. Tabla de vida de supervivencia específica que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de supervivencia acumulada por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada. BQT I¹²⁵ vs. RTECSH.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	69	0.99	0.01
10	66	0.99	0.01
20	62	0.97	0.02
30	54	0.97	0.02
40	49	0.95	0.03
50	44	0.95	0.03
60	23	0.78	0.08
RTECSH			
0	18	1.00	0.00
10	17	1.00	0.00
20	15	0.93	0.06
30	12	0.93	0.06
40	11	0.93	0.06
50	10	0.84	0.11
60	4	0.84	0.11

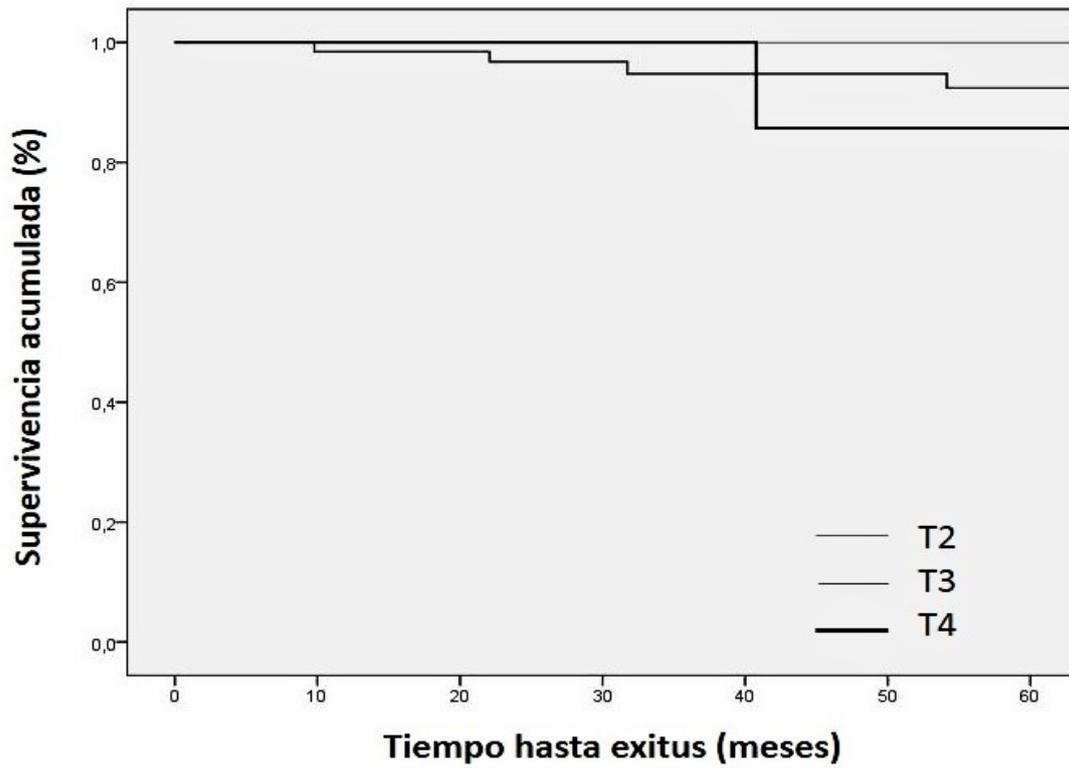


Figura 40. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia global a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la categoría T del sistema TNM: T2, T3 y T4 (P=0.715, log-rank test).

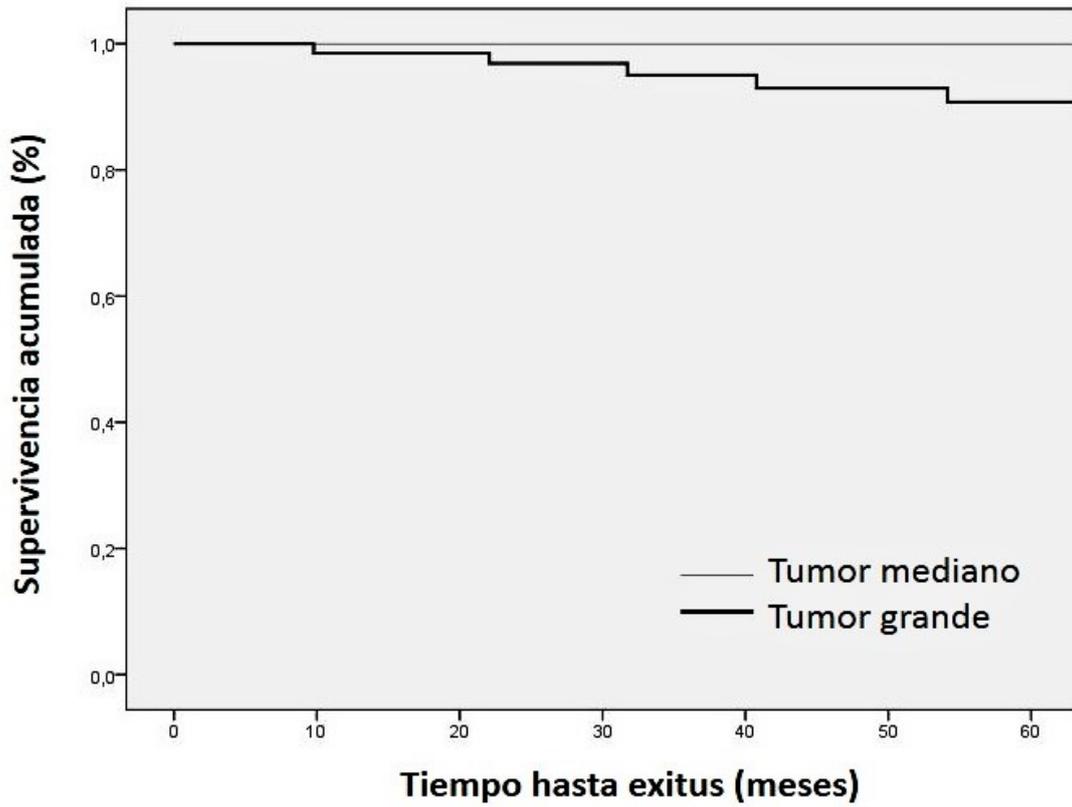


Figura 41. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia global a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación del tamaño tumoral según el COMS: Tumor mediano vs. Tumor grande ($P=0.65$, log-rank test).

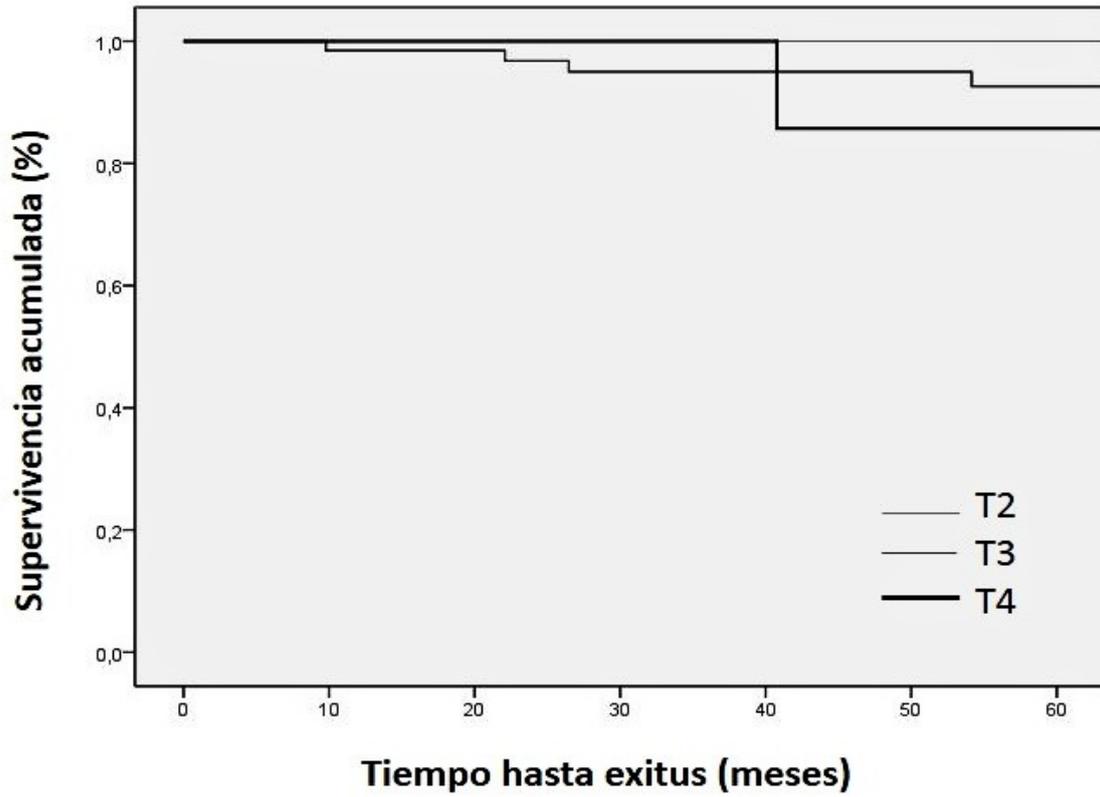


Figura 42. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia específica a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la categoría T del sistema TNM: T2, T3 y T4 (P=0.769, log-rank test).

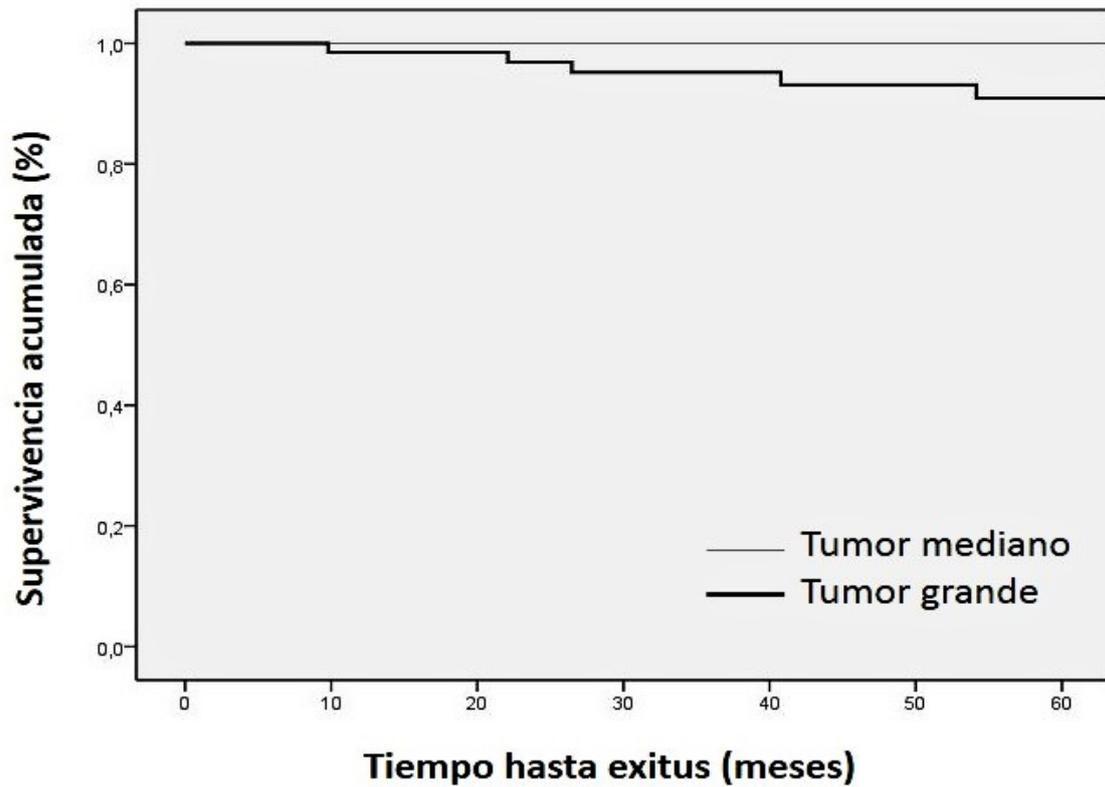


Figura 43. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia específica a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación del tamaño tumoral según el COMS: Tumor mediano vs. Tumor grande ($P=0.082$, log-rank test).

6.7 ENUCLEACIÓN SECUNDARIA

Un total de 14 pacientes fueron enucleados a lo largo de seguimiento, 10 (14.3%) en el grupo de BQT I¹²⁵ y 4 (21.1%) en el grupo de RTECSH (P=0.487) (tabla 9). En los tratados con BQT I¹²⁵, 7 pacientes fueron enucleados por recurrencia local y 3 por glaucoma neovascular. La recurrencia local y el edema corneal (descompensación corneal por aceite de silicona), 2 pacientes en cada caso, motivaron la enucleación en los tratados con RTECSH (tabla 9). Es importante resaltar que los 2 casos enucleados por recurrencia tumoral local en el grupo de RTECSH no recibieron BQT I¹²⁵ adyuvante al mes de la cirugía.

De acuerdo con las estimaciones de Kaplan-Meier, la probabilidad de preservar el ojo afectado a los 5 años posteriores al tratamiento fue del 88.8% en el grupo de BQT I¹²⁵ y del 70.9% en el grupo de RTECSH (P=0.136, log-rank test) (figura 44). El análisis multivariante mostró que la afectación del cuerpo ciliar (HR=8.3, IC 95% 1.1-59.4, P=0.035), la afectación del ángulo iridocorneal (HR=56.4, IC 95% 12.8-115.4, P=0.015) y la presencia de recurrencia tumoral local (HR=45.6, IC 95% 9.7-215, P<0.01) incrementan de manera significativa el riesgo de enucleación secundaria. Se han empleado las tablas de vida para representar el número de individuos expuestos a enucleación secundaria, la proporción acumulada (supervivencia acumulada) que preserva el globo ocular por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada (tabla 15).

Se obtuvieron las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de preservar el ojo afecto a los 5 años posteriores al tratamiento, utilizando en este caso como elemento de comparación el tamaño tumoral según la clasificación TNM y del COMS. En la categoría T del TNM, los estimados mostraron que los

tumores T2, T3 y T4 presentaron una probabilidad preservar el globo ocular del 92.3%, 87.2% y 58% respectivamente ($P=0.108$, log-rank test) (figura 45). En la clasificación del COMS no se observaron diferencias significativas, la probabilidad estimada a los 5 años fue del 94.7% para los para tumores medianos y del 82.5% para los tumores grandes ($P=0.734$, log-rank test) (figura 46). La influencia del tamaño tumoral en la probabilidad de preservar el globo ocular se comporta de manera similar a las variables analizadas previamente. A mayor tamaño tumoral, la probabilidad de preservar el globo ocular disminuyó.

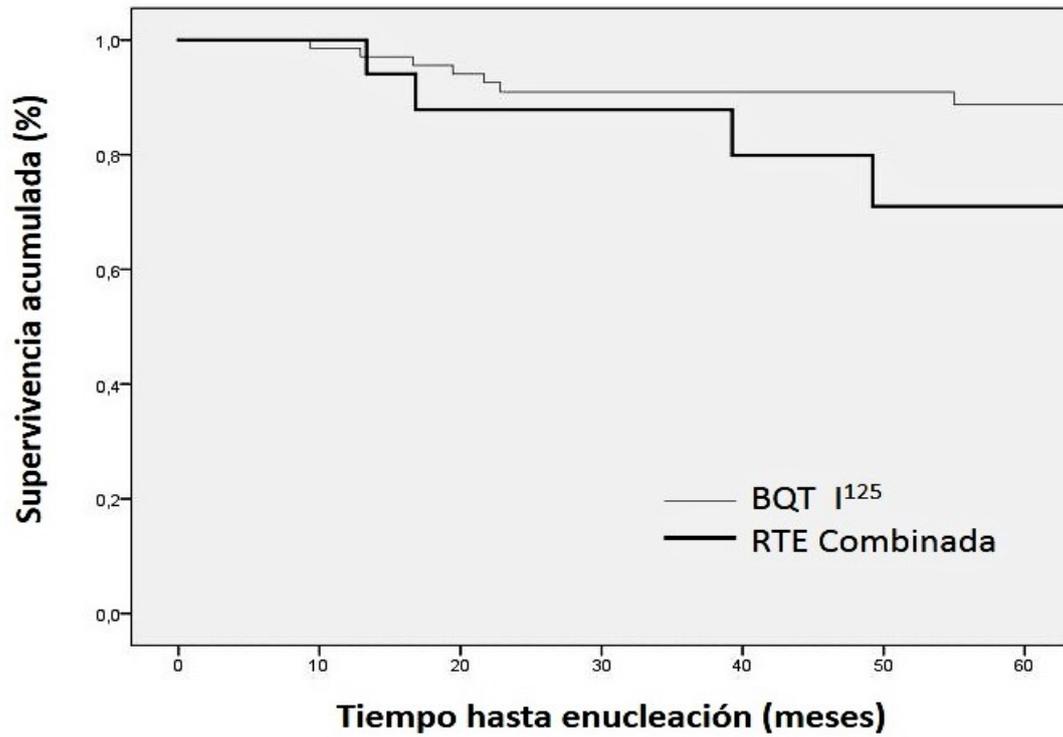


Figura 44. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la proporción de pacientes con preservación del globo ocular a los 5 años posteriores al tratamiento: RTECSH vs. BQT I¹²⁵ (P=0.136, log-rank test).

Tabla 15. Tabla de vida referida a la enucleación secundaria que muestra el número de individuos expuestos a enucleación, la proporción acumulada que conserva el globo ocular (supervivencia acumulada) por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada. BQT I¹²⁵ vs. RTECSH.

Intervalo de tiempo (meses)	de	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵				
0		69	0.99	0.01
10		66	0.94	0.03
20		59	0.91	0.04
30		50	0.91	0.04
40		45	0.91	0.04
50		42	0.89	0.04
60		21	0.76	0.08
RTECSH				
0		18	1.00	0.00
10		17	0.88	0.08
20		12	0.88	0.08
30		11	0.80	0.10
40		9	0.72	0.12
50		7	0.72	0.12
60		3	0.72	0.12

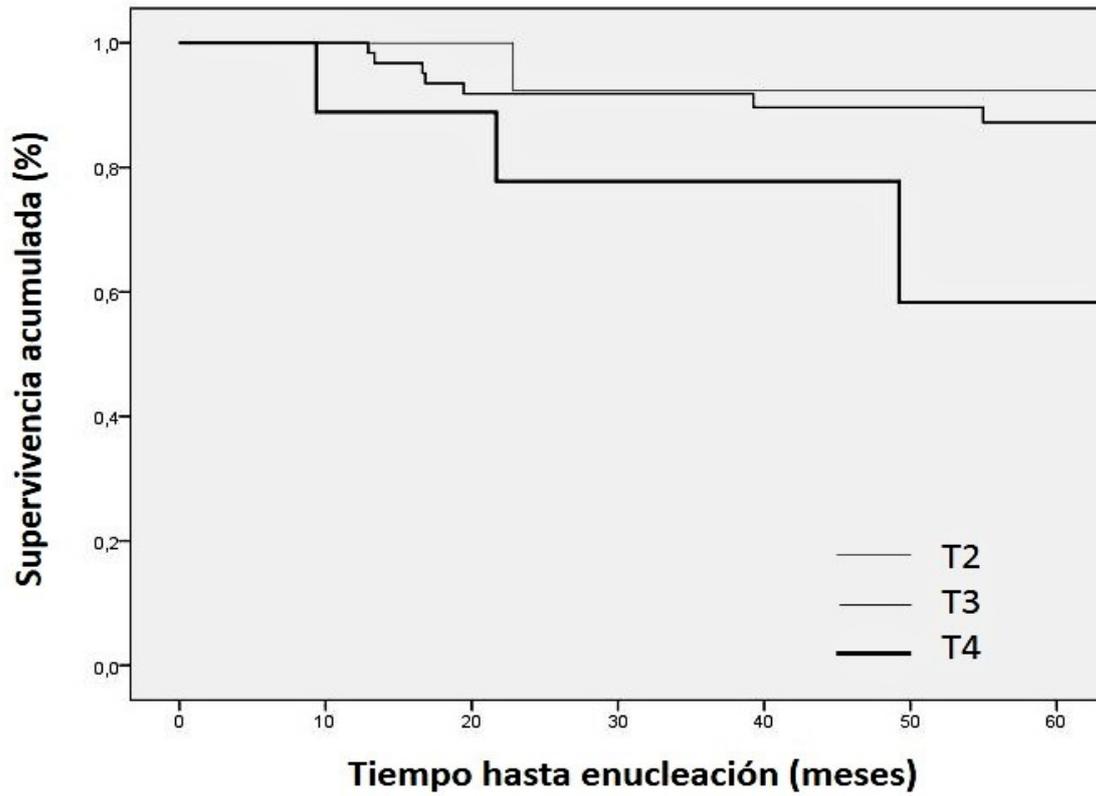


Figura 45. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de preservar el globo ocular a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la categoría T del sistema TNM: T2, T3 y T4 (P=0.108, log-rank test).

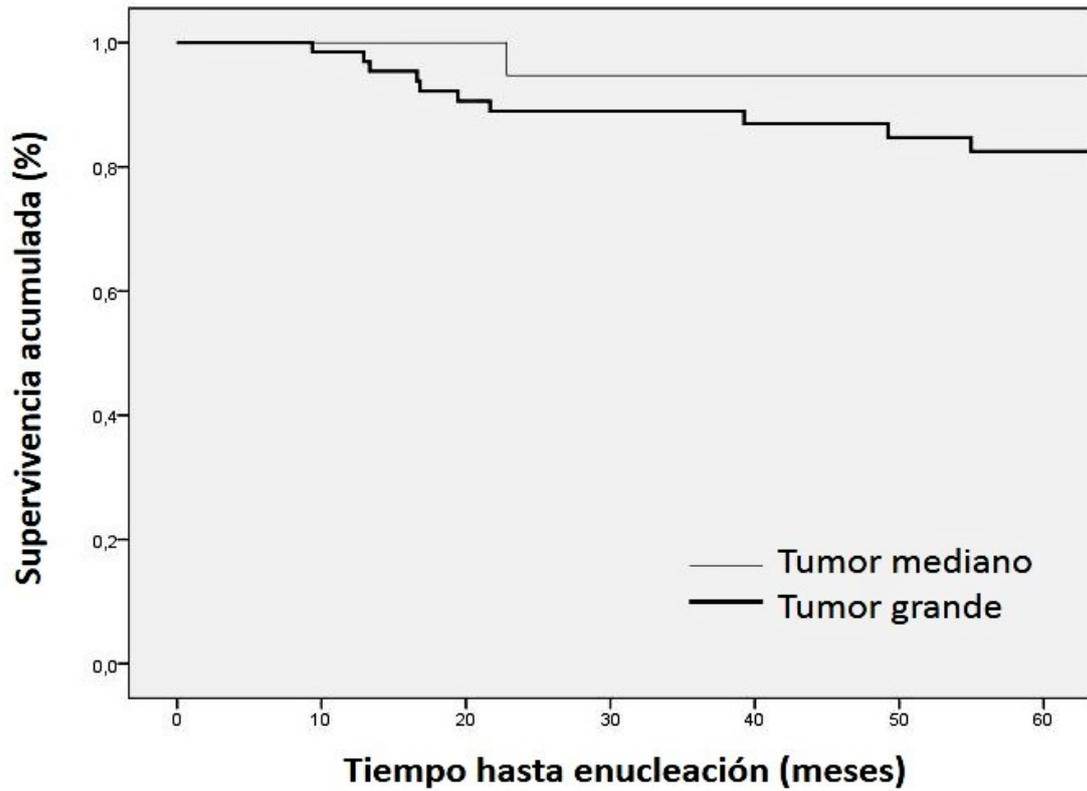


Figura 46. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de preservar el globo ocular a los 5 años posteriores al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación del tamaño tumoral según el COMS: Tumor mediano vs. Tumor grande (P=0.734, log-rank test).

6.8 COMPLICACIONES

De los pacientes tratados con BQT I¹²⁵, la retinopatía inducida por radiación se presentó en el 50% (35/70) de los casos. La mediana de tiempo para el desarrollo de esta complicación fue de 18.4 meses (rango, 5.28-48.1 meses). El glaucoma neovascular fue la segunda complicación más frecuente (28.6%), y su aparición se produjo en una media de 25.5 meses (rango, 11.9-53.2 meses) de realizado el tratamiento. La hemorragia vítrea, el edema macular y la catarata siguen en orden descendente de frecuencia con un 25.7%, 21.5% y 15.7% respectivamente. La necrosis escleral, la neuropatía óptica inducida por radiación, la membrana epirretiniana y la ptisis bulbi se presentaron en un 10% o menos (tabla 16).

En los pacientes tratados con RTECSH, 4 pacientes (21.1%) presentaron desprendimiento de retina regmatógeno (DRR) y 4 pacientes (21.1%) hipertensión ocular. Le siguió en orden de frecuencia la hemorragia submacular, 3 pacientes (15.8%). El tiempo de aparición de las complicaciones tras la RTECSH se muestra en la tabla 16. Algunas de las complicaciones en el grupo de RTECSH (DRR, hipertensión ocular, emulsificación intraocular de aceite de silicona) se produjeron en un tiempo inferior a 6 meses tras la intervención.

Mediante el empleo de las curvas de Kaplan-Meier, y teniendo en cuenta su frecuencia, hemos obtenido las probabilidades de desarrollar algunas de las complicaciones a los 5 años tras la BQT I¹²⁵. En el caso de la retinopatía inducida por radiación, la probabilidad estimada de desarrollar dicha complicación a los 5 años tras el procedimiento fue del 56.8% (figura 47). En cuanto al glaucoma neovascular, la hemorragia vítrea, el edema macular, la catarata y la necrosis escleral, la probabilidad de desarrollo de las mismas fue del 28.4%, 27.4%,

22.3%, 16.6% y 9.9% respectivamente a los 5 años posteriores al tratamiento (figuras 48-52). Se han empleado, igualmente, las tablas de vida para representar el número de individuos expuestos a las complicaciones más frecuentes (retinopatía inducida por radiación, glaucoma neovascular, hemorragia vítrea, edema macular, cataratas, necrosis escleral) la proporción acumulada (supervivencia acumulada) de no desarrollar la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada. Cada gráfico de Kaplan-Meier se encuentra asociado a una tabla de vida (tablas 17-22).

Tabla 16. Frecuencia y tiempo de desarrollo de las complicaciones de ambos procedimientos.

Complicaciones BQT I¹²⁵	n=70 (%)	Tiempo de desarrollo (Media o Mediana)	DS (rango) o RIC (rango)
Retinopatía inducida por radiación ^a	35 (50.0)	18.4	11.7 (5.28-48.1)
Glaucoma neovascular ^b	20 (28.6)	25.5	29.0 (11.9-53.2)
Hemorragia vítrea ^a	18 (25.7)	27.5	19.1 (7.7-93.6)
Edema macular ^b	15 (21.5)	19.1	13.0 (6.2-46.3)
Catarata inducida por radiación ^b	11 (15.7)	10.6	5.6 (3.6-20.7)
Desprendimiento de retina exudativo recurrente ^a	9 (12.9)	18.9	23.5 (3.2-29.4)
Necrosis escleral ^b	7 (10.0)	32.2	21.5 (11.3-69.9)
Neuropatía óptica inducida por radiación ^c	2 (2.9)	33.0	30.7-35.2
Membrana epirretiniana ^c	2 (2.9)	26.2	23.5-28.9
Ptisis bulbi ^c	2 (2.9)	73.4	31.7-115.2
Complicaciones RTECSH	n=19 (%)		
Desprendimiento de retina regmatógeno ^b	4 (21.1)	3.6	4.2 (0.23-9.7)
Hipertensión ocular ^b	4 (21.1)	1.2	1.8 (0.06-2.6)
Hemorragia submacular ^d	3 (15.8)	-	-
Edema corneal ^c	2 (10.5)	12.4	10.6-14.2
Membrana epirretiniana ^c	2 (10.5)	14.5	12.6-16.5
Glaucoma secundario ^c	2 (10.5)	19.8	17.8-21.9
Emulsificación intraocular de aceite de silicona (cámara anterior) ^c	2 (10.5)	4.0	2.9-5.2

DS=Desviación estándar

^aMediana, RIC (rango).

^bMedia, DS (rango).

^cMedia (rango). Se trata del glaucoma secundario a aceite de silicona.

^dComplicación perioperatoria.

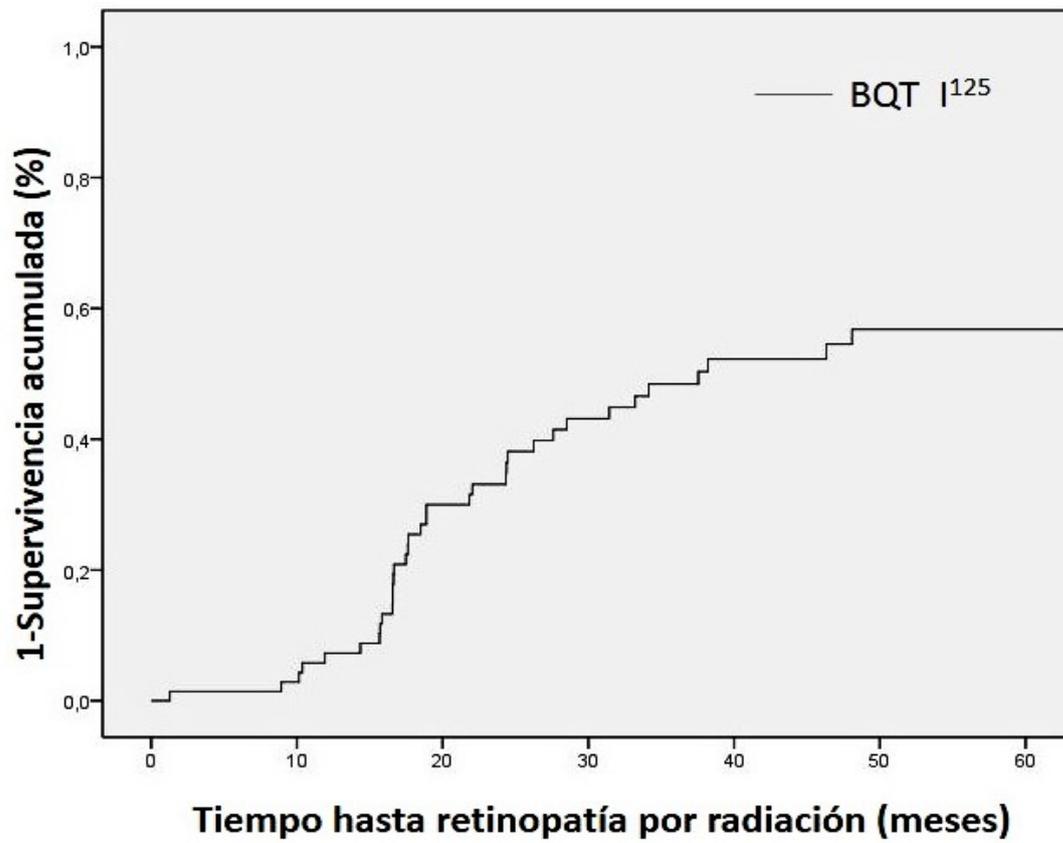


Figura 47. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar retinopatía inducida por radiación a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵.

Tabla 17. Tabla de vida correspondiente a la retinopatía inducida por BQT I¹²⁵ que muestra el número de individuos expuestos a la reacción adversa, el porcentaje de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
0	69	0.97	0.02
10	64	0.70	0.06
20	43	0.57	0.06
30	31	0.48	0.06
40	22	0.44	0.07
50	18	0.44	0.07
60	9	0.44	0.07

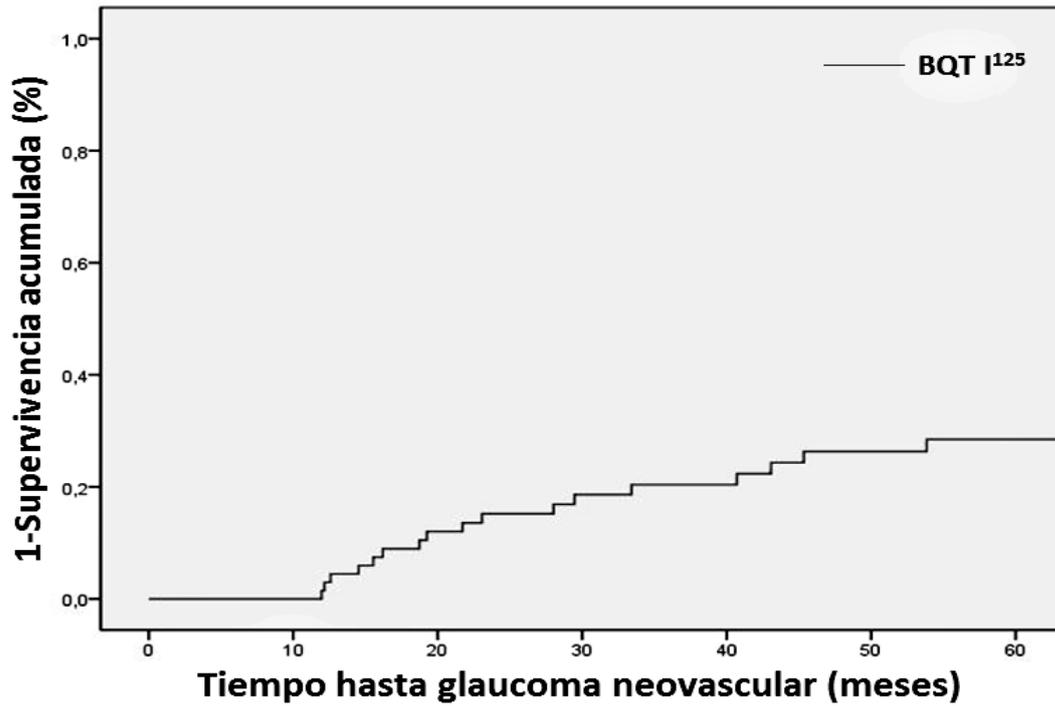


Figura 48. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar glaucoma neovascular a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵.

Tabla 18. Tabla de vida correspondiente al glaucoma neovascular por BQT I¹²⁵ que muestra el número de individuos expuestos a la complicación, el por ciento de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
0	70	1.00	0.00
10	68	0.88	0.04
20	57	0.81	0.05
30	47	0.80	0.05
40	41	0.74	0.06
50	36	0.72	0.06
60	32	0.59	0.08

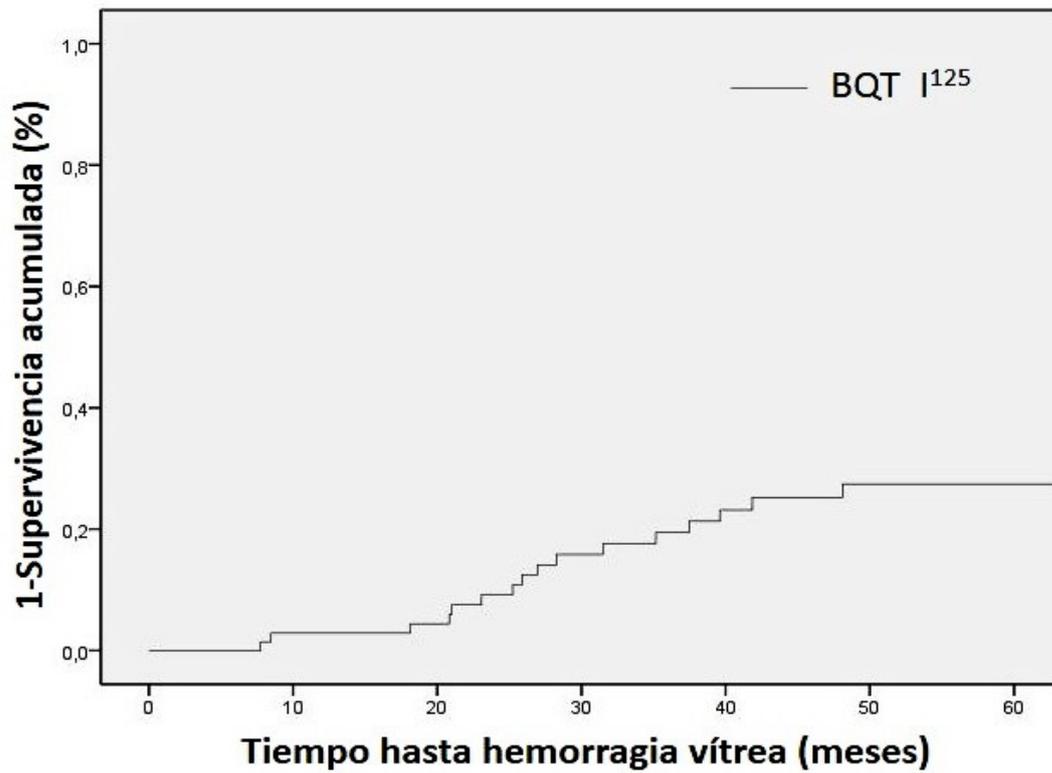


Figura 49. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar hemorragia vítrea a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵.

Tabla 19. Tabla de vida correspondiente a la complicación “hemorragia vítrea” en pacientes tratados con BQT I¹²⁵ que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de casos que no desarrolla la complicación (supervivencia acumulada) por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
0	69	0.97	0.02
10	64	0.96	0.02
20	58	0.84	0.05
30	46	0.77	0.05
40	37	0.73	0.06
50	32	0.73	0.06
60	17	0.64	0.08

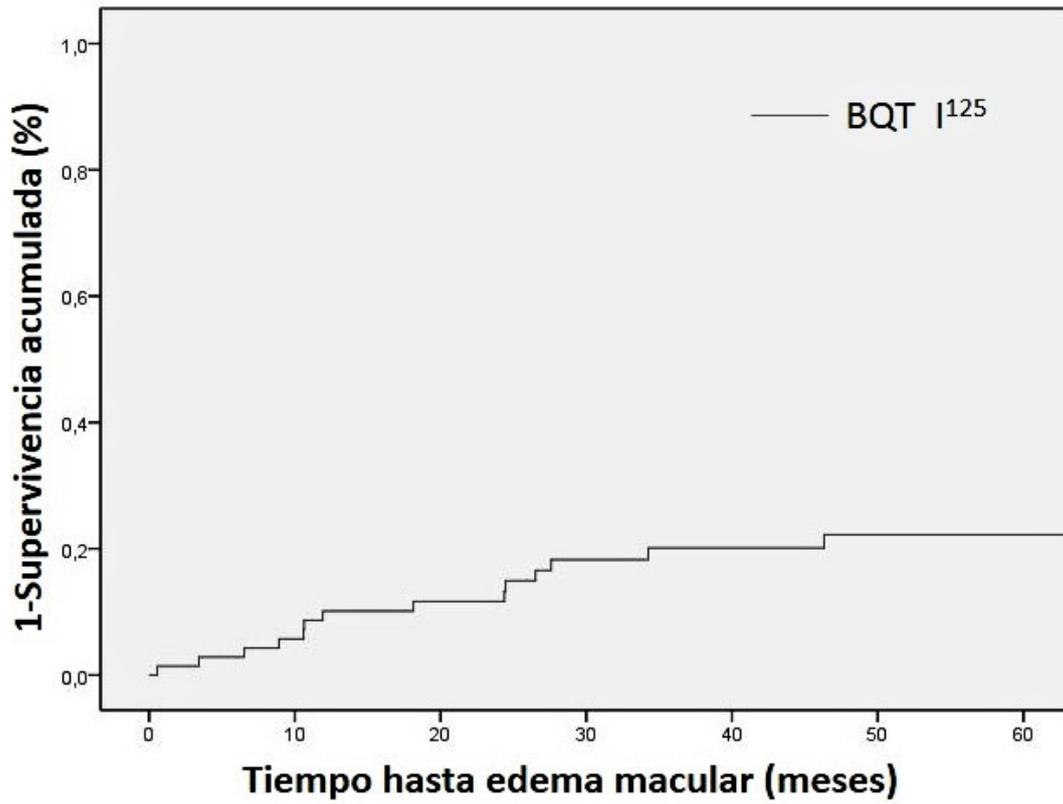


Figura 49. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar edema macular a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT 1²⁵.

Tabla 20. Tabla de vida correspondiente a la complicación “edema macular” en pacientes tratados con BQT I¹²⁵ que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
0	69	0.94	0.03
10	62	0.88	0.04
20	54	0.82	0.05
30	45	0.80	0.05
40	40	0.78	0.05
50	35	0.78	0.05
60	17	0.73	0.07

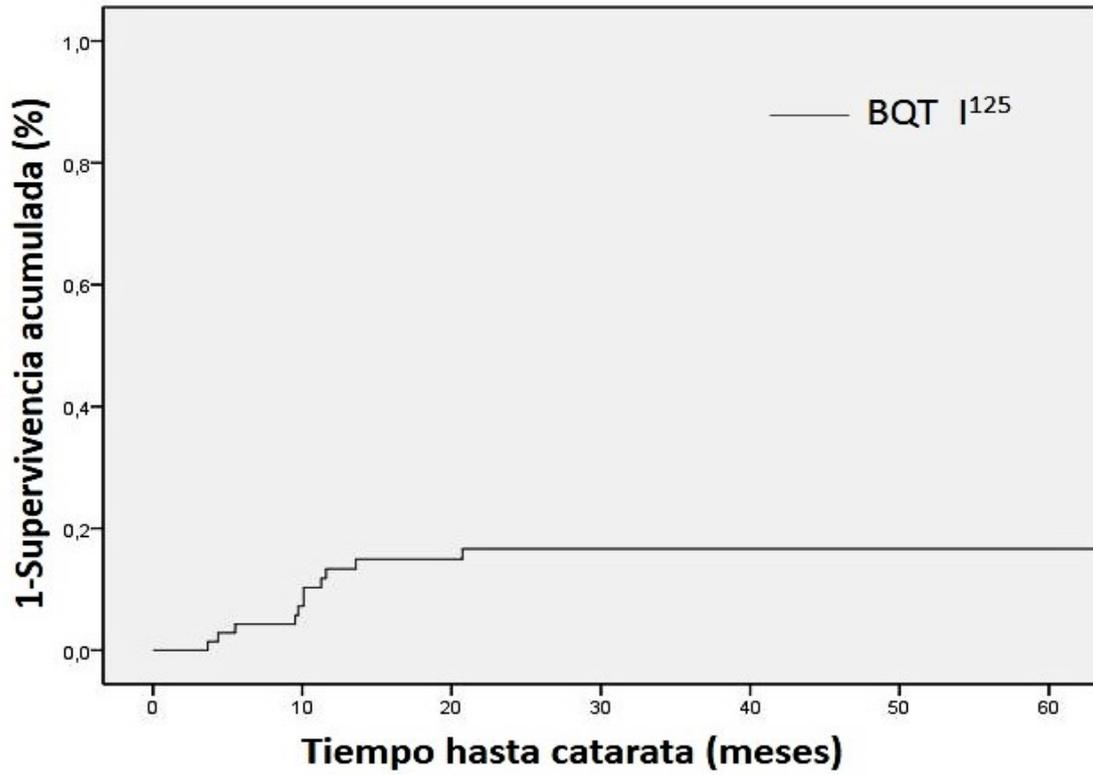


Figura 51. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar cataratas a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵.

Tabla 20. Tabla de vida correspondiente a la complicación “cataratas” en pacientes tratados con BQT I¹²⁵ que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalos de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
0	68	0.93	0.03
10	58	0.85	0.04
20	46	0.83	0.05
30	38	0.83	0.05
40	32	0.83	0.05
50	28	0.83	0.05
60	13	0.83	0.05

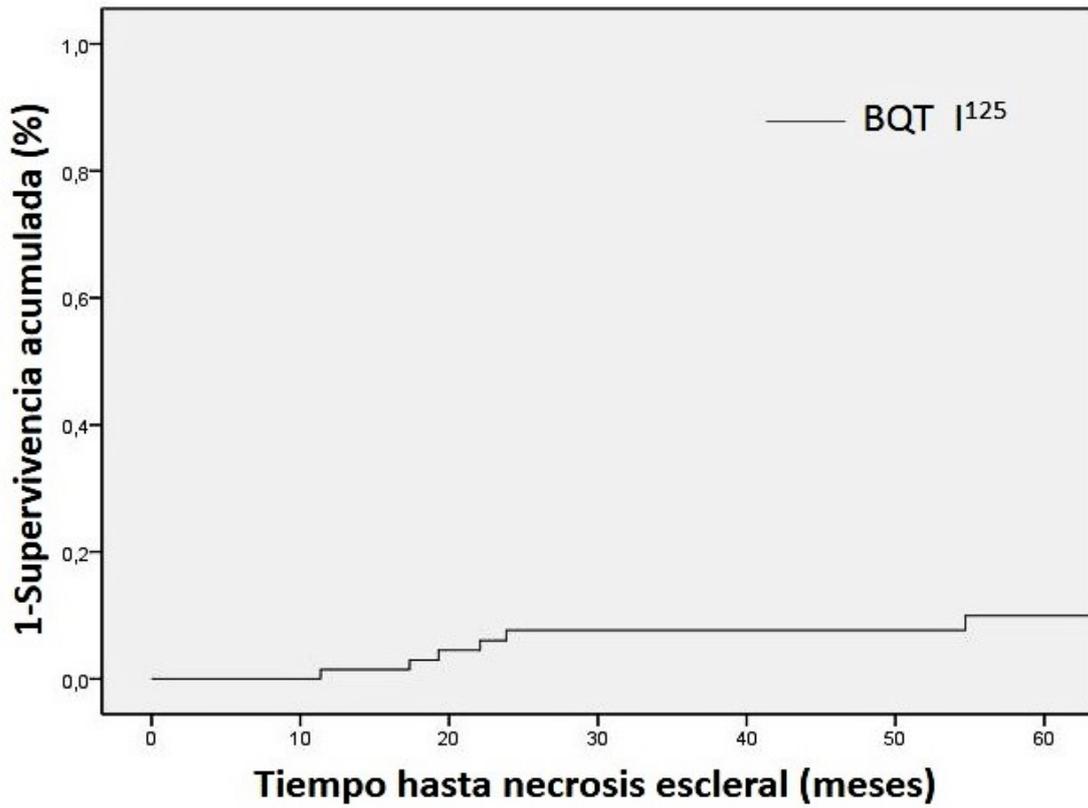


Figura 52. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar necrosis escleral a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵.

Tabla 22. Tabla de vida correspondiente a la complicación “necrosis escleral” en pacientes tratados con BQT I¹²⁵ que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
0	69	1.00	0.00
10	67	0.96	0.03
20	59	0.92	0.03
30	51	0.92	0.03
40	45	0.92	0.03
50	41	0.90	0.04
60	19	0.85	0.06

Comparando la BQT I¹²⁵ con la RTECSH, según los estimados de Kaplan-Meier, la probabilidad de desarrollar complicaciones como el desprendimiento de retina (aunque de diferentes tipos) y el glaucoma secundario (aunque de diferentes tipos) no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. A los 5 años de seguimiento, la probabilidad de presentar un desprendimiento de retina fue de un 14% en el grupo de BQT I¹²⁵ (DRE recurrente) y un 22.5% en el grupo de RTECSH (DDR) (P=0.205, log-rank test) (figura 53). Finalmente, la diferencia de probabilidades en desarrollar un glaucoma secundario (neovascular en el grupo de BQT I¹²⁵ y por aceite de silicona en el grupo de RTECSH) a los 5 años del diagnóstico fue de un 28.4% en el grupo de BQT I¹²⁵ y un 13.5% en el grupo de RTECSH (P=0.268, log-rank test) (figura 54). Se han empleado las tablas de vida (tablas 23 y 24) para representar el número de individuos expuestos a las complicaciones referidas, la proporción acumulada (supervivencia acumulada) de no desarrollar la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada.

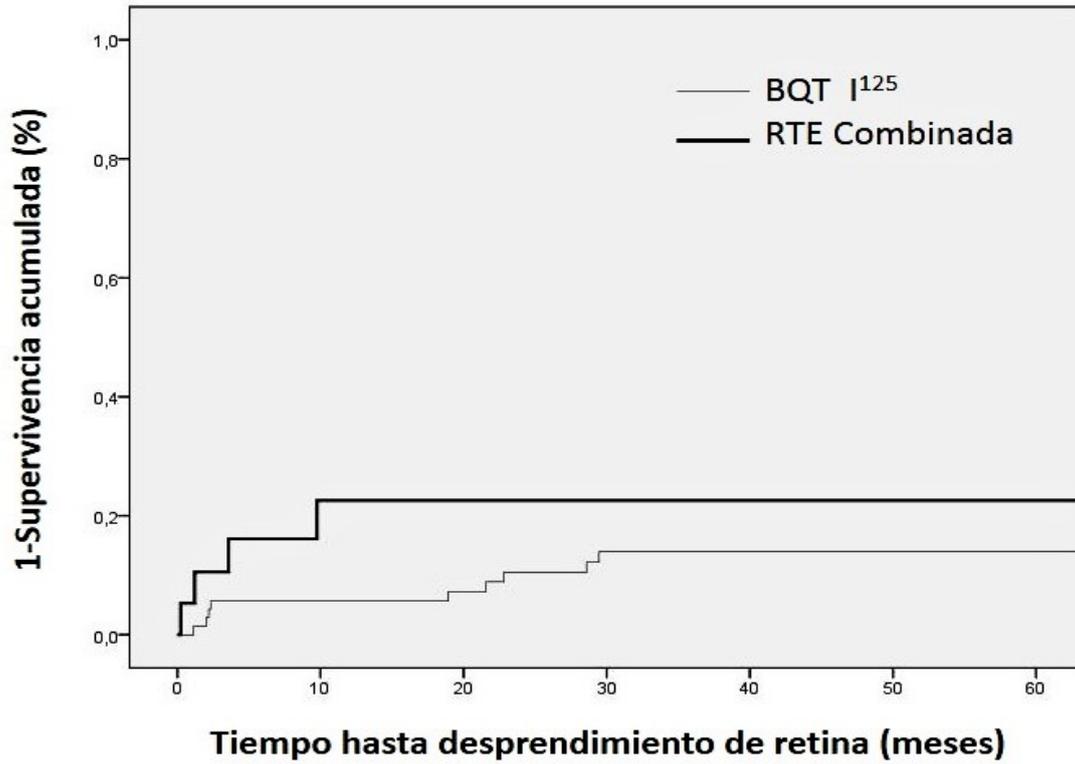


Figura 53. Curvas de Kaplan-Meier que muestran el riesgo de desarrollar desprendimiento de retina a los 5 años posteriores al tratamiento: BQT I¹²⁵ vs. RTECSH (P=0.205, log-rank test).

Tabla 23. Tabla de vida correspondiente a la complicación “desprendimiento de retina” en pacientes tratados con BQT I¹²⁵ y con RTECSH que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	69	0.94	0.03
10	62	0.93	0.03
20	56	0.86	0.04
30	46	0.86	0.04
40	40	0.86	0.04
50	36	0.86	0.04
60	17	0.86	0.04
RTECSH			
0	17	0.77	0.10
10	11	0.77	0.10
20	9	0.77	0.10
30	8	0.77	0.10
40	8	0.77	0.10
50	7	0.77	0.10
60	3	0.77	0.10

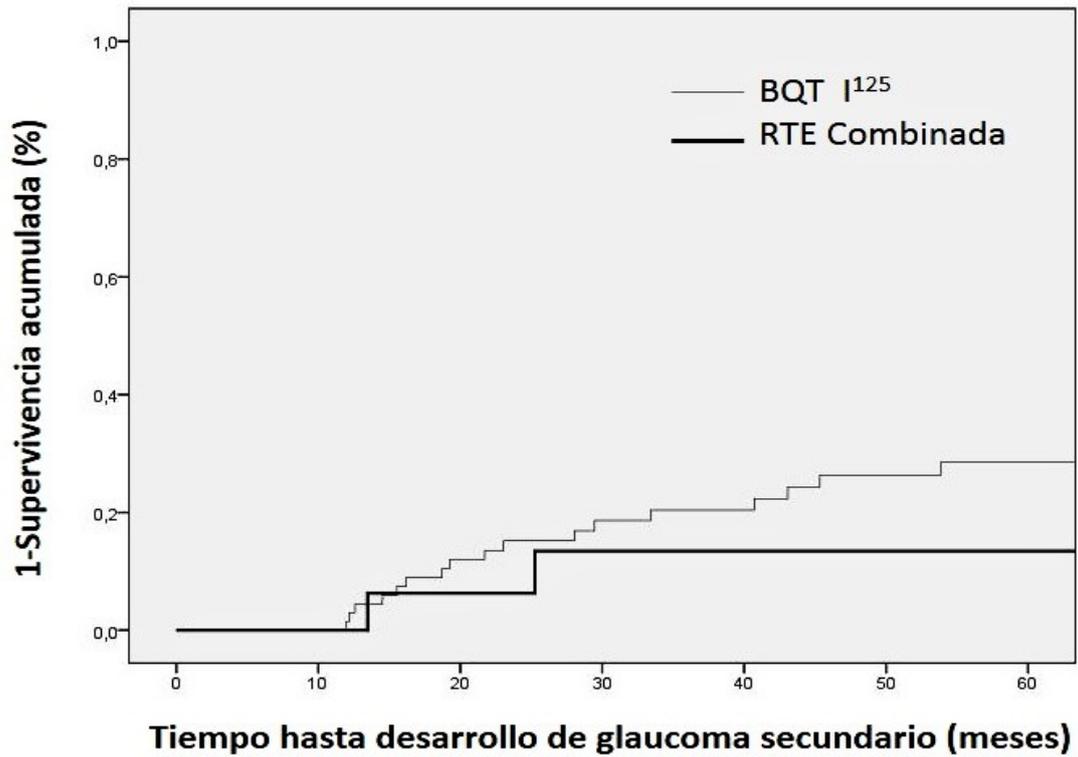


Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier que muestran el riesgo de desarrollar glaucoma secundario a los 5 años posteriores al tratamiento: BQT I¹²⁵ vs. RTECSH (P=0.268, log-rank test).

Tabla 24. Tabla de vida correspondiente a la complicación “glaucoma secundario” en pacientes tratados con BQT I¹²⁵ y con RTECSH que muestra el número de individuos expuestos, el por ciento de casos (supervivencia acumulada) que no desarrolla la complicación por intervalos de tiempo (cada 10 meses hasta 60 meses) y el error típico de la supervivencia acumulada.

Intervalo de tiempo (meses)	Individuos expuestos	% Supervivencia	Error típico
BQT I¹²⁵			
0	69	1.00	0.00
10	66	0.88	0.04
20	54	0.81	0.05
30	44	0.80	0.05
40	40	0.74	0.06
50	34	0.72	0.06
60	17	0.59	0.08
RTECSH			
0	18	1.00	0.00
10	16	0.94	0.06
20	13	0.87	0.09
30	11	0.87	0.09
40	10	0.87	0.09
50	9	0.87	0.09
60	4	0.87	0.09

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Desde la aparición de los procedimientos conservadores en el tratamiento del melanoma uveal, el manejo óptimo sigue siendo controvertido. La RTECSH fue descrita por primera vez en 1966 por Stallard¹⁵² y Müller¹⁵³. Como se ha descrito, este procedimiento, desarrollado posteriormente a principios de los años 70 por Wallace Foulds,^{90,154} se realiza de manera convencional bajo hipotensión inducida. Una de las novedades que ha incorporado esta modalidad de tratamiento es la BQT adyuvante con Ru¹⁰⁶ o I¹²⁵. La RTE convencional, realizada en pocos centros en el mundo, ha demostrado ser una opción terapéutica razonable para pacientes con melanomas de coroides o ciliocoroideos grandes que desean preservar el globo ocular, y en los que la radioterapia superaría la relación riesgo/beneficio por incremento notable de las complicaciones en el segmento anterior y posterior.^{90, 109-111}

La técnica estándar de RTE se realiza con hipotensión inducida bajo control del anestesista.^{90,109-111} La disminución de la tensión arterial sistólica hasta aproximadamente 40-60 mmHg durante la coroidectomía (un paso de la intervención), es teóricamente necesaria para minimizar el grado de hemorragia. La RTECSH evaluada en nuestro estudio fue una técnica combinada que incluyó la extracción del cristalino con implante de lente intraocular, la resección del tumor vía *ab externo*, y finalmente la vitrectomía *pars plana*. En todos los casos, la cirugía fue realizada siguiendo esta secuencia de pasos y sin hipotensión inducida asociada. La extracción del cristalino con implante de lente intraocular elimina cualquier grado de catarata presente en el momento del diagnóstico; además, la extracción del cristalino –aún en ausencia de catarata- permite realizar un abordaje extenso de toda la periferia retiniana sin riesgo ocasionar

daño a este. La vitrectomía *pars plana*, por otra parte, nos permite realizar una evaluación precisa de la persistencia de un tumor residual o de cualquier hemorragia/daño en la retina inducida por la cirugía. Esta intervención podría estar indicada en pacientes con patologías sistémicas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión descontrolada, enfermedad renal) en las que una hipotensión marcada estaría contraindicada.

En el presente trabajo de investigación nos hemos planteado varias hipótesis para evaluar la RTECSH y la BQT I¹²⁵ en el tratamiento primario del melanoma de coroides. Los grupos de tratamiento evaluados presentaron características basales muy similares en los siguientes parámetros: edad, sexo, ojo afectado, BTH, BTV, DTM, DF y DNO, tamaño tumoral según el COMS y según la categoría "T" del sistema TNM, afectación del cuerpo ciliar, afectación del iris, afectación del ángulo iridocorneal, presencia de DRE, RMB y el tiempo de seguimiento. Las diferencias fueron observadas en la AVMC Snellen decimal y equivalente LogMAR inicial (peor en la RTECSH), y en el GT (mayor en la RTECSH). Las similitudes entre los dos grupos han hecho posible que ambos brazos de tratamiento sean comparables en todas las variables evaluadas.

Antes de continuar con la discusión, creemos importante realizar un breve comentario sobre las tablas de vida que hemos plasmado en los resultados. El método actuarial o método de la tabla de vida consiste en agrupar el tiempo de participación de cada sujeto en intervalos predeterminados y al igual que en el método de Kaplan-Meyer, calcular las probabilidades de supervivencia. Hay ventajas e inconvenientes en usar este método. El principal inconveniente es que da estimaciones poco precisas cuando el número de sujetos es pequeño (como sucede en uno de los brazos de tratamiento). Aún así, hemos preferido

acompañar la mayoría de las curvas de Kaplan-Meier con la tabla de vida correspondiente para obtener una estimación de la supervivencia (o evento) en periodos de tiempo cortos. El método actuarial implica dos premisas en los datos: la primera es que todos los abandonos durante un intervalo dado ocurren aleatoriamente durante dicho intervalo. Esta premisa es de escasa importancia cuando se analizan intervalos de tiempo cortos; sin embargo, puede haber un sesgo importante cuando los intervalos son grandes, si hay numerosos abandonos o si los abandonos no ocurren a mitad del intervalo. La segunda premisa es que aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los períodos previos, la probabilidad de la misma en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos. De esta forma, en el método actuarial se divide el tiempo en intervalos y se calcula la supervivencia en cada intervalo.¹⁵⁵

En nuestro estudio, la AVMC al final del seguimiento fue significativamente mejor en el grupo de RTECSH respecto al grupo de BQT I¹²⁵, aunque en un inicio los pacientes tratados con RTECSH partieron con peor AV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a supervivencia global y específica, recurrencia tumoral local, enfermedad metastásica y enucleación secundaria a los 5 años posteriores al tratamiento. Se presentaron un mayor número de complicaciones en el grupo de BQT I¹²⁵.

Según nuestros resultados, la AVMC (evaluado por escala de Snellen decimal y equivalente LogMAR) fue peor en el grupo de RTECSH en el momento del diagnóstico; mediana de 0.1 en la RTECSH vs. 0.4 en el grupo de BQT I¹²⁵ (escala de Snellen), y mediana de 1.0 en la RTECSH vs. 0.4 en el grupo de BQT I¹²⁵ (escala LogMAR). Al final del periodo de seguimiento, la mediana de la AVMC

en el grupo de RTECSH fue mejor respecto al grupo de BQT I¹²⁵ (0.1 vs. 0.001 en la escala de Snellen; 1.0 vs. 3.0 en la escala LogMAR). La proporción de pacientes al final del tratamiento con una AVMC \geq 0.1 fue superior en el grupo de RTECSH (53.3% vs. 28.3%, P=0.066). Los estimados de Kaplan-Meier no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos en mantener una AVMC \geq 0.1 a los 5 años del tratamiento. El análisis multivariante evidenció que el tratamiento con RTECSH, como variable independiente, tuvo una influencia estadísticamente significativa en mantener una AVMC \geq 0.1 (HR=0.302, IC 95% 0.124-0.783, P=0.013).

Puusaari y cols,¹¹⁰ en un estudio comparativo, obtuvieron una media de AVMC de 0.063 a 0.01 en los primeros 5 años tras el tratamiento con RTE convencional, y con una línea de AVMC superior a la media de los pacientes tratados con BQT I¹²⁵ (de 0.03 a 0.01). El análisis multivariante en su estudio mostró que el tratamiento fue un factor importante en reducir la pérdida de AV. Los grupos de Bechrakis¹⁰⁹ y Kivelä¹¹¹ en dos estudios de casos y controles observaron que los pacientes intervenidos de RTE convencional presentaron una elevada probabilidad de mantener una función visual útil en comparación con la BQT I¹²⁵ (anexo 1, figura 55). En nuestro estudio, el deterioro de la función visual en el grupo de RTECSH se produjo durante los primeros meses tras el procedimiento quirúrgico, ello debido a las complicaciones que se presentaron en el postoperatorio. Sin embargo, los pacientes tratados con BQT I¹²⁵ presentaron una tendencia al deterioro progresivo de la AV como consecuencia de las complicaciones a largo plazo inducidas por la radioterapia (retinopatía inducida por radiación, neuropatía óptica inducida por radiación, edema macular, etc.).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a recurrencia tumoral local en los dos grupos de tratamiento. El análisis de Kaplan-Meier mostró que la probabilidad de presentar una recurrencia local a los 5 años posteriores al tratamiento fue de 8.2% en el grupo de BQT I¹²⁵ y de un 17.5% en grupo de RTECSH. En nuestra opinión estas diferencias pueden atribuirse a un mayor impacto del evento estudiado en la curva de supervivencia. En concreto, el grupo de RTECSH que presenta un número pequeño de sujetos hace que las inflexiones de la curva sean más pronunciadas al producirse un evento, hecho que hemos observado en los gráficos de Kaplan-Meier que evaluaron otras variables principales de respuesta. La proporción de pacientes que presentaron recurrencia local posterior a la RTECSH fue similar respecto a la BQT I¹²⁵ (10% en BQT I¹²⁵ vs. 10.5% en RTECSH; $P \geq 0.999$). De los 19 pacientes intervenidos de RTECSH, 17 recibieron BQT I¹²⁵ adyuvante. Por tanto, si consideramos solo los pacientes tratados con RTECSH y BQT I¹²⁵ adyuvante, no se produjeron casos de recurrencia tumoral local. Una de las razones para explicar una menor incidencia de recurrencia local en el grupo de RTECSH posterior es precisamente la aplicación de BQT adyuvante con I¹²⁵, lo que permite un mejor control de los márgenes de resección. Otro de los elementos a considerar es que la vitrectomía *pars plana* realizada de manera sistemática en todos los pacientes favorece una mejor visualización de la zona de resección y permite controlar la presencia de un tumor residual.

En el análisis multivariante realizado para evaluar las posibles variables implicadas en la recurrencia tumoral local, se observó que los pacientes con afectación del cuerpo ciliar tuvieron mayor riesgo de presentar recurrencia local. La afectación del cuerpo ciliar se ha descrito como factor de riesgo de recurrencia

local para melanomas de tamaño grande posterior a la BQT I¹²⁵.¹³⁵ Al evaluar en nuestro estudio la probabilidad de desarrollar recurrencia local a los 5 años posteriores al tratamiento, y empleando como elemento de comparación el tamaño tumoral según la clasificación TNM y el COMS, los tumores T2, T3 y T4 presentaron una probabilidad de recurrencia local del 0%, 9.7% y 29% respectivamente (P=0.230, log-rank test). En la clasificación del COMS no se observaron diferencias significativas, mostrando unos estimados del 0% y 12.9% para tumores medianos y grandes respectivamente a los 5 años tras el tratamiento (P=0.706, log-rank test). En ambos estimados, para TNM y COMS, se aprecia que a mayor tamaño tumoral la probabilidad de presentar una recurrencia tumoral local es mayor, elemento este que coincide con lo planteado previamente por varios autores.^{108,111}

Uno de los problemas relacionados con la RTE es la posibilidad de una resección incompleta del tumor, y por consiguiente la probabilidad de desarrollar recurrencia local. Bechrakis y cols¹⁰⁸ en un estudio realizado en 210 pacientes con melanomas grandes, tratados con RTE y emparejados por edad, tamaño tumoral y localización tumoral, observaron una recurrencia local del 24% y 32% a los 5 y 10 años respectivamente (anexos 2 y 3, figuras 56 y 57). La recurrencia tumoral local estuvo asociada con un DTM>16 mm, desprendimiento de retina y la ausencia de BQT adyuvante (anexo 3, figura 57).

Damato y cols¹⁵⁶ identificaron varios factores de riesgo para la recurrencia local posterior al tratamiento con RTE, estos incluyeron: margen posterior del tumor cerca de la fóvea y del nervio óptico, DTM>16 mm, ausencia de BQT adyuvante y melanoma de células epiteliodes. Kivelä y cols¹¹¹ en un estudio de casos y controles obtuvieron una tasa de recurrencia local global del 35% tras la RTE

convencional frente a un 5% en el grupo de BQT I¹²⁵; sin embargo, en este mismo estudio la recurrencia local solo se presentó en un 15% si la RTE era acompañada de BQT adyuvante. Posteriormente, Puusaari y cols¹¹⁰ describieron una tasa de recurrencia local del 41% posterior a la RTE, pero solo del 7% después de la BQT I¹²⁵ en melanomas clasificados como melanomas de gran tamaño (según los criterios del COMS) a pesar de la proximidad al nervio óptico y afectación del cuerpo ciliar en el último grupo. En este estudio los pacientes intervenidos de RTE no recibieron BQT adyuvante lo que puede explicar que 9 pacientes hayan presentado recurrencia tumoral local. Jensen y cols¹⁵⁷ en un estudio realizado en 156 pacientes tratados con BQT I¹²⁵ alcanzaron un 92% de control local a los 5 años de seguimiento. Damato y cols¹⁵⁸ han sugerido que el uso de placas de Ru¹⁰⁶ de 25 mm en escenario adyuvante tras RTE puede mejorar el control local del tumor.

El COMS¹⁵⁹ ha demostrado un excelente control local posterior a la BQT I¹²⁵. A los 5 años de seguimiento el grupo observó un 10% de recurrencia local. En otro estudio de intervención realizado en 352 pacientes tratados con BQT I¹²⁵ y con diagnóstico de melanoma uveal de al menos 8 mm de GT, Shields y cols¹³⁵ observaron una tasa de recurrencia local de un 9% y 13% a los 5 y 10 años respectivamente. En el estudio antes descrito, los factores de riesgo de recurrencia local fueron la BQT Ru¹⁰⁶ y la afectación del cuerpo ciliar.

En nuestro estudio, la enfermedad metastásica se presentó en 17 de los 70 pacientes incluidos en el grupo de BQT I¹²⁵ y en 3 pacientes en el grupo de RTECSH (24.3% vs. 15.8%, respectivamente; P=0.546). Los 20 pacientes que presentaron enfermedad a distancia debutaron con afectación hepática. Las curvas de Kaplan-Meier estimaron que la proporción de pacientes que desarrolla

enfermedad metastásica a los 5 años del tratamiento fue del 18.8% y del 20.9% en el grupo de BQT I¹²⁵ y RTECSH respectivamente (P=0.859, log-rank test). Al evaluar la probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica a los 5 años posteriores al tratamiento, utilizando como elemento de comparación el tamaño tumoral según la clasificación TNM y el COMS, los estimados mostraron que los tumores T2, T3 y T4 presentaron una probabilidad del 0%, 19.5% y 44.5% respectivamente (P=0.110, log-rank test). Teniendo en cuenta la clasificación COMS se obtuvieron unos estimados del 5.3% y 23.5% para tumores medianos y grandes respectivamente a los 5 años tras el tratamiento (P=0.115, log-rank test). De esta manera hemos podido comprobar que a medida que el tamaño tumoral se incrementa, la probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica aumenta.

Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores. Bechrakis y cols¹⁰⁸ obtuvieron un incidencia de enfermedad metastásica del 28% y 44% a los 5 y 10 años respectivamente tras la RTE convencional. El GT, la extensión extraocular y la recurrencia tumoral local se asociaron a un incremento del riesgo de metástasis. Shields y cols¹³⁵ obtuvieron una tasa de metástasis del 30% y del 55% a los 5 y 10 años respectivamente posterior a la BQT epiescleral en tumores con GT>8 mm. Damato y cols¹⁵⁶ identificaron que el incremento de la edad, la presencia de células epitelioides, los tumores de localización superior, un DTM>16 mm, la ausencia de BQT epiescleral adyuvante y la enucleación secundaria como factores de riesgo para la metástasis en pacientes tratados con RTE convencional. Los autores describieron una tasa de metástasis del 24% (a los 6 años posteriores al tratamiento) en pacientes que presentaban dos factores de riesgo y del 43% si presentaban tres factores de riesgo.

En el análisis sobre la supervivencia, los estimados de Kaplan-Meier en el presente estudio mostraron que la supervivencia global a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵ fue del 95.1% y del 83% para el grupo de RTECSH (P=0.363, log-rank test). La estimación de la supervivencia específica en el mismo periodo de tiempo fue del 95.1% y del 84% en el grupo de BQT I¹²⁵ y de RTECSH respectivamente (P= 0.374, log-rank test). Kivelä y cols¹¹¹ en un estudio en el que compararon la BQT I¹²⁵ vs. RTE convencional en melanomas coroideos con GT>6 mm no obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia global y específica a los 8 años del tratamiento (HR=0.81, 95% IC=0.30-2.22, P=0.69). Bechrakis y cols¹⁰⁹ no encontraron diferencias entre BQT I¹²⁵ y RTE convencional en cuanto a la mortalidad relacionada con melanoma o en la preservación del globo ocular.

Hemos analizado en nuestro estudio la supervivencia global y específica a los 5 años posteriores al tratamiento en función de la clasificación TNM y del COMS. En la categoría T del TNM, los estimados mostraron que los tumores T2, T3 y T4 presentaron una supervivencia global del 100%, 92.4% y 85.7% respectivamente (P=0.715, log-rank test). Los gráficos según la clasificación del COMS mostraron unos estimados del 100% y 90.7% para tumores medianos y grandes respectivamente (P=0.65, log-rank test). Al considerar la muerte relacionada con la enfermedad, la supervivencia específica fue del 100%, 92.6% y 85.7% para los tumores T2, T3 y T4 respectivamente (P=0.769, log-rank test). La supervivencia específica según el COMS fue del 100% para los tumores medianos y del 90.9% para los grandes (P=0.082, log-rank test). De manera similar a como se ha observado en la función visual, la recurrencia local y en la

enfermedad metastásica, los tumores de mayor tamaño tienen una menor probabilidad de supervivencia global y específica.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en las proporciones de enucleación secundaria entre los grupos de tratamiento (14.3% en BQT I¹²⁵ vs. 21.1% en la RTECSH, P=0.487). De acuerdo a los estimados de Kaplan-Meier, la probabilidad de ser enucleado a los 5 años posteriores al tratamiento fue del 11.2% en el grupo de BQT I¹²⁵ y 29.1% en la RTECSH (P=0.136, log-rank test). En ambos grupos la principal indicación para la enucleación secundaria fue la recurrencia tumoral local. El glaucoma neovascular intratable en el grupo de BQT I¹²⁵ y la descompensación corneal en el grupo de RTECSH constituyeron las otras causas de enucleación secundaria. El análisis multivariante mostró que la afectación del cuerpo ciliar, la afectación del ángulo iridocorneal y la presencia de recurrencia tumoral local incrementan de manera significativa el riesgo de enucleación.

Puusaari y cols¹¹⁰ en un estudio de 87 pacientes con melanomas coroideos de ≤ 16 mm de DTM (mediana, 12.6 mm en RTE vs. 14 mm en BQT I¹²⁵) y con elevado GT (mediana, 11 mm en RTE vs. 10.6 mm en BQT I¹²⁵) obtuvieron una incidencia acumulada de enucleación secundaria a los 5 años del 28% en la RTE y del 10% en la BQT I¹²⁵. En el mismo estudio, la causa de enucleación secundaria en el grupo de RTE (n=33) fue la recurrencia tumoral local (5 pacientes) seguido por el desprendimiento de retina total (2 pacientes) a los 2 meses de la intervención. En el grupo de BQT I¹²⁵ (n=54), tres pacientes fueron enucleados debido a recurrencia tumoral local y 4 por glaucoma neovascular intratable. Bechrakis y cols¹⁰⁹ no encontraron diferencias significativas en cuanto a la preservación del globo ocular entre RTE convencional y BQT I¹²⁵. Shields y

cols¹³⁵ obtuvieron una tasa de enucleación del 24% y del 34% a los 5 y 10 años respectivamente posteriores al tratamiento con BQT I¹²⁵ en pacientes con melanomas grandes según la clasificación del COMS. En el análisis multivariante los factores de riesgo para la enucleación fueron: ojo izquierdo, margen anterior del tumor respecto al ecuador, incremento del GT y BQT Ru¹⁰⁶. El COMS¹⁵⁹ obtuvo un 12.5% de enucleaciones secundarias a los 5 años con un 10.3% de fracaso en el tratamiento (IC 95%, 8.0-13.2%). El fracaso del tratamiento en los 3 primeros años fue la razón más común para la enucleación. El GT, el margen tumoral próximo a la zona avascular foveal y la baja AV en el momento del diagnóstico fueron los factores determinantes para la enucleación. Damato y cols,¹⁶⁰ después de realizar tratamientos conservadores en melanoma de coroides, obtuvieron una tasa actuarial de enucleación secundaria de un 11% a los 5 años posteriores al tratamiento. Saconn y cols¹⁶¹ presentaron cifras similares a los 5 años (12%) después de BQT I¹²⁵, diez pacientes fueron enucleados debido a recurrencia tumoral local y 4 debido a complicaciones del tratamiento.

Las principales complicaciones en nuestro estudio tras el tratamiento con BQT I¹²⁵ fueron la retinopatía inducida por radiación (anexo 4, figura 58), el glaucoma neovascular, la hemorragia vítrea, el edema macular, la catarata, el DRE recurrente y la necrosis escleral. Las complicaciones en este brazo de tratamiento fueron el resultado de los efectos tardíos de las radiaciones en las estructuras oculares. El 50% de los pacientes tratados (n=35) con BQT I¹²⁵ desarrolló algún grado de retinopatía inducida por radiación. La mediana de tiempo para el desarrollo de esta última complicación fue de 18.4 meses. El

edema macular se presentó en el 21.5% de los casos tratados con una media de desarrollo de 19.1 meses.

Las proporciones de retinopatía inducida por radiación posterior al tratamiento con BQT I¹²⁵ varían según los autores.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Esta complicación incluye microaneurismas, telangiectasias, neovascularización, hemorragia vítrea, exudados duros, exudados algodonosos y edema macular. En la patogénesis subyace una pérdida preferencial de las células del endotelio vascular y una relativa preservación de los pericitos tras la exposición a las radiaciones.¹⁶⁵ Existe la hipótesis de que la sensibilidad diferencial entre las células endoteliales de la retina y los pericitos puede estar relacionada con una exposición directa de las células endoteliales a una elevada concentración de oxígeno y de hierro proveniente del torrente circulatorio, lo que genera sustancias reactivas y daño a las membranas celulares.¹⁶⁶ En las áreas afectadas emergen microaneurismas, se producen focos de oclusión capilar, regiones de no perfusión y desarrollo de vasos colaterales. Finalmente, la isquemia de las capas internas de la retina conduce a la formación de neovasos, hemorragia vítrea, edema macular y desprendimiento de retina traccional. En la angiografía fluoresceínica, los cambios iniciales que se observan son las oclusiones capilares, vasos dilatados en la vecindad y microaneurismas.^{165,167}

Quivey y cols¹⁶⁸ observaron que el tiempo medio para el desarrollo de maculopatía inducida por radiación, tras BQT I¹²⁵, era de 25.6 meses. El riesgo de desarrollo de esta complicación posterior a la BQT está estrechamente relacionada con la dosis y los factores que condicionan la dosis, como son el GT y la localización del tumor. A mayor dosis de radiación, y el GT>4 mm, se incrementa el riesgo de maculopatía.¹⁶⁹ Stack y cols¹⁶⁹ observaron un

incremento del riesgo de maculopatía (63%) si la dosis a la mácula excedía los 90 Gy. La disminución de la distancia a la foveola y el sexo masculino se asociaron a una disminución del tiempo de aparición de la complicación.¹⁷⁰ Wen y cols¹⁶⁴ han observado que los tumores de localización nasal al nervio óptico desarrollan retinopatía con menos frecuencia. Sagoo y cols¹⁷¹ en un estudio retrospectivo realizado en 650 ojos con melanomas coroideos yuxtapapilares (≤ 1 mm del nervio óptico) presentaron las siguientes complicaciones a los 5 años posteriores al tratamiento con BQT epiescleral (Co^{60} , Ru^{106} , I^{125} , Ir^{192}): retinopatía no proliferativa (66%), retinopatía proliferativa (24%), maculopatía (56%), papilopatía (61%), catarata (66%), glaucoma neovascular (15%) y hemorragia vítrea (35%). En el referido estudio se realizó TTT en 307 casos después de la BQT, desarrollándose en mayor proporción la maculopatía y la papilopatía cuando se combinaron los tratamientos. En la tabla 25 se muestra un resumen de publicaciones relacionadas con la retinopatía y maculopatía inducidas tras BQT I^{125} .

Tabla 25. Resumen de publicaciones relacionadas con la retinopatía y maculopatía inducidas tras BQT I¹²⁵.

Autor	Año de publicación	% Retinopatía	Maculopatía %	Tiempo	Seguimiento
Krohn y cols ¹⁷²	2008	-	29% (16/56)	-	Mediana=36 meses (2 meses-13 años)
Stack y cols ¹⁶⁹	2005	17% (14/84)	23% (19/84)	-	Mediana=31 meses (4-86 meses)
Jensen y cols ¹⁵⁷	2005	49% (74/151)	13% (20/156)	-	Mediana=74 meses (7-225 meses)
Lumbroso-Le Rouic y cols ¹⁷³ n=136	2004	-	4.2% y 18.3%	A 2 y 5 años	Mediana=62 meses (13-128 meses)
Puusaari y cols ^{170a} n=96	2004	-	41% y 52%	A 3 y 5 años	Mediana=3.5 años (0.3-10.4 años)
Jones y cols ¹⁶²	2002	62.8% (27/43)	-	-	Media=36 meses
Sia y cols ¹⁷⁴	2002	20.5% (10/49)	-	-	Media=39.5 meses (2.4-127.1 meses)
Fontanesi y cols ¹⁷⁵	1993	22% (31/144)	-	-	Mediana=46 meses (25-90 meses)
Quivey y cols ¹⁶⁸	1993	-	18% (43/236)	Media=25.6 meses (8- 74.9 meses)	Media=35 meses
Mameghan y cols ¹⁶³	1992	36% (19/53)	-	-	Mediana=1.3 años (4 meses-3.3 años)
Bosworth y cols ¹⁷⁶	1988	10% (6/58)	-	-	Media=48.7 meses (23-112 meses)
García-Alvarez y cols ¹⁷⁷	2012	33% (45/136)	-	-	Media=4.6 años
Garretson y cols ¹⁷⁸	1987	23% (6/26)	-	-	Media=45 meses (2-6 años)
Packer S y cols ¹⁷⁹	1980	23% (15/64)	-	-	Media=64.9 meses
Sagoo y cols ¹⁷¹	2014	66% (429/650)- RNP ^b	56% (364/650)	-	Mediana=40 meses (3-284 meses)

		24% (156/650)-RP ^c	65% con TTT (199/307) 46% sin TTT (111/242)		
--	--	-------------------------------	------------------------------------------------------	--	--

^a El estudio incluyó tumores grandes según la clasificación del COMS o tumores peripapilares de 8 mm de GT y localizados <2 mm DNO.

^b RNP=Retinopatía no proliferativa.

^c RP=Retinopatía proliferativa.

En nuestro estudio el 28.6% de los pacientes presentaron glaucoma neovascular tras el tratamiento con BQT I¹²⁵, con una media para su desarrollo de 25.5 meses aproximadamente. La probabilidad de desarrollo de la complicación a los 5 meses posterior a la BQT I¹²⁵ fue del 28.4%. En el grupo de RTECSH, el 10.5% presentó un glaucoma secundario a aceite de silicona con una media de tiempo para su desarrollo de 19.8 meses. La diferencia de probabilidades en desarrollar un glaucoma secundario (de diferente etiología según el grupo de tratamiento) a los 5 años fue de un 28.4% y un 13.5% en el grupo de BQT I¹²⁵ y RTECSH respectivamente (P=0.268, log-rank test).

Las complicaciones del segmento anterior en general son más frecuentes tras la radioterapia externa, aunque también se presentan posterior a la BQT del melanoma de úvea. La isquemia iridiana o la isquemia asociada a la retinopatía inducida por radiación pueden originar proliferación de neovasos en el iris. Aunque algunos estudios no especifican si el glaucoma fue causado por neovasos relacionados con la aplicación de la placa, los autores describen una tasa de desarrollo que oscila entre un 2% y un 45%. Puusaari y cols¹⁷⁰ encontraron una incidencia acumulada del 60% para cualquier tipo de glaucoma a los 5 años posteriores al tratamiento (melanomas grandes según el COMS). El

glaucoma neovascular en particular tuvo un tiempo de presentación que varió desde los 2 meses hasta los 58 meses posteriores al tratamiento. Un mayor GT está asociado a un incremento del riesgo de desarrollo de la complicación y a una disminución en el tiempo de aparición. Además, la vascularización interna del tumor igualmente se correlaciona con la aparición de neovascularización debido a una mayor expresión de factores angiogénicos.¹⁸⁰

En el estudio de Puusaari y cols¹⁷⁰ describieron que una elevada presión intraocular preoperatoria y la existencia de un DRE se asociaron a una disminución del tiempo de desarrollo del glaucoma postoperatorio (definido como presión intraocular mayor de 24 mmHg). Bechrakis y cols,¹⁰⁹ empleando los estimados de Kaplan-Meier, obtuvieron una probabilidad de desarrollar glaucoma secundario, a los 42 meses de realizado el tratamiento, de un 5.6% y un 53.8% posteriores a la RTE convencional y BQT epiescleral respectivamente (anexo 5, figura 59).

En la tabla 26 se muestra un resumen de las publicaciones de mayor relevancia relacionadas con el glaucoma neovascular tras BQT I¹²⁵.

Tabla 26. Resumen de algunas publicaciones relacionadas con el glaucoma neovascular tras BQT I¹²⁵.

Autor	Año de publicación	% GNV	% Enucleación secundaria a GNV	Tiempo	Seguimiento
Krohn y cols ¹⁷²	2008	14% (8/56)	4% (2/56)	-	Mediana=36 meses (2 meses-13 años)
Puusaari y cols ^{170a}	2004	45% (43/96)	-	-	Mediana=3.5 años (0.3-10.4 años)
Bechrakis y cols ¹⁰⁹	2002	33.3% (6/18)	12% (6/51)	2-18 meses	Media=27.1 meses
Fontanesi y cols ¹⁷⁵	1993	6% (8/144)	-	Mediana=15 meses (4-39 meses)	Mediana=46 meses (25-90 meses)
Quivey y cols ¹⁶⁸	1993	6.8% (12/236)	-	Media=26.5 meses (5-58 meses)	Media=35 meses
Mameghan y cols ¹⁶³	1992	2% (1/52)	-	-	Mediana=1.3 años (4 meses-3.3 años)
Bosworth y cols ¹⁷⁶	1988	7% (4/58)	3% (2/58)	-	Media=48.7 meses (23-112 meses)
Packer S y cols ¹⁷⁹	1980	11% (7/64)	-	-	Media=64.9 meses

^a El estudio incluyó tumores grandes según la clasificación del COMS o tumores peripapilares de 8 mm de GT y localizados <2 mm DNO.

En nuestro estudio el 15.7% de los pacientes presentaron cataratas inducidas por radiación tras el tratamiento con BQT I¹²⁵, con una media para su desarrollo de 10.6 meses. Según los estimados Kaplan-Meier, la probabilidad de desarrollo de esta complicación fue de un 16.6% a los 5 años posteriores al tratamiento. En nuestro estudio no disponemos de la dosis acumulada que recibió el cristalino en los pacientes tratados con BQT I¹²⁵, lo que hace difícil comparar nuestros resultados con relación a otros estudios excepto en los valores de incidencia.

Se conoce que las radiaciones ionizantes dañan las fibras ecuatoriales (de elevado poder mitótico) del cristalino. La mitosis compensatoria produce una alteración en la organización de las fibras y conduce a la deposición de células de wedl (células en globo) en la superficie posterior del cristalino. La exposición a radiaciones puede llevar al desarrollo de cataratas corticales o exacerbar la catarata nuclear preexistente.¹⁸¹ La formación de cataratas tras BQT I¹²⁵ varía entre un 8% y un 69%.^{163,170} En el estudio más extenso hasta la fecha sobre este particular, el COMS¹⁸² observó que en los primeros 5 años tras la aplicación de BQT I¹²⁵, el 68% (362/532) de los ojos presentaron limitación de la función visual debido al desarrollo de cataratas. Con una dosis acumulada sobre el cristalino de 24 Gy o mayor, la incidencia acumulada a los 5 años fue del 92% comparado con un 65% en aquellos que acumularon una dosis inferior al 12 Gy. Stack y cols¹⁶⁹ observaron que el desarrollo de cataratas estaba relacionado con la dosis, con un 44% de incidencia cuando la dosis excedía los 25 Gy. La dosis de radiación sobre el cristalino se encuentra estrechamente relacionada con el tamaño y la localización del tumor. A mayor incremento de la altura y el diámetro tumoral se acorta el tiempo para el desarrollo de las cataratas.^{170,173} La localización anterior del tumor es otro elemento importante pues ello determina

que la placa epiescleral tendrá una localización próxima al cristalino y por tanto mayor exposición a las radiaciones. Fontanesi y cols¹⁷⁵ observaron un desarrollo precoz de cataratas en tumores de localización anterior (mediana de 11 meses tras BQT I¹²⁵) comparado con los tumores de localización posterior (mediana de 26 meses). En la tabla 27 se muestra un resumen de las publicaciones de mayor relevancia relacionadas cataratas inducidas por radiación tras BQT I¹²⁵.

Tabla 27. Resumen de publicaciones relacionadas con las cataratas inducidas por radiación tras BQT I¹²⁵.

Autor	Año de publicación	% Cataratas	Tiempo	Seguimiento
Krohn y cols ¹⁷²	2008	30% (17/56)	-	Mediana=36 meses (2 meses-13 años)
COMS Report N° 27 ¹⁸²	2007	68% (362/532)	Mediana=2.5 años (6 meses-5 años)	5 años
Stack y cols ¹⁶⁹	2005	11% (9/84)	-	Mediana=31 meses (4-86 meses)
Jensen y cols ¹⁵⁷	2005	19% (30/156)	-	Mediana=74 meses (7-225 meses)
Lumbroso-Le Rouic y cols ¹⁷³ n=136	2004	20.9% y 50.3%	A 2 y 5 años	Mediana=62 meses (13-128 meses)
Puusaari y cols ^{170a} n=96	2004	69% y 69%	A 3 y 5 años	Mediana=3.5 años (0.3-10.4 años)
Bechrakis y cols ¹⁰⁹	2002	27.8 (5/18)	2-18 meses	Media=27.1 meses
Fontanesi y cols ¹⁷⁵	1993	30% (43/144)	Tumores anteriores: mediana=11 meses (3-53 meses) Tumores posteriores: mediana=26 meses (9-48 meses)	Mediana=46 meses (25-90 meses)
Quivey y cols ¹⁶⁸	1993	14% (33/236)	Media=35.3 meses (9-81.2 meses)	Media=35 meses
Mameghan y cols ¹⁶³	1992	8% (4/53)	-	Mediana=1.3 años (4 meses-3.3 años)
Bosworth y cols ¹⁷⁶	1988	22% (13/58)	-	Media=48.7 meses (23-112 meses)
Garretson y cols ¹⁷⁸	1987	12% (3/26)	-	Media=45 meses (2-6 años)
Packer S y cols ¹⁷⁹	1980	45% (29/64)	-	Media=64.9 meses

^a El estudio incluyó tumores grandes según la clasificación del COMS o tumores peripapilares de 8 mm de GT y localizados <2 mm DNO.

En nuestro estudio el 10% de los pacientes presentaron necrosis escleral tras el tratamiento con BQT I¹²⁵, con una media para su desarrollo de 32.2 meses. Según los estimados Kaplan-Meier, la probabilidad de desarrollar esta complicación fue de un 9.9% a los 5 años posteriores al tratamiento. Los 7 casos que presentaron necrosis escleral en los pacientes tratados con BQT I¹²⁵ correspondían melanomas ciliocoroideos con un GT>8 mm, factores que incrementan el riesgo de desarrollo de esta complicación.

Kaliki y cols,¹⁸³ en el estudio con mayor número de casos hasta la fecha sobre esta complicación, observaron que la necrosis escleral (anexo 6, figura 60) se presentó en menos del 1% (3/1140) cuando la BQT se empleó para tumores con GT<3 mm, 1% (33/3155) si los tumores presentaban un GT 3-8 mm, y de un 5% (37/762) si el GT>8 mm. En cuanto a la localización, la necrosis escleral se presentó en el 29% (67/235) de los tumores de cuerpo ciliar y en menos del 1% (6/4731) de los tumores coroideos. El tiempo medio de desarrollo de la complicación fue de 32 meses (rango 4-126 meses). En el análisis multivariante de factores predictores de necrosis escleral se incluyeron: afectación del cuerpo ciliar (P=0.0001), localización anterior del margen tumoral de *pars plana* a ora serrata (P<0.0001), GT≥ 6 mm (P=0.0001), y una dosis de radiación ≥400 Gy en la esclera externa (P=0.0455). La necrosis escleral permaneció estable en el 48% de los pacientes (35/73) y progresó a perforación escleral en el 4% (3/73) (media de seguimiento de 79 meses).

Otra de las complicaciones fue el DRE recurrente. Antes de realizar el tratamiento con BQT I¹²⁵, el 64.3% (45/70) presentaba DRE y durante el seguimiento el 12.9% (9/70) presentó un DRE recurrente con una mediana de 18.9 meses para su desarrollo. Los 9 casos con DRE recurrente habían

presentado previamente DRE asociado a la lesión tumoral. Harbour y cols¹⁸⁴ en un estudio retrospectivo que incluyó 135 casos de melanoma de coroides tratados con BQT I¹²⁵ observó un 7% de desprendimiento de retina recurrente entre 6 y 20 meses posteriores al tratamiento. Las causas fueron atribuidas a la vasculopatía por irradiación y a la presencia de desgarros retinianos. Por otro lado, Puusari y cols¹⁷⁰ observaron una incidencia acumulada de DRE recurrente del 19% y 25% a los 3 y 5 años respectivamente. El estudio incluyó a 96 pacientes con melanomas grandes (mediana de DTM de 16.5 mm y de GT 10.7 mm) y con una mediana de seguimiento de 3.5 años. Las dimensiones tumorales y la existencia previa de fluido subretiniano, según el estudio, incrementaron el riesgo de desarrollar DRE recurrente.^{170,184}

La hemorragia vítrea fue otra de las complicaciones de la BQT I¹²⁵. En nuestro estudio, el 25.7% presentó esta complicación con una mediana de 27.5 meses para su desarrollo. En el estudio de Puusari y cols¹⁷⁰ observaron una incidencia acumulada de hemorragia vítrea del 30% y 36% a los 3 y 5 años respectivamente. En otro estudio, pero realizando tratamiento con BQT Ru¹⁰⁶ y asociando TTT (n=30), la hemorragia vítrea se presentó en el 20.8% de los casos tratados. En este caso, los tumores tratados presentaban un GT<8 mm.¹⁸⁵

En nuestro estudio el 2.9% de los pacientes presentaron neuropatía óptica inducida por radiación tras el tratamiento con BQT I¹²⁵, con una media para su desarrollo de 33 meses. Los pacientes del grupo de RTCESH no presentaron esta complicación. La incidencia baja en el grupo de BQT I¹²⁵ responde a que los tumores se encontraban distantes al nervio óptico, con una mediana de distancia de 10 mm (RIC 6.0, rango 3.0-18.0 mm). Se sabe que las radiaciones ionizantes dañan el nervio óptico a través del efecto ocasionado sobre células endoteliales

y gliales. Las mutaciones somáticas que se producen en las células gliales provocan un metabolismo deficiente de las mismas y con el tiempo estas células dañadas conducen a la desmielinización y a la degeneración neuronal. El daño en las células endoteliales vasculares conduce a la oclusión vascular y a la necrosis. El estudio de piezas anatomopatológicas muestra una disminución en el número de células endoteliales, fibrosis de las paredes de los vasos, gliosis reactiva, desmielinización e inflamación perivascular.^{186,187} El lento recambio celular de células endoteliales y gliales es consistente con el desarrollo tardío de la neuropatía inducida por radiación.¹⁸⁸

Clínicamente, la neuropatía inducida por radiación se presenta como una disminución de la AV, monocular, indolora de carácter agudo o crónico. La BQT epiescleral puede ocasionar un daño en la porción anterior de la lámina cribosa provocando inflamación de la cabeza del nervio óptico.¹⁸⁹ La neuropatía inducida por radiación se puede presentar como exudados peripapilares duros, hemorragias y fluido subretiniano. La inflamación del nervio óptico puede persistir por semanas o meses a lo que sigue la palidez papilar.¹⁹⁰

Con la excepción del estudio de Bosworth y cols,¹⁷⁶ en el cual ningún paciente (de un total de 58 ojos que recibieron BQT I¹²⁵) desarrolló neuropatía inducida por radiación, otros autores han observado esta reacción adversa en proporciones variables. Con tumores grandes, Puusaari y cols¹⁷⁰ observaron una incidencia acumulada del 39% y del 46% a los 3 y 5 años respectivamente tras el tratamiento con BQT I¹²⁵. Las elevadas incidencias se explican debido a que se incluyeron casos con localización muy posterior del tumor (<2 mm de DNO). Fontanesi y cols¹⁷⁵ observaron una mediana de tiempo de 22 meses para el desarrollo de la complicación, mientras que Quivey y cols¹⁶⁸ una media de 16

meses. Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen la proximidad del tumor al nervio óptico, los tumores grandes y el incremento de dosis recibida.^{157,169,170} Stack y cols¹⁶⁹ observaron un incremento del 50% del riesgo de desarrollo de neuropatía si el tumor se encontraba a <4 mm de DNO. En nuestro estudio, los melanomas coroideos presentaron una mediana de 10 mm de DNO en ambos grupos de tratamiento, lo que explica que la incidencia de esta complicación haya sido inferior a las referidas en la literatura. En la tabla 28 se muestra un resumen de las publicaciones de mayor relevancia relacionadas con la neuropatía inducida por radiación tras BQT I¹²⁵.

Tabla 28. Resumen de algunas publicaciones relacionadas con la neuropatía inducida por radiación tras BQT I¹²⁵.

Autor	Año de publicación	% Neuropatía	Tiempo	Seguimiento
Krohn y cols ¹⁷²	2008	16% (9/56)	-	Mediana=36 meses (2 meses-13 años)
Stack y cols ¹⁶⁹	2005	10% (8/84)	-	Mediana=31 meses (4-86 meses)
Jensen y cols ¹⁵⁷	2004	11% (17/156)	-	Mediana=74 meses (7-225 meses)
Puusaari y cols ^{170a} n=96	2004	39% y 46%	A 3 y 5 años	Mediana=3.5 años (0.3-10.4 años)
Lumbroso-Le Rouic y cols ¹⁷³ n=136	2004	0% y 3.6%	A 2 y 5 años	Mediana=62 meses (13-128 meses)
Fontanesi y cols ¹⁷⁵	1993	8% (12/144)	Mediana=22 meses (6-42 meses)	Mediana=46 meses (25-90 meses)
Quivey y cols ¹⁶⁸	1993	11.4% (27/236)	Media=16.1 meses (6.8-37 meses)	Media=35 meses
Mameghan y cols ¹⁶³	1992	13% (7/53)	-	Mediana=1.3 años (4 meses-3.3 años)
Bosworth y cols ¹⁷⁶	1988	0% (0/58)	-	Media=48.7 meses (23-112 meses)
García-Alvarez y cols ¹⁷⁷	2012	14.6% (19/136)	-	Media=4.6 años
Garretson y cols ¹⁷⁸	1987	8% (2/26)	-	Media=45 meses (2-6 años)

^a El estudio incluyó tumores grandes según la clasificación del COMS o tumores peripapilares de 8 mm de GT y localizados <2 mm DNO.

Entre las complicaciones de la RTECSH, en el postoperatorio inmediato, se encuentra la persistencia de un tumor residual visible, más frecuente si el tumor se encuentra próximo al disco óptico o de la fóvea. Pueden presentarse recurrencias locales del tumor que suelen aparecer en los márgenes del coloboma quirúrgico como elevaciones grises, marrones o blancas borrosas. Se pueden desarrollar lesiones satélites en puntos alejados del coloboma quirúrgico.⁹⁰ Como se ha comentado, la BQT adyuvante con Ru¹⁰⁶ o con I¹²⁵ permite tratar y reducir las tasas de recurrencia local. Es importante recalcar la necesidad de aplicar BQT adyuvante en todos los casos tras un procedimiento de RTE.⁹⁰ En nuestro estudio, los 2 casos que presentaron recurrencia tumoral local en el grupo de RTECSH justamente no habían recibido BQT adyuvante, a pesar de que tras la cirugía no se objetivó la presencia de lesión tumoral residual. La emulsificación del aceite de silicona en la cámara anterior, que se produjo en 2 casos, causó la descompensación corneal con edema asociado y ello motivó la enucleación secundaria posterior. La opacidad de medios ocasionada por la patología corneal referida hace difícil la valoración de los márgenes de resección quirúrgicos, así como la detección de lesiones satélites en otras zonas del fondo de ojo. Se recomienda realizar la extracción del aceite de silicona intraocular entre 4-6 meses posteriores a la RTE.

En orden descendente, las complicaciones más frecuentes en el grupo de RTECSH fueron: desprendimiento de retina regmatógeno (21.1%), hipertensión ocular (21.1%) y la hemorragia submacular (15.8%). El desprendimiento de retina y la hipertensión ocular se presentaron en un tiempo inferior a los 6 meses posteriores al procedimiento, en el caso de la hemorragia submacular la complicación se produjo durante la cirugía. Las proporciones y los tiempos de

desarrollo de las complicaciones en el grupo de RTECSH son consistentes con los referidos en la literatura.⁹⁰

Damato y cols¹⁹¹ en un estudio prospectivo realizado en 156 pacientes consecutivos, observó un 18% (28 pacientes) de casos con desprendimiento de retina regmatógeno en el primer mes tras la cirugía. Puusaari y cols¹¹⁰ obtuvieron una incidencia acumulada del 43% a los 5 años de la RTE convencional. El tipo de desprendimiento que se produce tras realizar esta técnica es habitualmente regmatógeno, y generalmente se presenta poco tiempo después de realizado el procedimiento. Una incidencia temprana de esta complicación sugiere la existencia de roturas retinianas durante la resección del tumor, especialmente cuando se trata de tumores con GT elevado. La técnica combinada con vitrectomía *pars plana* realizada en todos los casos permite detectar y tratar inmediatamente cualquier rotura retiniana que se haya producido durante la resección.

7.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de que los resultados obtenidos se corresponden con las hipótesis formuladas, es conveniente comentar algunas de las limitaciones del presente estudio. En la inclusión de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se tuvieron en cuenta las características tumorales para realizar el emparejamiento: dimensiones tumorales, clasificación del COMS, clasificación T del TNM, DNO, DF, presencia o no de DRE, presencia o no de RMB (tablas 7 y 8). A pesar de las similitudes entre ambos grupos, existen otros factores que pueden tener una influencia en el pronóstico de las variables evaluadas como es el perfil de expresión génica o las características citogenéticas de las células tumorales. El tipo histopatológico tampoco se tuvo en cuenta para realizar el apareamiento

debido que no se realizó biopsia de manera sistemática a los pacientes a los que se les administró BQT. Por otra parte, un número pequeño de pacientes incluidos en los brazos de tratamiento, fundamentalmente en el grupo de RTECSH, hace que no se puedan obtener conclusiones definitivas.

Como se indica en la metodología, se trata de un estudio retrospectivo, de casos y controles, que refleja la experiencia de un centro de referencia para el estudio de esta patología y la experiencia de un cirujano. Su limitación más importante es que son muy susceptibles a la introducción de sesgos tanto en la selección los sujetos en los grupos como en el registro de la información que se obtiene. Un escenario ideal sería un estudio prospectivo, randomizado, controlado, multicéntrico y con un número elevado de pacientes tratados.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

-No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la BQT I¹²⁵ y la RTECSH en cuanto a supervivencia global y específica.

-Al finalizar la fase de seguimiento, los pacientes en el grupo de RTECSH presentaron una mejor función visual respecto a los tratados con BQT I¹²⁵.

-En el análisis de la recurrencia tumoral local, no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento. La afectación del cuerpo ciliar incrementa el riesgo de recurrencia local.

-No se observaron diferencias en cuanto la enfermedad metastásica entre el grupo de BQT I¹²⁵ y el grupo de RTECSH. La localización más frecuente fue la afectación hepática.

-La enucleación secundaria no fue significativamente diferente entre la BQT I¹²⁵ y la RTECSH. No hubo diferencias en cuanto a la probabilidad de preservar el ojo afectado a los 5 años posteriores al tratamiento. La afectación del cuerpo ciliar, la afectación del ángulo iridocorneal y la presencia de recidiva local incrementan de manera significativa el riesgo de enucleación.

-De los pacientes tratados con BQT I¹²⁵, la retinopatía inducida por radiación fue la complicación más frecuente. El glaucoma neovascular, la hemorragia vítrea, el edema macular y la catarata siguieron en orden descendente.

-En los pacientes tratados con RTECSH, el desprendimiento de retina regmatógeno, la hipertensión ocular y la hemorragia submacular fueron las complicaciones (en orden decreciente) más frecuentes.

PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO

9. PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO

El cambio trascendental en el tratamiento de esta patología, como se comentó previamente en la introducción, está en función del perfil de expresión génica del tumor. El estudio molecular mejora las limitaciones de los estudios citogenéticos y permite a los clínicos tener una visión más precisa sobre el pronóstico del paciente. Sin embargo, aún estamos alejados del avance de las técnicas de biología molecular y celular en otras localizaciones tumorales. Las investigaciones en el futuro deben estar encaminadas a realizar de manera sistemática el estudio del perfil de expresión génica, así como la obtención de nuevos marcadores para poder evaluar adecuadamente los pacientes desde el punto de vista pronóstico y así poder ofrecerles tratamientos individualizados.

Como líneas concretas de investigación proponemos las siguientes:

- Estudio de nuevos marcadores séricos que aporten valor pronóstico.
- Estudio de nuevas moléculas para tratamiento individualizado en escenario adyuvante en pacientes clasificados como clase 1B y 2 que presentan elevado riesgo de metástasis.
- Estudios coordinados multicéntricos a nivel europeo para evaluar procedimientos de resección en comparación con otros procedimientos conservadores.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9):1881-5.
2. Klauss V, Chana HS. Ocular tumors in Africa. *Soc Sci Med*. 1983; 17(22):1743-50.
3. Malik MOA, El Sheikh EH. Tumors of the eye and adnexa in the Sudan. *Cancer*. 1979; 44(1):293-303.
4. Miller B, Abrahams C, Cole GC, Proctor NS. Ocular malignant melanoma in South African blacks. *Br J Ophthalmol*. 1981; 65(10):720-2.
5. Templeton AC. Tumors of the eye and adnexa in Africans of Uganda. *Cancer*. 1967; 20(10):1689-98.
6. Hakulinen T, Teppo L, Saxén E. Cancer of the eye, a review of trends and differentials. *World Health Stat Q*. 1978; 31(2):143-58.
7. Swerdlow AJ. Epidemiology of eye cancer in adults in England and Wales. *Am J Epidemiol*. 1983; 118(2):294-300.
8. Jensen OA, Prause JU. Malignant melanomas of the human uvea in Denmark: incidence and a 25-year follow-up of cases diagnosed between 1943 and 1952. In: Lommatzsch PB, editor. *Intraocular tumors*. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
9. Strickland D, Lee JA. Melanomas of eye: stability of rates. *Am J Epidemiol*. 1981; 113(6):700-2.
10. Vidal JL, Bacin F, Albuissou E, Rozan R, Desjardins L, D'Hermies F, et al. "Melanoma 92". Epidemiological study of uveal melanoma in France. *J Fr Ophthalmol*. 1995; 18(8-9):520-8.
11. Osterlind A. Trends in incidence of ocular malignant melanoma in Denmark 1943–1982. *Int J Cancer*. 1987; 40(2):161-4.
12. 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; 43(8):2579-83.

13. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007; 114 (12):2309-2315.
14. Apt L. Uveal melanomas in children and adolescents. *Int Ophthalmol Clin*. 1962; 2:403-10.
15. Shields CL, Shields JA, Milite J, De Potter P, Sabbagh R, Menduke H. Uveal melanomas in teenagers and children: a report 40 cases. *Ophthalmology*. 1991; 98(11):1662-6.
16. Jensen OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943–1952: a clinical, histopathologic, and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl (Copenh)*. 1963; 43: SUPPL 75:1-220.
17. Raivio I. Uveal melanoma in Finland: an epidemiological, clinical, histological, and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl (Copenh)*. 1977; (133):1-64.
18. Teikari JM, Raivio I. Incidence of choroidal malignant melanoma in Finland in the years 1973-1980. *Acta Ophthalmol*. 1985; 63(6):661-5.
19. Mork T. Malignant neoplasms of the eye in Norway: incidence, treatment and prognosis. *Acta Ophthalmol*. 1961; 39:824-31.
20. Mahoney MC, Burnett WS, Majerovics A, Tanenbaum H. The epidemiology of ophthalmic malignancies in New York State. *Ophthalmology*. 1990; 97(9):1143-7.
21. Seddon JS, Egan KM. Application of epidemiologic methods to ophthalmology: uveal melanoma. In: Albert DJ, editor. *The principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders; 1993; 106.p.1245-66.
22. Neugut AI, Kizelnik-Freilich S, Ackerman C. Black–white differences in risk for cutaneous, ocular, and visceral melanomas. *Am J Public Health*. 1994; 84(11): 1828-9.
23. Kaneko A. Incidence of malignant melanoma of the eye in Japan, 1977-1979. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1982; 86(8):1042-5.

24. Kuo PK, Puliafito CA, Wang KM, Liu HS, Wu BF. Uveal melanoma in China. *Int Ophthalmol Clin.* 1982; 22(3):57-71.
25. Shuangshoti S, Panyathanya R. Retinoblastoma and uveal melanoma: a study of 206 cases. *J Med Assoc Thailand.* 1973; 56(6):331-5.
26. McCannel TA, Wu MY, Burgess BL. Clinical and cytogenetic characteristics of choroidal melanoma in Vietnamese Asians. *Mol Vis.* 2011; 17:231-6.
27. Black WC, Wiggins C. Melanoma among southwestern American Indians. *Cancer.* 1985; 55(12):2899-902.
28. Wells CG, Bradford RH, Fish GE, Straatsma BR, Hawkins BS. Choroidal melanomas in American Indians: COMS Group, Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(8):1017-8.
29. Hudson HL, Valluri S, Rao NA. Choroidal melanomas in Hispanic patients. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(1):57-62.
30. Young LH, Egan KM, Walsh SM, Gragoudas ES. Familial uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1994; 117(4):516-20.
31. Singh AD, Wang MX, Donoso LA, Shields CL, Potter PD, Shields JA. Familial uveal melanoma. III. Is the occurrence of familial uveal melanoma coincidental? *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(9):1101-4.
32. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations in GNAQ in uveal melanoma and blue nevi. *Nature.* 2009; 457(7229):599-602.
33. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(23):2191-9.
34. Greene MH, Sanders RJ, Chu FC, Clark WH Jr, Elder DE, Cogan DG, et al. The familial occurrence of cutaneous melanoma, intraocular melanoma, and the dysplastic nevus syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1983; 96(2):238-45.
35. Singh AD, Shields CL, Shields JA, De Potter P. Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology.* 1996; 103(2):256-62.

36. Ascaso FJ, Cascante JM, Castillo JM, Arraiza A, Palomar A. Simultaneous bilateral primary choroidal melanoma. *Eur J Ophthalmol.* 1996; 6(1):87-9.
37. Scholes AG, Damato BE, Nunn J, Hiscott P, Grierson I, Field JK. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(3):1008-11.
38. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997; 19(1):22-8.
39. Jay M, McCartney AC. Familial malignant melanoma of the uvea and p53: a Victorian detective story. *Surv Ophthalmol.* 1993; 3(6):457-62.
40. Elwood JM, Williamson C, Stapleton PJ. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation and exposure to fluorescent and other lighting sources. *Br J Cancer.* 1986; 53(1):65-74.
41. Holman CDJ, Mulrone CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *Int J Cancer.* 1980; 25(3): 317-23.
42. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer.* 1967; 20(4): 493-507.
43. Ganley JP, Comstock GW. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol.* 1973; 76(1):19-25.
44. Hale PN, Allen RA, Straatsma BR. Benign melanomas (nevi) of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol.* 1965; 74(4):532-8.
45. Gonder JR, Shields JA, Shakin JL, Albert DM. Bilateral ocular melanocytosis with malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol.* 1981; 65(12):843-5.
46. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, Augsburger JJ, Lavin PT. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology.* 1982; 89(8): 953-60.

47. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998; 105(1): 195-8.
48. Seddon JS, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma: a case-control study. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108(9): 1274-80.
49. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, Hugerford JL, Swerdlow A, Bishop JA. Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. *Int J Cancer*. 1995; 60(5):622-6.
50. Holly EA, Aston DA, Char DH, Kristiansen JJ, Ahn DK. Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res*. 1990; 50(18):5773-7.
51. van Hees CL, de Boer A, Jager MJ, Bleeker JC, Kakebeeke HM, Crijns MB, et al. Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma? A case-control study. *J Invest Dermatol*. 1994; 103(2):202-5.
52. Rodriguez-Sains RS. Ocular findings in patients with dysplastic nevus syndrome. *Ophthalmology*. 1986; 93(5):661-5.
53. Hammer H, Oláh J, Tóth-Molnár E. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol*. 1996; 6(4):472-4.
54. Lee JAH, Storer BE. Excess of malignant melanomas in women in the British Isles. *Lancet*. 1980; 2(8208-8209):1337-9.
55. Lee JAH, Storer BE. Malignant melanoma female/male death ratios. *Lancet*. 1981; 1(8235):1419.
56. Scotto J, Fraumeni JF, Lee JAH. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst*. 1976; 56(3):489-91.
57. Egan KM, Walsh SM, Seddon JM, Gragoudas ES. An evaluation of the influence of reproductive factors on the risk of metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1993; 100(8):1160-6.

58. Hartge P, Tucker MA, Shields JA, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Case-control study of female hormones and eye melanoma. *Cancer Res.* 1989; 49(16):4622-5.
59. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res.* 1991; 51(5):1370-2.
60. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med.* 1985; 313(13):789-92.
61. Gallagher RP, Elwood JM, Rootman J, Spinelli JJ, Hill GB, Threlfall WJ, et al. Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst.* 1985; 74(4):775-8.
62. Kliman GH, Augsburger JJ, Shields JA. Association between iris color and iris melanocytic lesions. *Am J Ophthalmol.* 1985; 100(4):547-8.
63. Horn EP, Hartge P, Shields JA, Tucker MA. Sunlight and risk of uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(19):1476-8.
64. Jakobiec FA, Silbert G. Are most iris "melanomas" really nevi? A clinicopathologic study of 189 lesions. *Arch Ophthalmol.* 1981; 99(12):2117-32.
65. Turner BJ, Siatkowski RM, Augsburger JJ, Shields JA, Lustbader E, Mastrangelo MJ. Other cancers in uveal melanoma patients and their families. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107(6):601-8.
66. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Platz CE, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res.* 1996; 56(7):1564-70.
67. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. No excess prior cancer in patients with uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1991; 98(5):608-11.
68. Richtig E, Langmann G, Mullner K, Smolle J. Ocular melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. *Ophthalmologica.* 2004; 218(2):111-4.

69. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986; 93(5):552-8.
70. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1983; 118(2):213-27.
71. Brilliant LB, Grasset NC, Pokhrel RP, Kolstad A, Lepkowski JM, Brilliant GE, et al. Associations among cataract prevalence, sunlight hours, and altitude in the Himalayas. *Am J Epidemiol*. 1983; 118(2):250-64.
72. Hiller R, Giacometti L, Yuen K. Sunlight and cataract: an epidemiologic investigation. *Am J Epidemiol*. 1977; 105(5):450-9.
73. Li W, Judge H, Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM. Patterns of tumor initiation in choroidal melanoma. *Cancer Res*. 2000; 60(14):3757-60.
74. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005; 112(9): 1599-607.
75. Stang A, Ahrens W, Anastassiou G, Jöckel KH. Phenotypical characteristics, lifestyle, social class and uveal melanoma. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003; 10(5): 293-302.
76. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM. Smoking and the risk of early metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1992; 99(4):537-41.
77. Keller AZ. Histology, survivorship, and related factors in the epidemiology of eye cancers. *Am J Epidemiol*. 1973; 97(6):386-93.
78. Birdsell JM, Gunther BK, Boyd TA, Grace M, Jerry LM. Ocular melanoma: a population based study. *Can J Ophthalmol*. 1980; 15(1):9-12.
79. Schwartz SM, Weiss NS. Place of birth and incidence of ocular melanoma in the United States. *Int J Cancer*. 1988; 41(2):174-7.
80. Zigman S. Effects of near ultraviolet radiation on the lens and retina. *Doc Ophthalmol*. 1983; 55(4):375-91.

81. Boettner EA, Wolter JR. Transmission of the ocular media. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1962; 1:776-83.
82. Lerman S. Sunlight and intraocular melanoma. *N Engl J Med* 1986; 314(11): 712-3.
83. Hersey P, Haran G, Hasic E, Edwards A. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J Immunol.* 1983; 131(1):171-4.
84. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH. Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology.* 1996; 7(1):55-61.
85. Vajdic CM, Krickler A, Gibling M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer.* 2002; 101(2):175-82.
86. Malignant melanoma of the uvea. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 547-59.
87. Damato B. *Ocular tumours: Diagnosis and Treatment.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.
88. Singh AD, Damato B, Pe'er J, Linn Murphree A, Perry JD. *Clinical Ophthalmic oncology.* China : Saunders Elsevier ; 2007.
89. Tumores oculares y patologías relacionadas. En: Kanski JJ, editor. *Oftalmología clínica,* 6ta ed. Barcelona: Barcelona: Elsevier España; 2009, cap 15.p.501-554.
90. Damato BE, Groenewald C, Foulds WS. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina,* 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 147.p.2299-2306.
91. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of large choroidal melanoma I. Patients enrolled and not enrolled. COMS Report N° 9. *Am J Ophthalmol.* 1998; 125:767-78.
92. Scott IU, Murray TG, Hughes JR. Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(7): 897-9.

93. Verbeek AM, Thijssen JM, Cuyppers M H, Brink H, Deutman AF. Echographic classification of intraocular tumours. A 15-year retrospective analysis. *Acta ophthalmologica (Copenh)*. 1994; 72(4):416-22.
94. Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, Straatsma BR, et al. 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.
95. Guthoff RF, Labriola LT, Stachs O. Diagnostic ophthalmic ultrasound. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 9.p.227-284.
96. Sharara N, Scott IU, O'Brien J. Intraocular Mass. In: Steidl SM, Hartnett ME, editors. *Clinical Pathways in Vitreoretinal Disease*. 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2003, S.III.p.221-244.
97. Ferris JD, Blomm PA, Goddard PR, Collins C. Quantification of melanin and iron content in uveal malignant melanomas and correlation with magnetic resonance image. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77(5): 297-301.
98. Lorigan JG, Wallace S, Mavligit GM. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 1991; 157(6): 1279-81.
99. Servois V, Mariani P, Malhaire C, Petras S, Piperno-Neumann S, Plancher C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Sur Oncol*. 2010; 36(2): 189-94.
100. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control*. 2004; 11(5):304-9.
101. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (12): 1537-44.
102. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (7): 951-65.

103. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32(6):639-47.
104. Perry J, Singh AD, Mehta MP. Enucleation for choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 144.p.2271-2274.
105. Houston SK, Boldt HC, Markoe AM, Murray TG. Brachytherapy for choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 145.p.2275-2289.
106. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by intra-ocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1930; 14:145-52.
107. Gragoudas ES, Lane AM, Kim IK. Charged-particle irradiation of uveal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 146.p.2290-2297.
108. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (4):460-6.
109. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2002; 109(10):1855-61.
110. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245(4):522-33.
111. Kivelä T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology*. 2003; 110(11):2235-44.
112. Bornfeld N. Laser treatment of choroidal melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 148.p.2307-2312.
113. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year

- mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol 1992; 110(2):245-50.
114. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report No. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Arch Ophthalmol. 1997; 115(7):886-93.
 115. The Collaborative Ocular Melanoma Study. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. Arch Ophthalmol. 2006 124(12): 1684-93.
 116. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report No. 10. Am J Ophthalmol. 1998; 125(6), 779-96.
 117. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. Arch Ophthalmol. 2008; 126(10):1413-8.
 118. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. Ophthalmology. 2003; 110(5):962-5
 119. Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? Br J Cancer. 2010; 103(3):285-90.
 120. Caminal JM, Ribes J, Clèries R, Ibáñez N, Arias L, Piulats JM, et al. Relative survival of patients with uveal melanoma managed in a single center. Melanoma Res. 2012; 22(3): 271-7.
 121. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Höffken K, Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. Cancer. 1993; 72(7):2219-23.
 122. Missotten GS, Keunen JE. Screening for uveal melanoma metastasis. Literature review. Bull Soc Belge Ophtalmol. 2004; (294):13-22.
 123. Lane AM, Egan KM, Harmon D, Holbrook A, Munzenrider JE, Gragoudas ES. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. Ophthalmology. 2009; 16(11):2206-12.

124. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31):8076-80.
125. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, 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(12): 1639-43.
126. 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.
127. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol.* 1983; 1(2):126-34.
128. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103(4):743-8.
129. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg.* 1996; 131(9):975-9; 979-80.
130. Jager MJ, Desjardins L, Kivelä T, Damato BE, editors. *Current Concepts in Uveal Melanoma.* Basel: Karger; 2012.
131. el Filali M, van der Velden PA, Luyten GP, Jager MJ. Anti-angiogenic therapy in uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012; 49:117-36.
132. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater TR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology.* 1995; 102(9):1351-1361.
133. 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):3604.

134. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol.* 1982; 13(2):123-32.
135. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology.* 2002; 109(10):1838-49.
136. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Polivogianis L, Hsieh CC, Goitein M, et al. Prognostic factors for metastasis following proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology.* 1986; 93(5):675-80.
137. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Post-brachytherapy initial tumor regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(7):892-95
138. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(8):3268-75.
139. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma. *APMIS.* 2007; 115(1):1-16.
140. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1982; 60(2):161-82.
141. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol.* 2004; 39(4):343-50.
142. Grossniklaus HE, Albert DM, Green WR, Conway BP, Hovland KR. Clear cell differentiation in choroidal melanoma. COMS report no. 8. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(7):894-8.
143. Herwig MC, Grossniklaus HE. Pathology of Choroidal Melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 142.p.2254-2266.

144. Sodhi A, Merbs S. Molecular genetic of Choroidal Melanoma. In: Ryan SJ, editor-in-chief. *Retina*, 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2013, v.3, chap 141.p.2247-2253.
145. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25(3):234-9.
146. Kilic E. Uveal melanoma: non-invasive predictive testing. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013; 8(4):296-7.
147. Werdich XQ, Jakobiec FA, Singh AD, Kim IK. A review of advanced genetic testing for clinical prognostication in uveal melanoma. *Semin Ophthalmol*. 2013; 28(5-6):361-71.
148. Harbour JW, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology*. 2014; 121(6):1281-8.
149. Harbour JW. A prognostic test to predict the risk of metastasis in uveal melanoma based on a 15-gene expression profile. *Methods Mol Biol*. 2014; 1102:427-40.
150. Correa ZM, Augsburger JJ. Sufficiency of FNAB aspirates of posterior uveal melanoma for cytologic versus GEP classification in 159 patients, and relative prognostic significance of these classifications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(1):131-5.
151. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1596-60.
152. Stallard HB. Partial iridocyclectomy and sclerectomy. *Br J Ophthalmol*. 1966; 50(11):656-9.
153. Müller HK, Lund OE, Söllner F, Seidel G. [The operative treatment of tumors of the chamber angle and ciliary body]. *Doc Ophthalmol*. 1966; 20:500-18.
154. Foulds WS. The local excision of choroidal melanomata. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1973; 93(0): 343-6.
155. Garson DG. *Life tables and Kaplan-Meier Analysis*. USA: Statistical Associates Publishers; 2012.

156. Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(2):102-8.
157. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(1):101-8.
158. Damato B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin*. 2006; 46(1):81-93.
159. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy: COMS report No. 19. *Ophthalmology*. 2002; 109(12):2197-206.
160. 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.
161. Saconn PA, Gee CJ, Greven CM, McCoy TP, Ekstrand KE, Greven KM. Alternative dose for choroidal melanoma treated with an iodine-125 radioactive plaque: a single-institution retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(3):844-8.
162. Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M, Albano K, et al. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(4):989-95.
163. Mameghan H, Karolis C, Fisher R, Mameghan J, Billson FA, Donaldson EJ, et al. Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experience from the Prince of Wales and Sydney Eye Hospitals. *Australas Radiol*. 1992; 36(3):249-52.
164. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2009; 23(6):1254-68.
165. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy--clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye (Lond)*. 1991; 5 (Pt 2):239-51.
166. Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol*. 1994; 5(3):59-65.

167. Amoaku WM, Archer DB. Fluorescein angiographic features, natural course and treatment of radiation retinopathy. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 5):657-67.
168. Quivey JM, Char DH, Phillips TL, Weaver KA, Castro JR, Kroll SM. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 26(4):613-8.
169. Stack R, Elder M, Abdelaal A, Hidajat R, Clemett R. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33(5):490-4.
170. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2004; 111(9):1768-77.
171. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque Radiotherapy for Juxtapapillary Choroidal Melanoma: Treatment Complications and Visual Outcomes in 650 Consecutive Cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6):697-702.
172. Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)*. 2008; 22(11):1398-403.
173. Lumbroso-Le Rouic L, Charif Chefchaouni M, Levy C, Plancher C, Dendale R, Asselain B, et al. 125I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye (Lond)*. 2004; 18(9):911-6.
174. Sia S, Harper C, McAllister I, Perry A. Iodine-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000; 28(6):409-13.
175. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai D. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 26(4): 619-623.
176. Bosworth JL, Packer S, Rotman M, Ho T, Finger PT. Choroidal melanoma: I-125 plaque therapy. *Radiology*. 1988; 169(1): 249-251.
177. García-Álvarez C, Saornil MA, López-Lara F, Almaraz A, Muñoz MF, Frutos-Baraja J, et al. Episcleral brachytherapy for uveal melanoma: analysis of 136 cases. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14(5):350-5.
178. Garretson BR, Robertson DM, Earle JD. Choroidal melanoma treatment with iodine 125 brachytherapy. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105(10): 1394-1397.

179. Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine 125. *Int Ophthalmol Clin.* 1980; 20(2): 135-142.
180. Detorakis ET, Engstrom Jr RE, Wallace R, Straatsma BR. Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2005; 112(3): 505-510.
181. Ferrufino-Ponce ZK, Henderson BA. Radiotherapy and cataract formation. *Semin Ophthalmol.* 2006; 21(3): 171-180.
182. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the First 5 Years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS Report No. 27. *Ophthalmology.* 2007; 117(7): 1363-1371.
183. Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, Badal J, Devisetty L, Emrich J, Komarnicky L, et al. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology.* 2013; 120(5):1004-11.
184. Harbour JW, Ahmad S, El-Bash M. Rate of resolution of exudative retinal detachment after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:1463-1469.
185. Gündüz K, Kurt RA, Akmeşe HE, Köse K, Uçakhan-Gündüz O. Ruthenium-106 plaque radiotherapy alone or in combination with transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2010; 54(4):338-43.
186. Levin LA, Gragoudas ES, Lessell S. Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology.* 2000; 107(2):370-374.
187. Kline LB, Kim JY, Ceballos R. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1985; 92(8):1118-1126.
188. Miller NR. Radiation-induced optic neuropathy: still no treatment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004; 32(3):233-235.
189. Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci.* 2008; 15(2):95-100.
190. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1982; 89(12):1489-1493.
191. Damato B, Groenewald CP, McGalliard JN, Wong D. Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma. *Ophthalmology.* 2002; 109(11):2137-43.

ANEXOS

11. ANEXOS

11.1 ANEXO 1

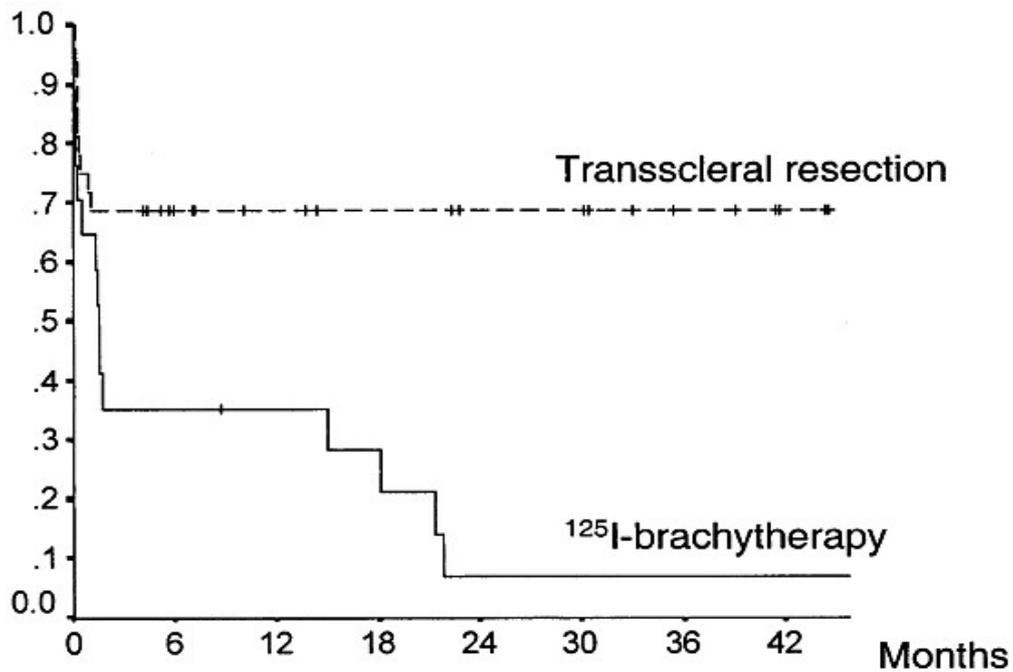


Figura 55. Estimados de Kaplan-Meier de agudeza visual. Probabilidad de mantener una AV ≥ 0.1 ($P < 0.0009$, log-rank test): RTE convencional vs. BQT I^{125} .

Fuente: *Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmology. 2002; 109(10):1855-61.*

11.2 ANEXO 2

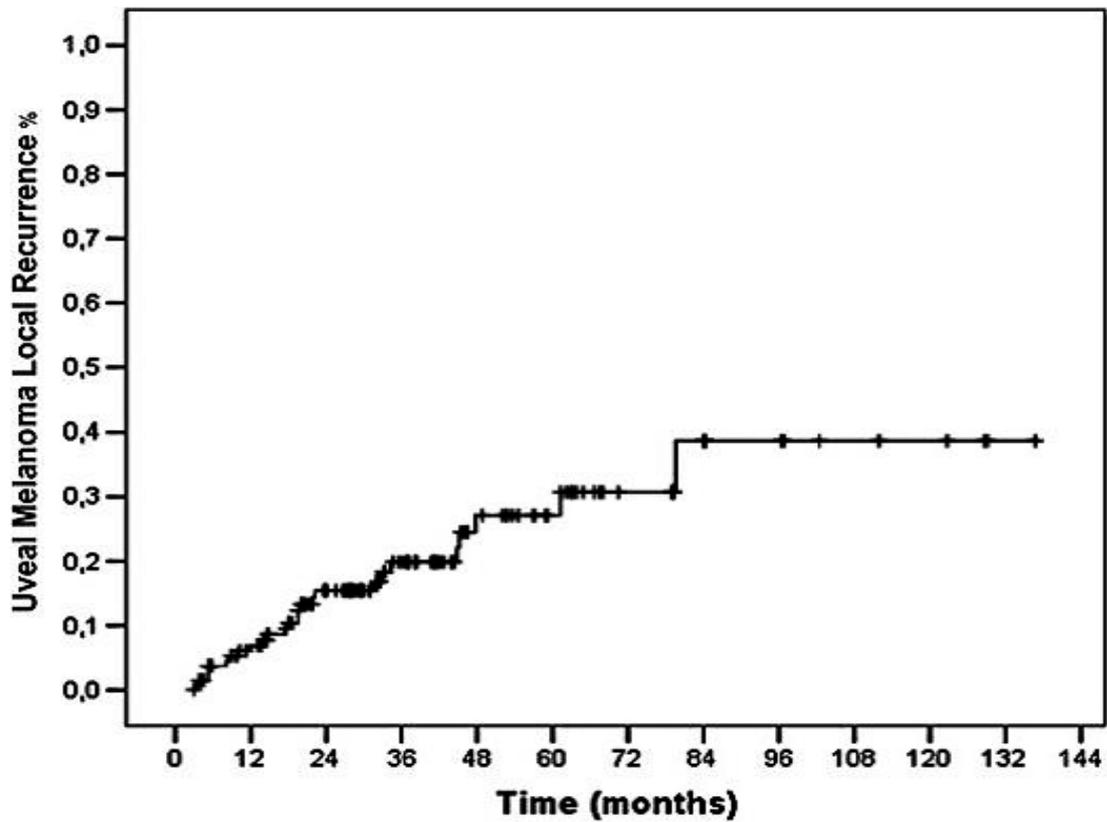


Figura 56. Curva de Kaplan-Meier que muestra la incidencia de recurrencia local posterior al tratamiento con RTE convencional.

Fuente: *Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. Br J Ophthalmol. 2010; 94 (4):460-6.*

11.3 ANEXO 3

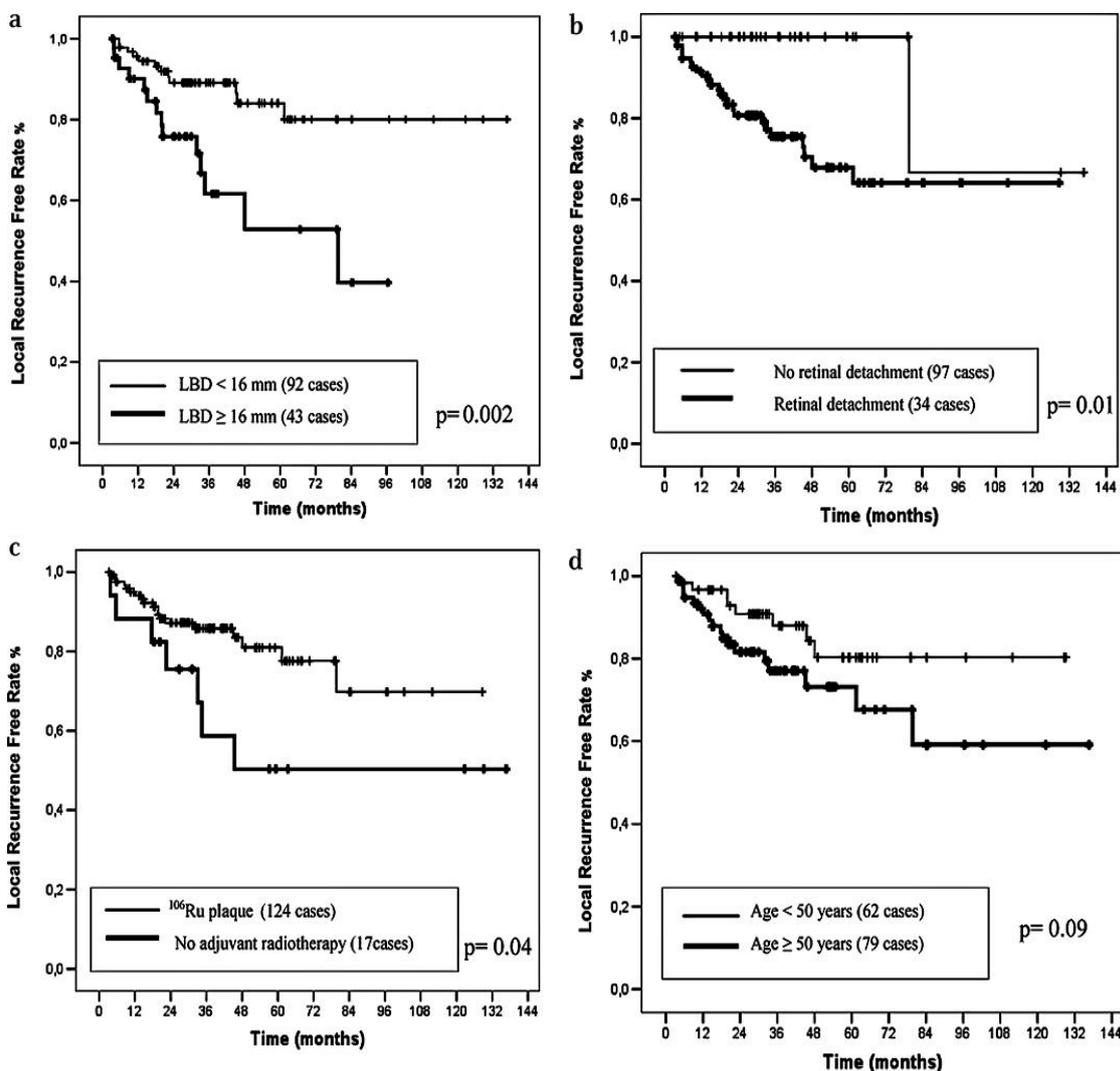


Figura 57. Curvas de Kaplan-Meier que muestran las tasas libre de recurrencia local en función de: DTM <16 mm vs. >16 mm, ausencia vs. presencia de DR, BQT Ru¹⁰⁶ vs. ausencia de BQT, edad <50 años vs. >50 años.

Fuente: *Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. Br J Ophthalmol. 2010; 94 (4):460-6.*

11.4 ANEXO 4



Figura 58. Melanoma coroideo en una mujer de 46 años, localizado en los cuadrantes nasales y a 4 mm del disco óptico, que recibió BQT I¹²⁵. A los 22 meses de realizado el procedimiento presenta este aspecto fundoscópico en el que se aprecian microaneurismas, múltiples hemorragias intrarretinianas de diferente morfología, exudados algodonosos, esclerosis vascular y edema macular.

11.5 ANEXO 5

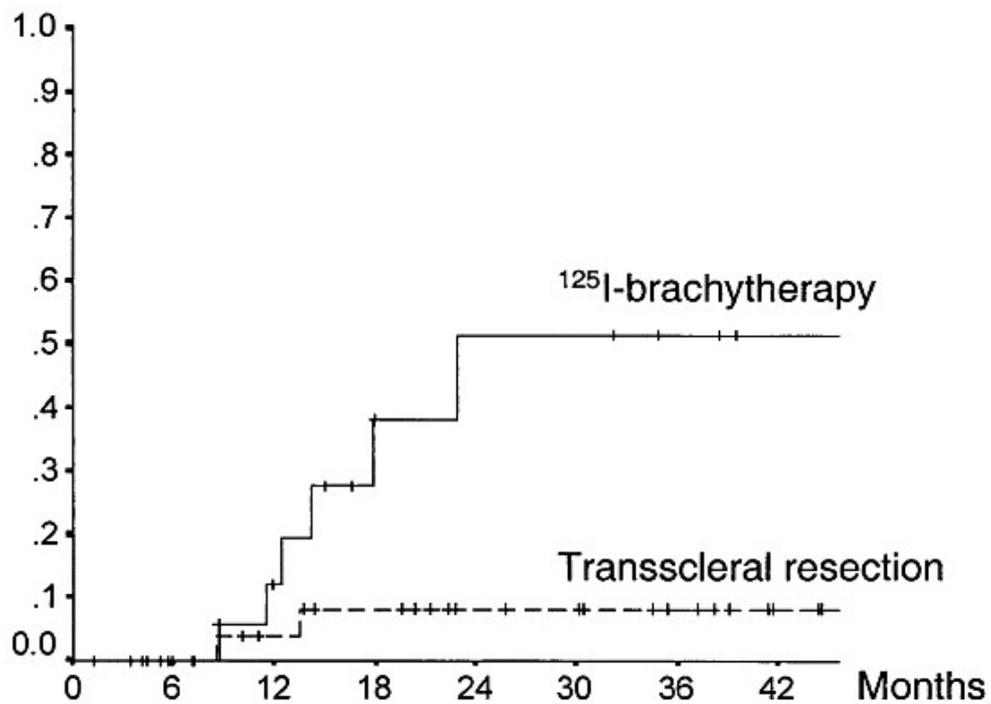


Figura 59. Curva de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de desarrollar un glaucoma secundario ($P=0.03$, log-rank test).

Fuente: *Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmology. 2002; 109(10):1855-61.*

11.6 ANEXO 6

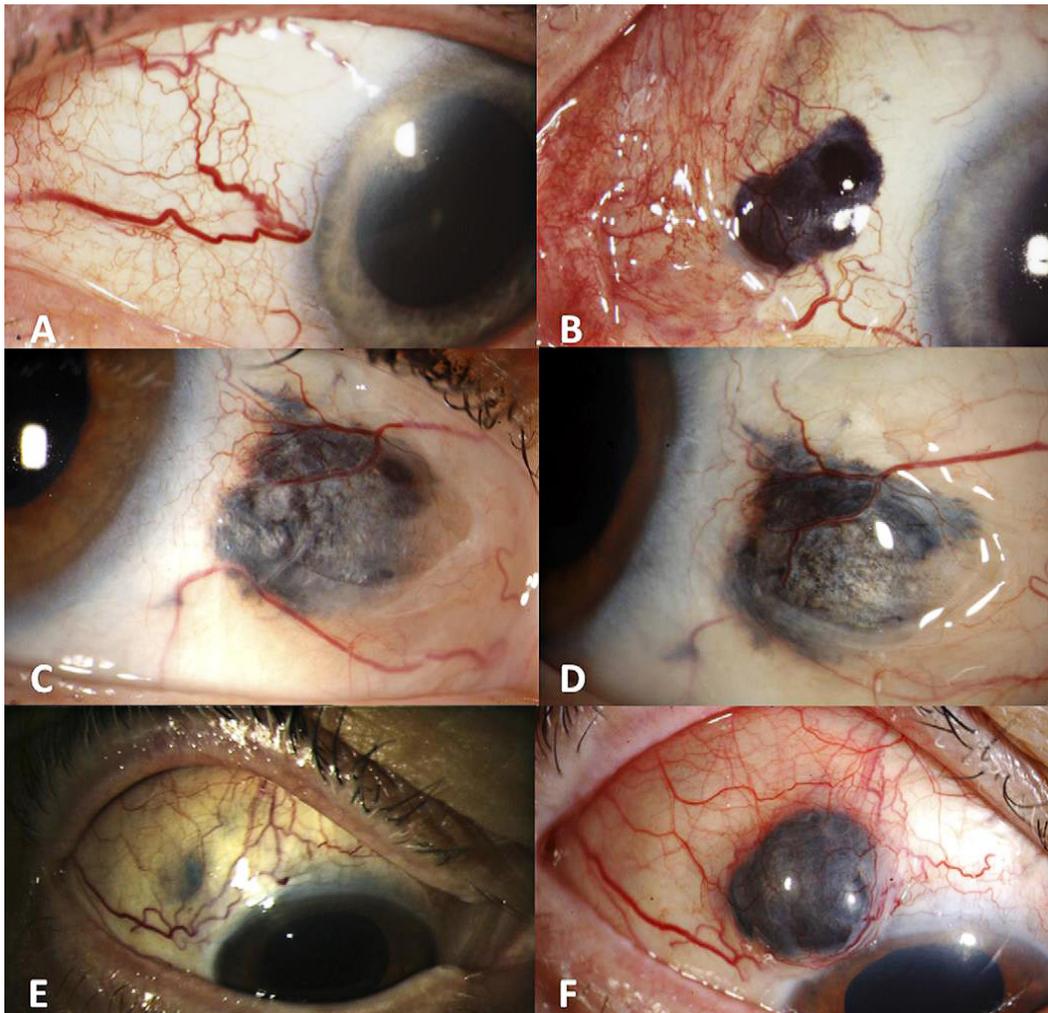


Figura 60. Evolución de la necrosis escleral posterior a BQT I¹²⁵. **(A)** Mujer de 53 años que presenta un área avascular superior a los 2 meses de la BQT epiescleral. **(B)** Zona adyacente a la zona avascular superior a los 24 meses después de la BQT epiescleral. **(C)** Mujer de 40 años que desarrolló necrosis escleral a los 47 meses tras la BQT epiescleral. **(D)** El mismo caso que permaneció estable meses después. **(E)** Hombre de 75 años que presentó una necrosis escleral leve a los 22 meses después de la BQT epiescleral. **(F)** Progresión a una necrosis escleral severa a los 29 meses posterior al tratamiento.

Fuente: Kaliki S, Rojanaporn D, Badal J, Devisetty L, Emrich J, Komarnicky L, et al. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology*. 2013; 120(5):1004-11.