

Tratamientos conservadores en el melanoma de úvea: indicaciones y resultados de la radioterapia con placas de yodo 125

JM. Caminal¹

LI. Arias¹

M. Rubio Caso¹

O. Pujol¹

G. Roca¹

J. Pera²

J. Arruga¹

¹Servicio de
Oftalmologia
Ciutat Sanitaria
i Universitaria
de Bellvitge

²Unidad
de Braquiterapia
Institut Català
d'Oncologia
Hospital Duran i
Reinalts

L'Hospitalet
Barcelona

Correspondencia:

JM. Caminal Mitjana
Unidad Oncologia Ocular
Ciudad Sanitaria
i Universitaria de Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet
Barcelona
E-mail:
jmcaminal@csub.scs.es

Resumen

El melanoma de úvea es la tumoración intraocular primaria más frecuente en el adulto. Clásicamente se ha considerado a la enucleación, como el tratamiento de elección para estos pacientes. En el momento actual, tras la publicación de numerosos trabajos en que se describen técnicas conservadoras del globo ocular sin que ello origine un mayor riesgo metastático, ha aumentado la utilización de estos métodos.

En la actualidad el tratamiento más extendido para el melanoma de úvea es la braquiterapia con Iodo-125, esta terapéutica es una alternativa razonable a la enucleación, tal como ha quedado demostrado en numerosos estudios. De manera resumida, esta técnica consiste en colocar la fuente de radiación, tan próxima como sea posible al foco tumoral, para conseguir una alta dosis sobre la lesión, respetando al máximo el tejido vecino sano.

En este artículo revisaremos la técnica de la braquiterapia para el tratamiento del melanoma de úvea, así como revisaremos nuestra experiencia al respecto.

Resum

El melanoma d'úvea és la tumoració intraocular primària més freqüent en l'adult. Clàssicament s'ha considerat l'enucleació, com el tractament d'elecció per aquests pacients. En el moment actual, després de la publicació de nombrosos treballs en què es descriuen tècniques conservadores del globus ocular sense que això comporti un major risc metastàtic, s'ha incrementat la utilització d'aquests mètodes.

Actualment el tractament més estès pel melanoma d'úvea és la braquiteràpia amb iode-125, aquesta terapèutica és una alternativa raonable a l'enucleació, tal com queda pal·lès en nombrosos estudis.

De manera resumida, aquesta tècnica consisteix en col·locar la font de radiació, tan pròxima com sigui possible al focus tumoral, per tal d'aconseguir una alta dosi sobre la lesió, respectant al màxim el teixit veí sa.

En aquest article revisarem la tècnica de la braquiteràpia pel tractament del melanoma d'úvea, així com revisarem la nostra experiència al respecte.

Summary

The uveal melanoma is the more frequent primary intraocular tumor in the adult. Classically the enucleation has been considered as the election treatment for these patients. In the current moment, after the publication of numerous papers in that conservative techniques of the ocular globe are described without it originates a bigger metastatic risk, the use of these methods has increased.

At the present time the most extended treatment for the uveal melanoma is brachitherapy with iodine-125, this therapy is a reasonable alternative to the enucleation, as it has been demonstrated in numerous studies.

In a summarized way, this technique consists on placing the radiation source, as next as it is possible to the tumoral focus, to get a high dose on the lesion, respecting to the maximum the healthy neighboring tissues.

In this review we will revise the technique of the brachitherapy for the treatment of the uveal melanoma, as well as we will revise our experience in this respect.

Introducción

El melanoma de úvea primario es la tumoración intraocular primaria más frecuente en adultos. Sien-

do aproximadamente el 80% de los tumores primarios oculares y el 6% de los melanomas cutáneos¹.

La enucleación ha sido durante muchos años el tratamiento estándar de esta tumoración, sacrificando

de esta manera la función visual, con la esperanza de mejorar la supervivencia. Sin embargo, a raíz del trabajo publicado por Zimmermann en 1978, se cuestionó seriamente la prevención de las metástasis por medio de la enucleación, hasta el punto de pensar que esta técnica quirúrgica, podía favorecer la diseminación de células tumorales, empeorando de esta manera el pronóstico vital^{2,3}.

Posteriormente, numerosos estudios comparativos retrospectivos no randomizados ajustados por factores de riesgo y un estudio prospectivo randomizado (Colaborative Ocular Melanoma Study. COMS), entre grupos de pacientes enucleados y tratados con técnicas conservadoras demostraron que no existían diferencias clínicamente significativas en cuanto a la supervivencia global⁴⁻⁸.

Ello ha condicionado que el interés clínico se centrara en los tratamientos conservadores; es decir, en la observación, en la fotocoagulación, en la resección local y en la radioterapia. A lo largo de la historia, son numerosos los tratamientos realizados en pacientes con melanoma de úvea, con la idea de preservar el globo ocular y la función visual. En los años 30, Weve propuso la diatermia tumoral⁹. Posteriormente Meyer-Schwickerath en los 50, preconizó la fotocoagulación¹⁰.

La primera publicación del uso de un aplicador radioactivo local, fue de Moore en 1930, quien utilizó semillas de radón insertadas directamente en un melanoma ciliocoroideo de un paciente con ojo único⁷. Stallard, también utilizó semillas de radón y posteriormente placas de cobalto 60^{11,12}, estas últimas han sido ampliamente empleadas en numerosos centros de oncología ocular, hasta la década de los 80¹³⁻¹⁶.

Lommatzsch popularizó la utilización de aplicadores epiesclerales de rutenio 106¹⁷, siendo utilizado por otros autores¹⁸⁻²⁰.

También se han empleado otras fuentes radioactivas de alta energía, como el iridio 192²¹.

Packer y Rotman introdujeron en los años 70 el tratamiento con placas radioactivas de yodo-125, en los Estados Unidos, siendo este último el tratamiento más ampliamente extendido en la actualidad. Esto es debido a su mejor dosimetría y a su superior radioprotección para el personal que maneja el radioisótopo²².

La irradiación externa (acelerador lineal o bomba de Cobalto) tradicionalmente se ha considerado como técnica inefectiva en el tratamiento del melanoma de úvea, aunque algunos autores han publicado trabajos con éxitos relativos y una morbilidad elevada,

puesto que, dado el tamaño de la tumoración respecto del globo ocular, es muy difícil con radioterapia externa convencional, incluir en el campo de irradiación sólo la tumoración, sin afectar a las estructuras nobles del globo ocular²³. Consideración distinta recibe la radioterapia externa con partículas cargadas, generadas mediante un ciclotron. Hay numerosas publicaciones que emplean irradiación con esta técnica (irradiación con protones acelerados^{24,25} o con iones de Helio^{26,27}), que permite una dosificación más selectiva de la zona tumoral gracias al efecto del Bragg peak. Varios trabajos han demostrado que esta técnica puede preservar cierto grado de visión sin empeorar el pronóstico vital del paciente^{28,29}.

En la actualidad a pesar de las complicaciones asociadas al uso de la radioterapia, en el tratamiento del melanoma de úvea, esta terapéutica sigue siendo una alternativa razonable a la enucleación, siendo la braquiterapia (con yodo-125) el tratamiento más ampliamente extendido. De manera resumida, esta técnica consiste en acercar la fuente de irradiación, tan próxima como sea posible al foco tumoral, para aprovechando la ley del cuadrado de la distancia, conseguir una alta dosis de irradiación respetando al máximo el tejido vecino sano. Para ello se precisa de aplicadores de diferente tamaño y forma que, como fuente cerrada de irradiación, contienen sustancias radioactivas que envían fotones, es decir, rayos gamma, como el Cobalto-60, Iridio-192 o el yodo-125, o bien, que funcionan preferentemente como fuentes de rayos beta, como el Estroncio-90 o el Ruthenio-106.

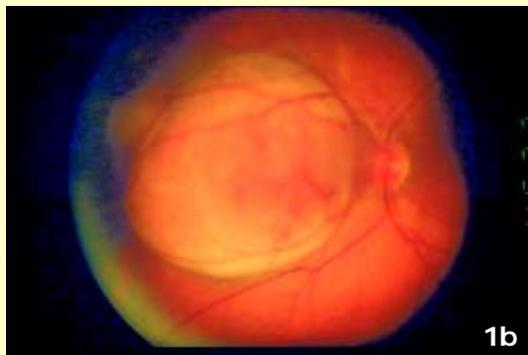
En esta revisión se intentará resumir el protocolo diagnóstico del melanoma de úvea en nuestra Institución, las características de los diferentes radioisótopos, la técnica quirúrgica de la braquiterapia, así como sus principales indicaciones y los resultados obtenidos mediante este procedimiento en nuestros pacientes.

Diagnóstico y valoración del melanoma de coroides

Centramos la evaluación preoperatoria del melanoma de coroides en establecer el diagnóstico, definir la localización y extensión anatómica así como determinar las dimensiones tumorales.

Es muy importante una correcta historia oftalmológica y general, así como una completa exploración física en busca de evidencia clínica de enfermedad metastásica.

Figura 1.
Diferentes patrones de crecimiento clínico del melanoma de úvea
Figura 1a. Crecimiento en forma fusiforme
Figura 1b. Crecimiento en forma de champiñón



En todos los pacientes practicamos un estudio biomicroscópico y oftalmoscópico completo, para determinar las características clínicas tumorales. (Figura 1) Mediante Ecografía en modo A, B y en tres dimensiones (3D) corroboramos el diagnóstico clínico previo y parametramos las tumoraciones (altura, diámetro horizontal y diámetro vertical) (Figura 2). Bajo nuestro criterio, una buena exploración clínica y ecográfica, nos han proporcionado el diagnóstico en la gran mayoría de pacientes. Según nuestro punto de vista, la angiografía fluoresceínica es una exploración de poco rendimiento diagnóstico (muy sensible pero poco específica), y morbilidad no despreciable, por lo que, en general no la utilizamos para el diagnóstico de nuestros pacientes.

Las retinografías nos son muy útiles para ver con detalle las características tumorales, así como para el seguimiento ulterior (control de la evolución local) en aquellos pacientes tratados mediante braquiterapia.

De manera rutinaria, no utilizamos la Tomografía Computerizada para el diagnóstico del melanoma (técnica sensible pero poco específica), pero sí la utilizamos en el caso de optar por el tratamiento con braquiterapia, para hacer una reconstrucción en tres

dimensiones del globo ocular y de la tumoración en el estudio dosimétrico, tras su digitalización en un sistema informático.

Empleamos la resonancia nuclear magnética en aquellos casos con opacidad de medios en que no podemos visualizar directamente la lesión y queremos otra técnica de imagen para confirmar el diagnóstico ecográfico (Figura 3).

La biopsia intraocular (punción-aspiración con aguja fina o biopsia incisional) la reservamos para aquellos melanomas en que por otros medios clínicos no llegamos a un diagnóstico claro. Esta circunstancia sobre todo puede darse en el caso de tumoraciones poco pigmentadas.

En todos los pacientes realizamos un screening sistémico (que comprende: una analítica general - hemograma y marcadores hepáticos, radiografía simple de tórax y ecografía hepática), y una valoración por un oncólogo médico, para descartar afectación metastásica. En caso de duda indicamos una TAC abdominal.

Isótopos radioactivos (Tabla 1)

Se han utilizado numerosos isótopos radioactivos para el tratamiento del melanoma de úvea, entre ellos los más utilizados son: el Cobalto-60, el iridio-192, el Rutenio-106, y el Iodo-125. A continuación vamos a comentar sus características más relevantes.

El cobalto 60 (^{60}Co) se emplea en forma de anillos concéntricos en un armazón de platino de 0,5 mm de grosor para absorber los rayos beta de la desintegración del isótopo. La vida media del ^{60}Co es de 5,3 años y su radiación gamma de alta energía es de 1, 25 MeV, circunstancia que condiciona una elevada dosis sobre las estructuras cercanas al tumor. El rendimiento de la dosis en una profundidad definida está determinado para cada aplicador y se puede calcular mediante las tablas de Magnus para cualquier profundidad del tejido.

El iridio 192 (^{192}Ir), presenta una vida media de aproximadamente 74 días, y una radiación gamma menor, del orden de 0,3 MeV, pudiéndose utilizar hilos de iridio suturados en esclera o en aplicadores plásticos mediante la técnica de la carga diferida. El iridio al igual que el cobalto, presenta problemas de frenado de la radiación posterior, por ser un emisor gamma de alta energía.

El rutenio 106 ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$), es un isótopo que emite radiación beta, de alta energía, aproximadamente

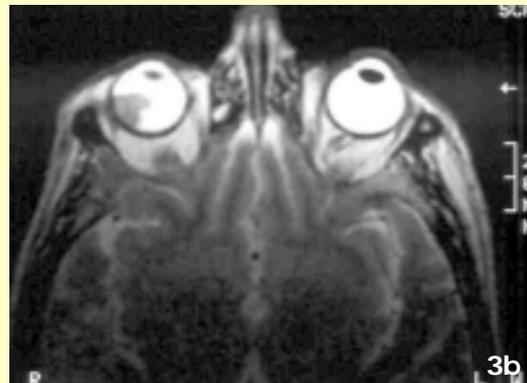
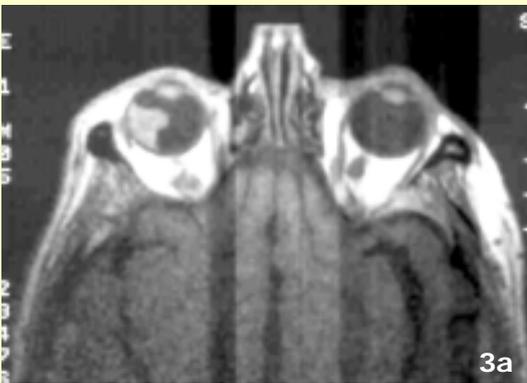
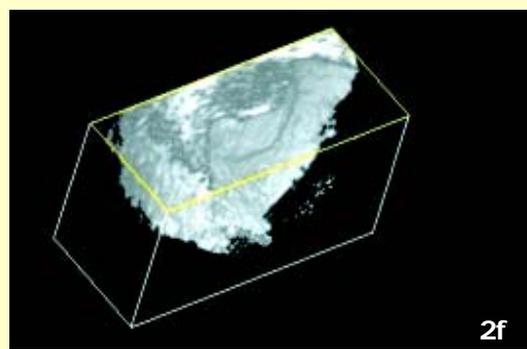
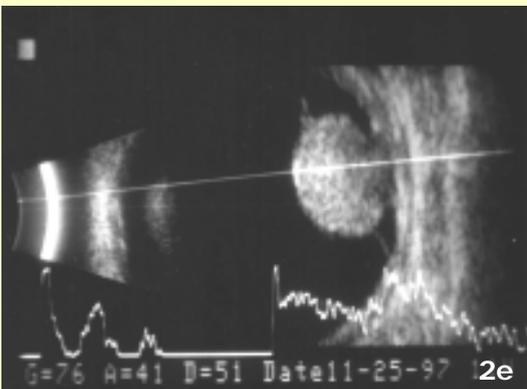
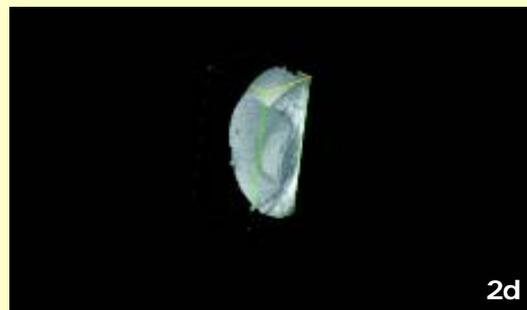
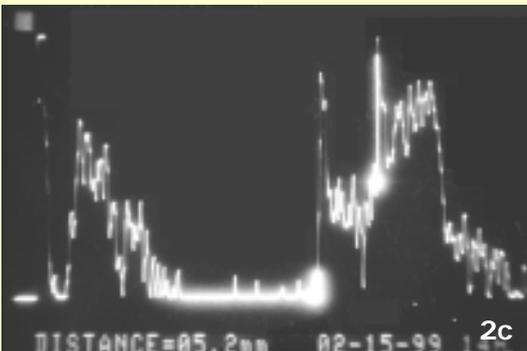
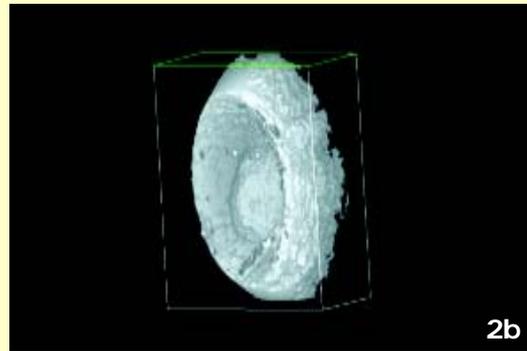


Figura 2.
Diagnóstico ecográfico
Figura 2a-2b. Modo B.
Vacío ecogénico
intratumoral característico
Figura 2c-2d. Modo A.
Ángulo kappa característico
Figura 2e-2f. Modo B.
Morfología típica en
champiñón

Figura 3.
Diagnóstico mediante
Resonancia Nuclear
Magnética. Se comporta
como una sustancia
paramagnética
Figura 3a. Imagen en T1.
Señal hiperintensa de la
tumoración
Figura 3b. Imagen en T2.
Señal hipointensa de la
lesión

Tabla 1.

Radioisótopos	Ventajas	Inconvenientes
Cobalto-60 Iridio-192	Vida media larga Fácil disponibilidad	Alta tasa de irradiación para el personal Morbilidad radiogénica elevada Irradiación innecesaria del tejido dorsal
Rutenio 106	Alcance limitado de los rayos beta Protección de la radiación posterior Larga vida media	Problemas físicos de disimetría exacta Distribución no homogénea sobre el tumor No apropiado para tumores superiores a 6mm Necrosis escleral por la alta dosis en la base
Iodo-125	Radiación gamma suave Menores complicaciones radiogénicas graves Diseño a medida para cada caso particular (Distribución de las fuentes radioactivas), permitiendo la optimización de la radiación. Con ello se evitan complicaciones radiogénicas severa	Vida media corta (60 días) Mayor coste
Protones o iones de helio acelerados	Dosis homogénea en el tumor al adaptar el pico BRAGG a la forma tumoral También apropiado para grandes melanomas Posibilidad de irradiación fraccionada	Sólo disponible en países con un ciclotrón. Elevado coste de tratamiento. Precisa de una delimitación tumoral exacta con anillos de tantalio suturados en la epiesclera. Lesiones radiogénicas severas frecuentes.

de 3,5 MeV, con una vida media de alrededor de 1 año. Debido al pequeño alcance de los rayos beta y a sus características de dispersión como irradiación corpuscular, hay que contar con un error del 20% en cualquier medición absoluta, esto ha llevado a no permitir el uso de este radioisótopo en algunos países como Francia. Su rápida atenuación y su efecto focalizante inducen una menor radiación sobre la mácula y el nervio óptico, respecto de aplicadores de Co^{60} de morfología similar. En contrapartida el tumor se irradia de manera poco homogénea, recibiendo una dosis mayor en la esclera y en la base tumoral, que en el ápex. Los aplicadores de $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, están contruidos como una cáscara de plata en la que está distribuido uniformemente el radioisótopo. Así la cara cóncava de 0,1 mm de espesor, permite el paso prácticamente sin impedimento de los rayos beta, mientras que la otra cara de 1 mm de plata absorbe toda la irradiación beta^{11,13}.

El Iodo 125 (^{125}I), es una fuente de rayos gamma de baja energía, alrededor de 0,03 MeV y una vida media de 60 días, de fácil y segura manipulación. Como la energía es 1/50 de la del Co^{60} , los rayos se pueden proteger mucho mejor por medio de finas capas metálicas. El ^{125}I se suministra en semillas de 5x1 mm., que se distribuyen en el interior de placas cóncavas de oro que frenan la radiación posterior del isótopo, controlando de esta manera la dosis recibida por el entorno tumoral. Las semillas pueden pegarse en la cara cóncava de la placa metálica, o bien pueden colocarse en un disco de silicona que tiene unas ranuras predeterminadas para ellas. Una de las principales ventajas del Iodo-125, es que

manipulando el patrón de disposición y empleando fuentes radioactivas de diferente actividad, puede optimizarse la radiación total sobre las estructuras oculares más importantes (fovea y nervio óptico). Todo ello se ve facilitado por el empleo de programas informáticos desarrollados específicamente para esta finalidad, que permiten hacer una planificación sobre el volumen tumoral a tratar, dentro del globo ocular, reconstruido mediante TAC o RM, permitiendo conocer la dosimetría en cualquier plano del espacio o en imágenes tridimensionales³⁰.

Diseño de la placa

El diseño de la placa de Iodo-125 ha evolucionado desde la usada por Rotman, *et al.*³¹ y Roberson, *et al.*³² al diseño que actualmente emplean los participantes en el COMS³³ y que nuestro grupo utiliza regularmente.

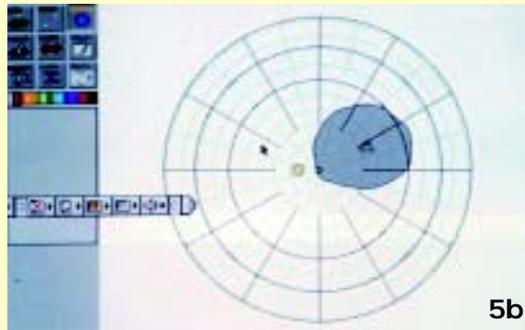
La placa tipo COMS es una placa de oro de aproximadamente 0,4 mm de espesor con un reborde alrededor. Dentro de este capuchón de oro se coloca un disco de silicona blanda (Silastic) con unos surcos para insertar las semillas de Iodo-125. De tal manera que los surcos por donde se introducen las semillas quedarán aplicados en la cara interna (cóncava) de la placa, imposibilitando su desplazamiento. El espesor del disco de silicona hace que las semillas queden separadas de la superficie escleral por 1 mm. La placa además presenta unas anillas para facilitar su sutura y fijación a la esclera (Figura 4).



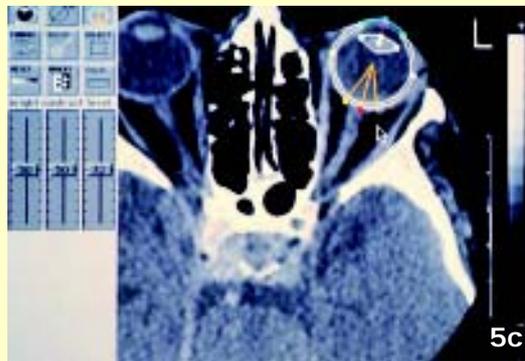
4a



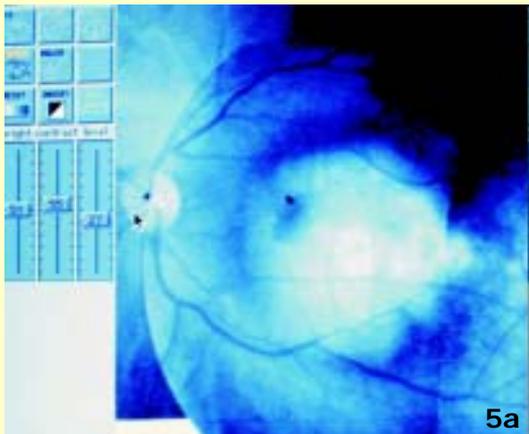
4b



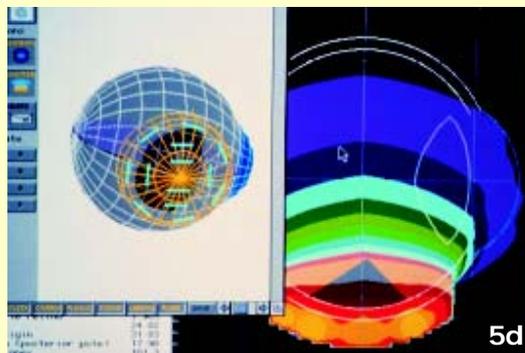
5a



5b



5c



5d

Figura 4.
Placa tipo COMS.
Compuesta por un capuchón metálico de una aleación de oro y un disco de silicona con ranuras para la colocación del material radioactivo
Figura 4a. Desmontada
Figura 4b. Montada

Figura 5.
Planning dosimétrico.
Introducción de datos en el sistema informático
Figura 5a. Imágenes fundoscópicas
Figura 5b. Diagrama retiniano
Figura 5c. Estudio mediante Tomografía Computerizada
Figura 5d. Reconstrucción en 3D del globo ocular y de la tumoración

También existe la posibilidad de adherir las semillas directamente sobre la superficie cóncava de la placa mediante cianocrilato, sin utilizar un disco de silicona³⁴. Las placas tipo COMS están disponibles en 5 diámetros desde 12 a 20 mm en intervalos de 2 mm., con discos de silicona que pueden albergar respectivamente 8, 13, 13, 21 y 24 semillas, en un patrón circular concéntrico. Debido a que el reborde de la placa es cilíndrico respecto de su eje central, su altura se incrementa proporcionalmente al diámetro de la placa, variando desde 2,5 a 3,3 mm.

La baja energía de los fotones del iodo-125, junto al diseño de la placa con un reborde alrededor, permiten la práctica eliminación de la radiación posterior en los tejidos orbitarios adyacentes, pero también permiten una reducción considerable de la radiación en las estructuras críticas del ojo, comparativamente con el cobalto-60 o con el tratamiento mediante aceleradores de partículas cargadas³⁵.

El cálculo de la distribución de dosis es realizado por el Departamento de Física Médica mediante un pro-

grama informático desarrollado por la Universidad de California³⁶, que permite tras introducir los datos referentes a la localización y tamaño tumoral según el estudio clínico, ecográfico y por Tomografía Computerizada previo, una reconstrucción en tres dimensiones del globo ocular y de la tumoración a tratar (Figura 5). Así podemos ver de manera directa sobre el volumen blanco, la distribución de las curvas de isodosis sobre la tumoración, y sobre las estructuras nobles del globo ocular (cristalino, nervio óptico y mácula). De esta manera variando la distribución y carga de las semillas podemos diseñar la placa radioactiva óptima para cada tumor, intentando siempre disminuir al máximo la radiación que recibe el nervio óptico y la fovea³⁷ (Figura 6).

Calculamos el tiempo en que el implante deberá permanecer suturado en el ojo, de tal manera que se libere una cantidad total de radiación de 8.000 a 10.000 cGy en el vértice tumoral y de 35.000 a 40.000 cGy en la base tumoral, con una tasa de dosis en el punto de prescripción (ápex tumoral) comprendida entre 50 rad/hora y 125 rad/hora. En nuestra serie el diámetro de placa más utilizado han sido la de 16 y 18 mm, con una carga media de 15

semillas. Siendo la duración media del implante de 113,72 horas (4,7 días), y la actividad media de las placas de 49,5 mCi.

Técnica quirúrgica

La colocación de una placa radioactiva puede realizarse tanto con anestesia local (retrobulbar) como general, dependiendo de las preferencias del propio cirujano y del paciente.

Se inicia la intervención abriendo la conjuntiva en el limbo, disección de la cápsula de Tenon y exposición mediante un retractor, de la superficie escleral que coincide con la base tumoral. Seguidamente valoramos minuciosamente la esclera y venas vorticosas para identificar cualquier extensión extraocular. Si la lesión está afectando la zona de inserción de un músculo, entonces procederemos a su desinserción.

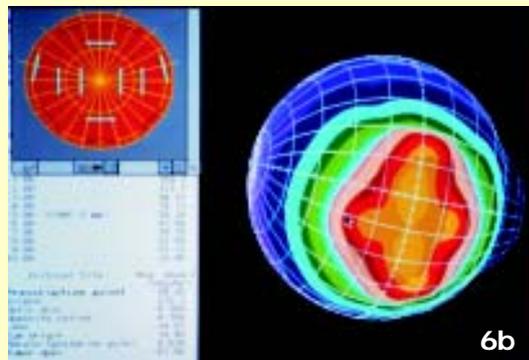
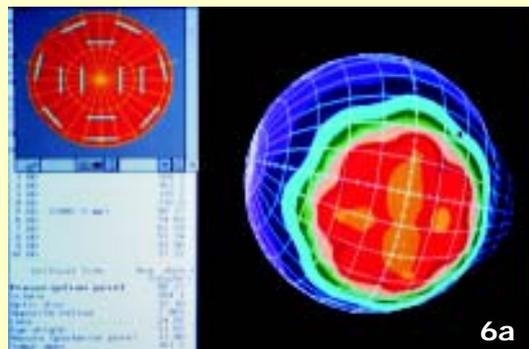
En la mayoría de los casos localizamos el perímetro de la base tumoral mediante la transluminación con una fuente de luz puntual y en caso de tumores poco pigmentados empleamos la oftalmoscopia indirecta con indentación esclera. En el caso de la transluminación colocamos la sonda tan cerca como podamos de la zona opuesta 180° a la tumoración, con el objeto de minimizar una incorrecta localización por una falsa sombra. Marcamos la superficie escleral con un lápiz quirúrgico o bien mediante diatermia. Seguidamente, colocamos un fantoma inactivo de las mismas dimensiones y forma que la placa que vamos a implantar, y que cubra el perímetro tumoral que hemos marcado con un margen de 2 mm libres a su alrededor. Colocamos varias suturas no absorbibles en la superficie escleral, en las posiciones marcadas por el fantoma inactivo, y posteriormente sustituimos el fantoma por la placa radioactiva anudando las suturas que hemos colocado previamente.

Durante la colocación tendremos la precaución de no dejar ningún espacio libre entre la esclera y la placa, todo ello es de vital importancia para una correcta distribución de la dosis radioactiva. La posición definitiva de la placa se puede controlar mediante ecografía en modo B³⁸. En el caso de interposición del tendón del oblicuo menor debremos tenerlo en cuenta para modificar la dosimetría.

Cerramos la conjuntiva sobre la placa con suturas de seda y finalizamos la intervención con inyecciones subconjuntivales antibióticas y antiinflamatorias.

El paciente será ingresado durante un periodo aproximado de 3-6 días, dependiendo de los cálculos pre-

Figura 6.
Planning dosimétrico.
Ejemplo de optimización de la radiación, en una tumoración de base ovalada, para disminuir la dosis sobre las estructuras nobles del globo ocular
Figura 6a. Diagrama de superficie escleral, con el esquema de la placa
Se aprecia una distribución prácticamente circular de las curvas de isodosis
Figura 6b. Diagrama de superficie escleral, con el esquema de la placa
Se aprecia mejor como se ha modificado la distribución en superficie escleral de las curvas de isodosis, ajustándose completamente a la forma de la tumoración, y reduciendo a la vez la radiación lateral que afecta al cristalino, nervio óptico y mácula



vios. Tras este periodo de tiempo, la placa radioactiva será retirada mediante anestesia retrobulbar o bajo sedación.

Indicaciones

En primer lugar debemos clasificar los tumores según su tamaño tumoral. En la práctica clínica nos es muy útil el estadiage del melanoma de úvea según el COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), que se resume en la Tabla 2.

Las indicaciones actuales de la braquiterapia para el melanoma de úvea aceptadas en la mayoría de centros de oncología ocular se resumen de la siguiente manera:

- Aquellos melanomas pequeños con tendencia documentada al crecimiento o que presentan signos claros de actividad en la primera visita. Consideramos factores de riesgo para el crecimiento o factores de riesgo metastásico los siguientes³⁹ (Figura 7):
 - Grosor superior a 1,1.
 - Margen posterior próximo al nervio óptico.
 - Síntomas.
 - Pigmento naranja.
 - Líquido subretiniano.
- La mayoría de melanomas de coroides y de cuerpo ciliar de tamaño medio y algunos de tamaño grande, en ojos con cierto potencial de conservación visual.
- Prácticamente todos aquellos melanomas, independientemente del tamaño, que están creciendo activamente en pacientes con ojo único.

Contrariamente a lo que se cree, la braquiterapia, puede ser utilizada en el tratamiento de tumores más grandes de 10 mm de grosor y de 15 mm de diámetro (melanomas grandes), sin que aparentemente ello influya en el pronóstico vital de estos pacientes, pero la morbilidad inducida por la radiación aumenta de manera considerable.

Parece que la braquiterapia presenta menor morbilidad que la fotocoagulación para el tratamiento de melanomas en la región macular o yuxtapapilar, cuando estos tumores presentan un grosor inferior a 4 mm, excepto aquellos de localización nasal. La fotocoagulación de este tipo de tumores, conduce a un deterioro inmediato de la visión, un alto riesgo de neovascularización coroidea, hemovitreo y oclusión de grandes vasos. La mayoría de pacientes con un tumor macular tratado mediante radioterapia, desa-

Pequeño	Menor de 3 mm de espesor y menor de 10 mm de diámetro
Mediano	3,1-10 mm de espesor o 10-16 mm de diámetro
Grande	Mayor de 10 mm de espesor o mayor de 16 mm de diámetro

Tabla 2.

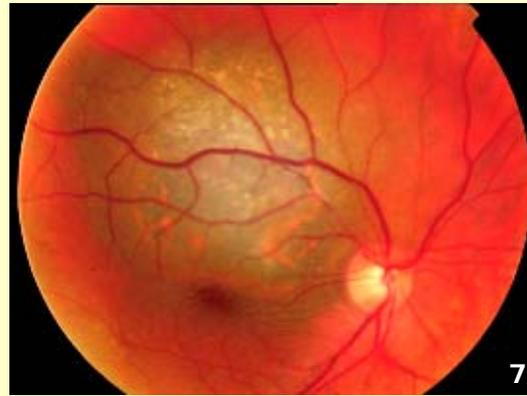


Figura 7.
Melanoma de pequeño tamaño con signos clínicos de actividad (pigmento naranja, proximidad al nervio óptico, líquido subretiniano)

rollarán un deterioro significativo de la visión central en un plazo de aproximadamente 2 años, pero conservarán la visión periférica y el globo ocular. En el caso de los melanomas yuxtapapilares se han diseñado placas radioactivas con una pequeña indentación que pueda albergar al nervio óptico, requiriendo para su colocación mayor habilidad y experiencia por parte del cirujano^{17,40-43}.

Asimismo, también se han diseñado placas con formas y curvaturas especiales para el tratamiento de los melanomas de cuerpo ciliar. Muchos de estos pacientes posteriormente desarrollarán una catarata, que podrá intervenir una vez controlado el crecimiento tumoral.

Finalmente comentar que la braquiterapia puede utilizarse también en aquellos casos con extensión extraescleral pequeña, constatada pre- o peroperatoriamente. Parece ser que en estas zonas la esclera presenta un grosor prácticamente normal, representando esta extensión una migración de células cancerosas por un canal emisario preexistente.

Complicaciones

Tras el tratamiento con braquiterapia para el melanoma de úvea, son pocas las complicaciones

precoces. Quizás la más frecuente es la diplopia, apareciendo generalmente en aquellos casos en que hemos desinsertado un músculo ocular, para la correcta localización de la base tumoral. También se han descrito reacciones exudativas como ablatio retinae o amotio choroideae, que se observan sobre todo después de aplicadores de Rutenio-106 con altas dosis y un tiempo de irradiación inferior a cuatro días. Estas reacciones, por lo general, tienen buen pronóstico, ya que regresan espontáneamente.

Las complicaciones tardías más frecuentes son: vasculopatía tumoral por radiación, retinopatía y papilopatía por radiación, catarata, hemorragia vítrea, oclusión del punto lagrimal, queratoconjuntivitis seca, uveitis anterior, necrosis escleral y diplopia persistente. La utilización de isótopos de baja energía, como el yodo o el paladio, y el empleo de nuevas técnicas como la hipertermia, que describiremos más adelante, parece que van a disminuir la incidencia de estos trastornos⁴⁴⁻⁵¹.

La complicación más temida es la retinopatía radiogénica, que se caracteriza por trastornos de la permeabilidad y oclusiones de la red capilar que se pueden objetivar en la angiografía fluoresceíngrafía. Más adelante se producen también oclusiones en las arterias de mayor calibre, a las que siguen necrosis retiniana, hemorragias por microaneurismas, exudados algodonosos y exudados duros, incremento de la tortuosidad (retinoteliectasias) y neovascularización. También pueden aparecer oclusiones de venas o arterias principales. En estadios finales aparecerá hemovitreo, desprendimiento de retina y atrofia óptica. Típicamente la retinopatía por radiación tiene lugar entre 6 meses y 3 años tras el tratamiento, aunque puede aparecer mucho más tarde. Las medidas terapéuticas con fotocoagulación panretiniana, la respiración con oxígeno hiperbárico y el tratamiento con prednisolona sistémica no han ofrecido resultados dignos de mención.

La neuropatía óptica por radiación se ha descrito por muchos autores⁵², y puede ser secundaria a daño vascular o a degeneración retiniana. Clínicamente puede dividirse en dos grupos:

1. Lesión en el extremo distal del nervio que origina una neuropatía isquémica, palidez del disco, edema, y hemorragias alrededor y en el disco.
2. Lesión en el extremo proximal que origina una neuropatía óptica retrobulbar sin cambios detectables alrededor del disco.

El inicio de una neuropatía óptica inducida por radiación puede venir marcado por la aparición de un edema retiniano peripapilar circinado, que puede

permanecer durante varias semanas y puede desaparecer a medida que va instaurándose la atrofia. La visión residual puede quedar limitada a contar dedos o a percepción luminosa. La angiografía fluoresceíngrafía permite valorar la isquemia del nervio óptico, con áreas de no perfusión.

La neuropatía óptica puede aparecer desde varios meses hasta años después de la irradiación, observándose un pico entre 1-1,5 años del tratamiento.

Otra complicación es la recidiva tumoral tras un tratamiento con braquiterapia, considerándose entonces un tratamiento fallido. Distinguimos dos estados:

- *Sospecha de recidiva*: Consideraremos sospecha de recidiva cualquiera de los siguientes supuestos:
 - Un incremento del 15% en la altura tumoral, constatado mediante ecografía.
 - Un incremento de 250 micras en el perímetro tumoral, constatado clínicamente.
- *Recidiva documentada*: Cuando tras cumplir criterios de sospecha de recidiva, aparece:
 - Un incremento adicional del 15% en la altura tumoral, constatado mediante ecografía.
 - Un incremento adicional de 250 micras en el perímetro tumoral, constatado clínicamente.

En este último caso podemos optar por repetir el tratamiento con radioterapia o bien por la enucleación del globo ocular.

Comparando las complicaciones de la braquiterapia, con la radiación externa mediante partículas cargadas, en esta última técnica se presenta una mayor morbilidad en el segmento anterior, sobre todo glaucoma neovascular, así como una mayor frecuencia de epifora, ojo seco, y pérdida de pestañas, todo ello parece que relacionado con el paso del haz de partículas cargadas a través del segmento anterior ocular. En contrapartida la incidencia de retinopatía y papilopatía por radiación son prácticamente similares en los dos métodos de tratamiento^{53,54}. Así, los resultados clínicos en cuanto a control tumoral y conservación del globo ocular prácticamente son superponibles^{53,54}.

Resultados

Los resultados de la braquiterapia para el tratamiento del melanoma de úvea, tal como se ha comentado anteriormente han sido muy favorables, no existiendo diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la supervivencia, en numerosos estudios

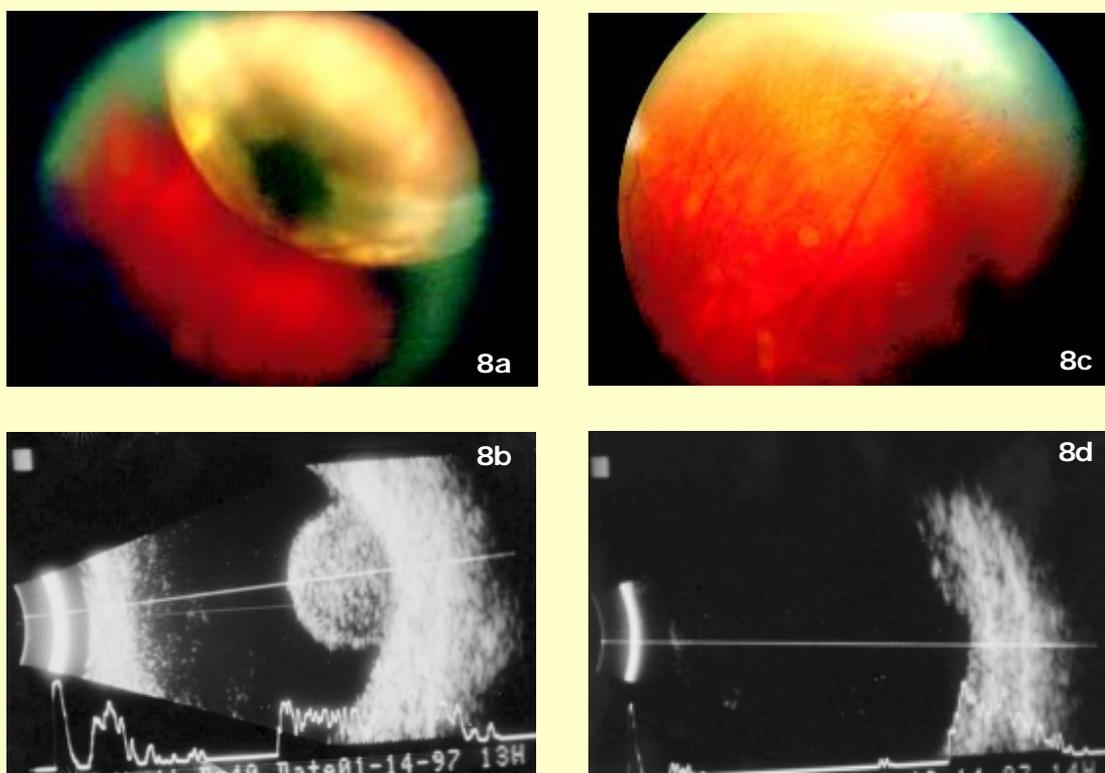


Figura 8.
Ejemplo de involución tumoral tras el tratamiento con braquiterapia con yodo-125
Figura 8a. Melanoma localizado a nivel preequatorial de gran tamaño (9x15x16mm)
Figura 8b. Ecografía en modo B de la tumoración
Figura 8c. Regresión tumoral a los 10 meses del tratamiento
Figura 8d. Ecografía en modo B de la lesión

retrospectivos ajustados mediante factores pronósticos, entre los pacientes enucleados, y los tratados con radioterapia, así como recientemente en estudios prospectivos randomizados^{3-6,8}.

Diversos estudios histopatológicos han demostrado como la radioterapia disminuye la actividad mitótica de las células tumorales e induce una necrosis marcada⁵⁵⁻⁵⁷, siendo por lo tanto una técnica eficaz en el control del crecimiento tumoral.

Tras el tratamiento con radioterapia, algunos tumores involucionan de manera sorprendentemente rápida, alcanzando en pocos meses un aplanamiento prácticamente total, en contrapartida otros tumores apenas se modifican, tras esta terapéutica. Este comportamiento involutivo, tan variable puede explicarse, por la diferente velocidad de crecimiento de las células tumorales, previamente al tratamiento. Así una involución, extremadamente rápida, traduce la presencia de un tejido con una velocidad de crecimiento muy alta, aumentando el riesgo de metástasis, y por lo tanto empeorando el pronóstico vital⁵⁸.

Desde Septiembre de 1996 hasta Diciembre 2004, en la Unidad de Oncología Ocular del Hospital Uni-

versitario de Bellvitge hemos valorado 726 pacientes afectados de tumoraciones intraoculares, de los cuales 337 presentaban un melanoma de úvea. Un 27% de estos pacientes han sido enucleados, a un 52% (175 pacientes) se les ha practicado braquiterapia con yodo-125, y el resto (21%) han recibido otros tratamientos conservadores. De estos pacientes un 5,5% fueron clasificados como COMS 1, un 73,3% como COMS 2, y un 19,1 % como COMS 3. Durante el periodo de seguimiento que ha sido de 1323.32 días de media (3,6 años), se ha constatado una reducción del grosor tumoral de 5,9mm de media a 2,5mm de media (57,6% de reducción en altura). Naturalmente la reducción tumoral en términos de volumen de la lesión, asumiendo que la forma de la tumoración es equivalente a una hemiesfera, es ostensiblemente superior, puesto que corresponde a una reducción media de un 62,9% del volumen inicial (Figuras 8 y 9).

Globalmente, después del tratamiento con braquiterapia un 38,2% de pacientes mantienen una agudeza visual de 0,1 o superior, y si diferenciamos el grupo de pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban una buena agudeza visual, prác-

Figura 9.
Otro ejemplo de involución tumoral tras el tratamiento con iodo-125

Figura 9a. Melanoma cupuliforme emelanótico
Figura 9b. Ecografía en modo B de la tumoración

Figura 9c. Regresión tumoral considerable a los 12 meses

Figura 9d. Ecografía en modo B de la lesión

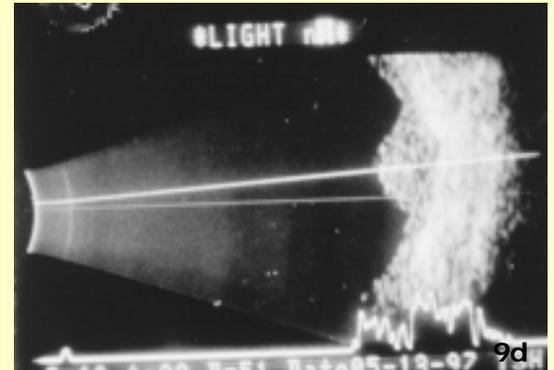
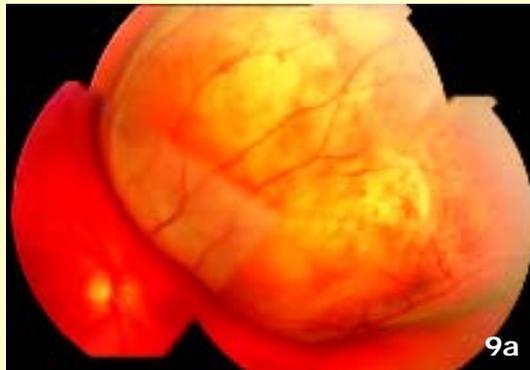


Figura 10.
Diagrama de barras en que se compara la agudeza visual preoperatoria con la AV postoperatoria

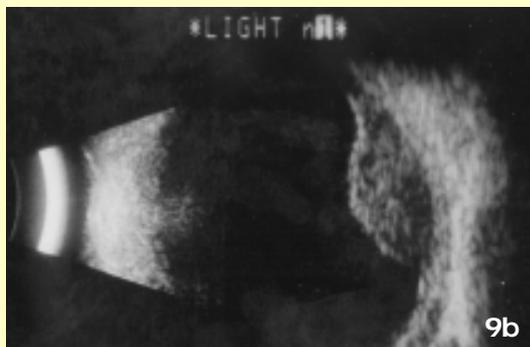
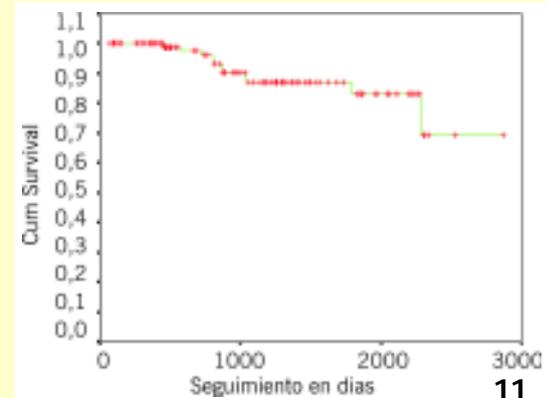
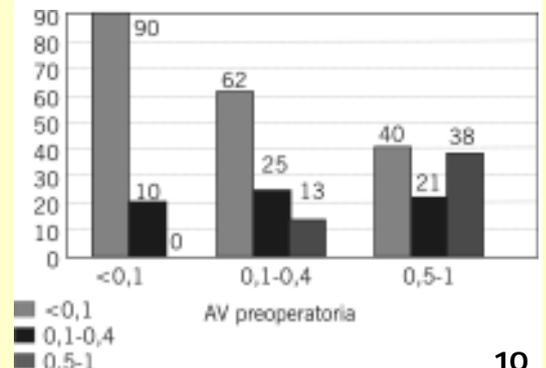


Figura 11.
Tabla de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier



ticamente un 60% de estos pacientes conservan una visión útil (Figura 10).

Hemos diagnosticado la presencia de metástasis en 21 pacientes (16%). Con una supervivencia acumulada a los 5 años del 78,31 (Figura 11).

Cuando valoramos la supervivencia en función del tamaño tumoral según la clasificación del COMS 1, 2 y 3, los porcentajes de supervivencia acumulada han sido del 100%, 82% y del 76% respectivamente (Figura 12).

En cuanto a las complicaciones hemos diagnosticado diplopia en el 8,6% de los pacientes (que en la mayoría de casos ha sido transitoria), hemovítreo en un 6,6%, retinopatía por radiación en el 17,2%, neuropatía por radiación en el 6,8%, necrosis escleral en el 1% y catarata en el 36,6%.

Se han practicado 12 enucleaciones (6,8%) por diversas causas: desprendimiento de retina total(1), endoftalmitis (1), glaucoma neovascular (5) y recidiva local (5).

Consideraciones futuras

En un futuro próximo mejorará el diseño y construcción de las placas radioactivas, viéndose facilitado por el desarrollo de planificaciones asistidas por ordenador³⁰.

Asimismo, existe un interés creciente en la hipertermia combinada con la radioterapia. Esta técnica, aumenta la sensibilidad de las células tumorales a la radiación, sobre todo en las zonas hipóxicas, siendo así de gran utilidad en el caso del melanoma de coroides, puesto que es una lesión relativamente poco vascularizada. Actualmente, la hipertermia a nivel local se puede conseguir mediante láser de diodo, esta técnica la denominamos termoterapia transpupilar (TTT)^{59,60}

También es muy importante resolver el problema de la enfermedad metastásica, y para ello necesitamos entender qué desencadena el proceso metastásico, cómo podemos prevenirlo, cómo podemos diagnosticarlo precozmente y finalmente cómo podemos tratarlo. Se deben realizar estudios para identificar fármacos o bien otros tipos de intervenciones que permitan controlar, eliminar o interrumpir los diferentes eventos que pueden ocurrir en el proceso metastásico, para que clínicamente sea manifiesto⁶¹⁻⁶⁴.

Conclusiones

El tratamiento conservador del melanoma de úvea mediante placas radioactivas (Braquiterapia) presenta la ventaja de mantener la fuente de irradiación directamente sobre la base tumoral, irradiando en menor proporción los tejidos adyacentes.

La braquiterapia no presenta diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la supervivencia, entre los pacientes enucleados y los tratados con esta técnica, en numerosos estudios retrospectivos ajustados mediante factores pronósticos y el estudio COMS³⁻⁶.

Diversos estudios histopatológicos, han demostrado como la radioterapia disminuye la actividad mitótica de las células tumorales e induce una necrosis marcada⁵⁵⁻⁵⁷, siendo por lo tanto una técnica eficaz en el control del crecimiento tumoral.

Tras el tratamiento con radioterapia, algunos tumores involucionan de manera sorprendentemente rápida, alcanzando en pocos meses un aplanamiento prácticamente total, en contrapartida otros tumores ape-

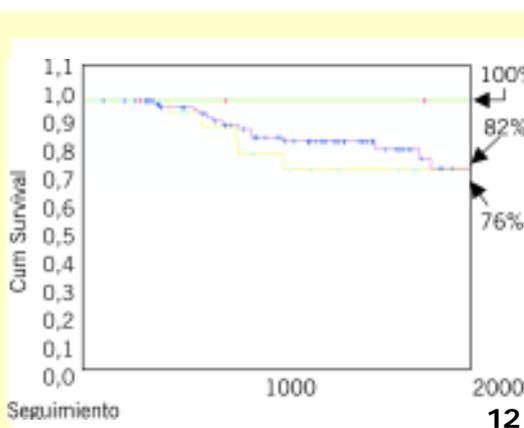


Figura 12.
Tabla de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier, según la clasificación del COMS.

nas se modifican, tras esta terapéutica. Este comportamiento involutivo, tan variable puede explicarse, por la diferente velocidad de crecimiento de las células tumorales, previamente al tratamiento.

Los resultados de la braquiterapia con Iodo-125 para el tratamiento del melanoma de úvea, en nuestra serie, tal como se ha comentado anteriormente han sido muy favorables, siendo similares a los publicados por otros autores. La mayoría de los pacientes han experimentado una disminución considerable en el tamaño de su tumoración, con buena preservación de su agudeza visual. Nuestras tasas de supervivencia son similares a otras series internacionales publicadas.

Podemos concluir, que ante la información de que disponemos en el momento actual, todo paciente con un melanoma de úvea debería ser informado de todas las posibilidades terapéuticas, tanto conservadoras como no conservadoras, y de la no existencia de diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a largo plazo entre la enucleación y el tratamiento conservador con radioterapia, de esta manera haremos participar al paciente en la elección del tratamiento que va a recibir.

Bibliografía

1. Chalkely T. Ocular melanoma Task Force report. *Am J Ophthalmol* 1980;90:728-33.
2. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma

- prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? *Br J Ophthalmol* 1978;62:420-5.
3. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1979;87:741-60.
 4. Seddon JM, Grogoudas ES, Albert DM, Hsieh CC, Polivogianis L, Friedenbergr GR. Comparison of survival rates for patients with uveal melanoma after treatment with proton beam irradiation or enucleation. *Am J Ophthalmol* 1985;99:282-90.
 5. Augsburger JJ, Gamel JW, Sardi VF, Greenberg RA, Shields JA, Brady LW. Enucleation vs cobalt plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1986;104:655-61.
 6. Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, Haik BG, Bedford M, Parker S, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanomas: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol* 1988;72:494-7.
 7. Lommatzsch PK. Results after beta irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanoma. 20 years' experience. *Br J Ophthalmol* 1986;70:844-51.
 8. The Collaborative Ophthalmology Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS report no. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969-82.
 9. Weve H. On diathermy in ophthalmic practice. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1939;59:43-80.
 10. Meyer-Schwickerath G. The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. *Arch Ophthalmol* 1961;66:458-66.
 11. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds: *Br J Ophthalmol* 1930;14:145-56.
 12. Stallard HB. Malignant melanoblastoma of the choroid. *Mod Probl Ophthalmol* 1968;7:16-38.
 13. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 1966;50:147-55.
 14. Brady LW, Shields JA, Augsburger JJ, et al. Malignant intraocular tumors. *Cancer* 1982;49:578-85.
 15. Char DH, Lonn LI, Margolis LW. Complications of cobalt plaque therapy of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1977;84:536-41.
 16. Shield JA, Augsburger JJ, Brady LW. Cobalt plaque therapy of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 1982;89:1201-7.
 17. Shields JA, Shields CI, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Survey of Ophthalmol* 1991;36:161-95.
 18. Shields JA. The diagnosis and management of intraocular tumors. St Louis: Mosby-Year Book, Inc 1983.
 19. Muller RP, Busse H, Potter R, et al. Results of high dose 106 Ruthenium irradiation of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1749-55.
 20. Wessing A, Foerster MH, Fried M. Combined Ruthenium radiatio and photocoagulation therapy for malignant choroidal melanoma. *Int Ophthalmol* 1982;5:124.
 21. Damato BE. An approach to the management of patients with uveal melanoma. *Eye* 1993;7:388-97.
 22. Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with Iodine-125. *Ophthalmol* 1980;87:582-90.
 23. Bornfeld N, Alberti W, Foerster MG, et al. External beam therapy of choroidal melanoma: preliminary report. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983;103:68-71.
 24. Gragoudas ES, Goitein M, Koehler AM, et al. Proton irradiation of choroidal melanomas: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1583-91.
 25. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, et al. Proton beam irradiation of uveal melanoma: Results of 5 1/2 year study. *Arch Ophthalmol* 1982;100:928-34.
 26. Char DH, Castro JR. Helium ion therapy for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1982;100:935-8.
 27. Char DH, Castro JR Kroll SM, et al. Five year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:209-14.
 28. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmol* 1990;97:769-77.
 29. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, et al. Uveal melanomas near the optic disc or fovea: Visual results after proton beam irradiation. *Ophthalmol* 1987;94:354-61.
 30. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, ligget PE, Petrovich Z. Optimizacion of I-125 ophthalmic plaque brachytherapy. *Med Phys* 1990;17:1053-7.
 31. Rotman M, Packer S, Albert D, et al. Removable Iodine-125 ophthalmic applicators in the treatment of ocular tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4(Suppl 2):238-9.
 32. Robertson DM, Fountain KS, Anderson JA, et al. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:294-306.
 33. Earle J, Kline RW, Robertson DM. Selection of Iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol* 1987;105:763-4.
 34. Packer S, Rotman M, Salanitro P. Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma. Clinical experience. *Ophthalmol* 1984;91:1700-8.
 35. Fairchild RG. New radiotherapeutic techniques in nuclear ophthalmology. *Sem Nucl Med* 1984;14:35-45.
 36. Astrahan MA, Luxton G, Gabor J, et al. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque

- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:697-87.
37. Astrahan Ma, Luxton G, Jozsef G, Liggett Pe, Petrovich Z. Optimizacion of I-125 ophthalmic plaque brachytherapy. *Med Phys* 1990;17:1053-7.
 38. Pavlin Cj, Japp B; Simpson ER, et al. Ultrasound determination of the relationship of radioactive plaques to the base of choroidal melanomas. *Ophthalmology* 1989;96:538-42.
 39. Shields Cl, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.
 40. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma. En: Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors. A text and atlas. Philadelphia: Saunders, 1992:172-205.
 41. Lommatzsch PK. Treatment of choroidal melanoma with 106-Ru/106-Rh Beta ray applicators. *Surv Ophthalmol* 1974;19:85-100.
 42. De Potter P, Shields CL, Shields JA, et al. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of yuxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. *Br J Ophthalmol* 1994 (en curso)
 43. Lommatzsch PK. Manejo del melanoma de coroides. En: Lommatzsch PK. *Tumores intraoculares*. Madrid: Ed. Marban, 1993.
 44. Finger PT. Microwave plaque thermoradiotherapy: result of a seven-year study. *Free paper on annual meeting of AAO*, Chicago, 1993.
 45. Lagendijk JJW. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye. *Phys Med Biol* 1982;27:1313-24.
 46. Finger PT. Microwave plaque thermoradiotherapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1992;76:358-64.
 47. Liggett PE, Colin MA, Astrahan M, et al. Combined localized current field hyperthermia and irradiation for intraocular tumors. *Ophthalmol* 1991;98:1830-5.
 48. Coleman DJ, et al. Ultrasonic hyperthermia and radiation in the management of intraocular malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1986;101:635-42.
 49. AUGSBURGER JA. Ocular tumors: Does treatment work? *Ophthalmic surgery* 1990;21:9-14.
 50. Finger PT, Buffa A, Mishra S, et al. Palladium 103 plaque radiotherapy for uveal melanoma. Clinical experience. *Ophthalmology* 1994;101(2):256-63.
 51. Astrahan MA, Liggett P, Petrovich Z, Luxton G. A 500 KHZ localized current field hyperthermia system for use with ophthalmic plaque radiotherapy. Recent results. *Cancer Res* 1988;107:93-8.
 52. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, et al. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmolog* 1982;89:1489-93.
 53. Char DH, Quivey JM, Castro JR. Helium Ions versus Iodine-125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. *Ophthalmol* 1993;100:1547-54.
 54. Char DH, Castro JR, Quivey JM, et al. Uveal melanoma radiation. 125I brachytherapy versus helium ion irradiation. *Ophthalmol* 1989;96:1708-15.
 55. Goodman ES, Char DH, Crawford JB, et al. Uveal melanoma necrosis after helium ion therapy. *Am J Ophthalmol* 1986;101:643-5.
 56. Shields CL, Shields JA, Karlsson U, et al. Enucleation following plaque radiotherapy: for posterior uveal melanoma. Histopathologic findings. *Ophthalmol* 1990;97:1665-70.
 57. Crawford JB, Char DH. Histopathology of uveal melanomas treated with charged particle radiation. *Ophthalmol* 1987;94:639-43.
 58. Augsburger JJ, Gamel JW, Shields JA, et al. Post irradiation regression of choroidal melanomas as a risk factor for death from metastatic disease. *Ophthalmol* 1987;94:1173-7.
 59. Shields CL, Shields JA, et al. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1996;103(10):1642-50.
 60. Shields CL, Cater J, Shields JA. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2002;120:933-40.
 61. Rusciano D, Burger MM. Why do cancer cells metastasize into particular organs? *Bioessays* 1992;14:185-94.
 62. Robertson D. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136(1):161-70.
 63. Kivela T, Suci S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1115-20.
 64. Metastatic uveal melanoma Therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(1):81-92.