

TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO MEDIANTE
PLACAS DE BRAQUITERAPIA DE
LOS MELANOMAS DE COROIDES
Y CUERPO CILIAR**

FLOR ESCALADA GUTIÉRREZ

BARCELONA, ENERO 2004

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN.....	13
2. OBJETIVOS	19
3. INTRODUCCIÓN.....	23
3.1. MELANOMA MALIGNO DE UVEA	
3.1.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.....	24
3.1.2 EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.....	27
3.1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA	29
3.1.4 CLASIFICACIÓN.....	32
3.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	33
3.1.6 DIAGNÓSTICO.....	42

3.2 TRATAMIENTO DE LOS MELANOMAS OCULARES

3.2.1	OBSERVACIÓN.....	48
3.2.2	FOTOCOAGULACIÓN.....	48
3.2.3	DIATERMIA.....	49
3.2.4	CRIOTERAPIA.....	49
3.2.5	TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR.....	49
3.2.6	ENUCLEACIÓN.....	52
3.2.7	EXANTERACIÓN ORBITARIA.....	53
3.2.8	TRATAMIENTOS MEDIANTE CIRUGÍA ENDOCULAR.....	54
3.2.9	RADIOTERAPIA CON PARTÍCULAS CARGADAS.....	59

3.3 BRAQUITERAPIA EN EL MELANOMA DE COROIDES

3.3.1	MECANISMO DE DESTRUCCIÓN TUMORAL.....	64
3.3.2	DOSIMETRÍA.....	65
3.3.3	SELECCIÓN DEL ISOTOPO.....	65
3.3.4	DOSIMETRÍA DE LA PLACA DE YODO-125.....	69

3.3.5	DOSIMETRÍA DE LA PLACA DE RUTENIO-106.....	72
3.3.6	DATOS TASA DE DOSIS PARA PROTECCIÓN RADIACIÓN	78
3.3.7	RESULTADOS BRAQUITERAPIA.....	79

3.4 OTRAS BRAQUITERAPIAS

3.4.1	HILOS DE IRIDIO.....	82
3.4.2	PALLADIUM 103.....	83
3.4.3	COBALTO 60.....	84

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1	INTRODUCCIÓN.....	87
4.1.2	HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	87
4.1.3	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	89
4.1.4	ESTUDIOS SISTEMICOS.....	90
4.1.5	DISEÑO DE LA PLACA DE YODO-125.....	91
4.1.6	DISEÑO DE LA PLACA DE RUTENIO-106.....	95

4.1.7	MANEJO DE LAS PLACAS DE YODO-125 / RUTENIO-106.....	98
4.1.8	MATERIAL DE LA CONSULTA.....	101
4.1.9	MATERIAL QUIRÚRGICO.....	104
4.1.10	METODOLOGÍA QUIRÚRGICA.....	105

4.2 METODOS

4.2.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	109
4.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	110

4.3 ANALISIS ESTADÍSTICO

4.2.3	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	112
-------	------------------------------	-----

5. RESULTADOS.....121

6. DISCUSIÓN RESULTADOS

6.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....159

6.1.1 FACTORES QUE JUSTIFICAN EL TRATAMIENTO CON PLACAS DE BRAQUITERAPIA EN LOS MELANOMAS DE ÚVEA.....170

6.1.2 INDICACIONES DE TRATAMIENTO MEDIANTE PLACAS DE BRAQUITERAPIA EN LOS MELANOMAS DE ÚVEA.....172

6.1.3 FACTORES LIMITANTES TRATAMIENTO.....173

6.1.4 DISCUSIÓN SOBRE LAS DIFERENTES OPCIONES TERAPÉUTICAS.....175

6.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

6.2.1 DISCUSIÓN CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....178

6.2.2 DISCUSIÓN CARACTERÍSTICAS GENERALES MÉDICAS.....178

6.2.3 DISCUSIÓN CARACTERÍSTICAS TÉCNICA...179

6.2.4	DISCUSIÓN CARACTERÍSTICAS TUMORALES.....	180
6.2.5	DISCUSIÓN RECIDIVAS LOCALES.....	182
6.2.6	DISCUSIÓN RECIDIVAS SISTÉMICAS.....	183
6.2.7	DISCUSIÓN AGUDEZA VISUAL.....	184
6.2.8	DISCUSIÓN COMPLICACIONES.....	185
6.2.9	DISCUSIÓN ENUCLEACIÓN.....	188
7.	CONCLUSIONES.....	183
8.	BIBLIOGRAFIA.....	187

1. JUSTIFICACIÓN

La constante evolución de la medicina y la continua aparición de nuevos recursos tecnológicos, se ha hecho patente en nuestra especialidad médico quirúrgica, la Oftalmología, tanto a nivel diagnóstico como de tratamiento.

Las continuas mejoras en el campo tecnológico han logrado mejoras importantes en el campo del diagnóstico, que lo han hecho precoz y generalmente menos agresivo, lo que juntamente con la concienciación cada vez mayor de la población a acudir a revisiones rutinarias con los especialistas correspondientes, han llevado al diagnóstico temprano de patologías antes solamente detectadas en estadios muy avanzados.

Estos hechos han supuesto para nuestros enfermos afectados de patología oncológica ocular la posibilidad de un mejor pronóstico en cuanto a la disminución de la mortalidad y la morbilidad, ya que se logra una incorporación más precoz a las actividades laborales y sociales habituales.

La revisión bibliográfica de los tratamientos más o menos agresivos que se han ido practicando a los tumores intraoculares con unos resultados similares,

han conducido en los últimos años una actitud más conservadora en el manejo de ésta patología gracias a las nuevas tecnologías y al diagnóstico precoz, lo que conlleva un menor riesgo sistémico para el paciente y un mejor pronóstico a nivel local, no sólo en la aparición de complicaciones y mantenimiento de la agudeza visual.

Esta idea, en la que asentamos nuestro trabajo, la hicimos partiendo de los trabajos iniciales desde la primera descripción de melanoma de úvea hecha por Laennec (1) y la polémica de su tratamiento por Ernst Fuchs en 1882 (2) proponiendo la enucleación del ojo afecto cualquiera que fuese su visión, pasando por las diferentes técnicas para el manejo de este tumor como la revisión periódica, la fotocoagulación, la radioterapia externa, las diferentes formas de resección local, la termoterapia transpupilar con láser diodo y las placas de braquiterapia cargadas radioactivamente. Estas investigaciones han sido hechas por diferentes grupos de trabajo y los resultados de éstas nos han llevado a plantear nuestro estudio, con pacientes controlados por nosotros con melanomas intraoculares de úvea tratados con placas de braquiterapia, que cumplían los requisitos del protocolo que hicimos para el estudio.

Los resultados obtenidos en diferentes publicaciones de pacientes con melanomas de úvea tratados con braquiterapia eran alentadores, pero todavía no existía experiencia respecto a la iatrogenia local o sistémica que podían originar según el tamaño tumoral y localización para los que estaba indicada, ni se conocía el efecto que producía en tumores acompañados de líquido

subretiniano, ni tampoco si su efecto podía verse relacionado con la edad, sexo o coexistencia de enfermedades sistémicas como la hipertensión arterial o la diabetes. Nuestro estudio multifactorial quiere ayudar a resolver estas incógnitas.

2. OBJETIVOS

- 1. Evaluar mediante un estudio multifactorial los factores que influyen en la eficacia de la braquiterapia en el tratamiento de los melanomas de coroides y cuerpo ciliar.**

La eficacia se valoró mediante: disminución de la altura tumoral, conservación del globo ocular, AV final y supervivencia.

- 2. Estudiar los efectos adversos locales y sistémicos de dicho tratamiento en relación con la edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, localización y tamaño.**

Se evaluarán mediante biomicroscopía, retinografías y angiografías seriadas durante la evolución clínica, y también las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias en el ojo tratado, además de las pruebas complementarias sistémicas: analítica completa, estudio radiológico pulmonar, hepático y óseo.

- 3. Determinar los factores que limitan dicho tratamiento en base al estudio multifactorial.**

Se valorarán en función de la localización y tamaño tumoral.

3. 1. INTRODUCCION AL MELANOMA DE UVEA

3. 1. 1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El melanoma maligno de úvea se conoce desde hace más de cien años. René Théophile Laennec (1781-1826) (1) cirujano durante las guerras napoleónicas, describió estas tumoraciones pigmentadas y sus metástasis como “melanoses”. El inglés Lawrence (1845) hizo hincapié en su comportamiento maligno (3). Rudolf Virchow (1863) reconoció la importancia de la estructura histológica del tumor (4).

En 1868 aparecen los clásicos trabajos de Von Graefe (5) y de Knapp (6), que constataron los hallazgos de Virchow (4), aportando una precisa descripción sobre la clínica y la patología del melanoma intraocular.

Se continuaron realizando publicaciones hasta llegar a la detallada monografía de E. Fuchs en 1882, en la cual comenta 259 casos de melanomas malignos intraoculares (2). Otras recopilaciones históricas relevantes fueron las de Recklinghausen (7), Lawford y Collins (8), Panas y Rochon-Duvigneaud (9), Ribbert (10) con diferentes puntos de vista sobre el origen de las células pigmentadas. Desde que Masson (11) proclamó el origen neurógeno de los melanomas cutáneos, hoy en día se defiende desde los trabajos de Dvorak-Theobald (1937) (12) que los melanomas de coroides se

forman a partir de melanocitos pluripotenciales del tubo neural y, que por tanto tendrían una génesis neuroectodérmica.

En 1978, Lorenz Zimmermann (13) después de reevaluar las estadísticas sobre la supervivencia de los pacientes enucleados, observó que la mortalidad antes de la enucleación de un melanoma era del 1 % y, que aumentaba brusca e inmediatamente después de la enucleación a un 8 %, lo cual atribuyó a la manipulación del globo ocular durante la cirugía o a la influencia desfavorable de la exéresis del tumor a nivel de los mecanismos de defensa inmunitarios. En este contexto, Zimmerman (14) preconizó el empleo de técnicas quirúrgicas atraumáticas y, recuperó y extendió la antigua idea de Stallard (15) de tratar los melanomas con placas radioactivas.

Esta hipótesis llevó a la creación en el año 1986, de un estudio prospectivo randomizado y multicéntrico en los Estados Unidos, el COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) esponsorizado por el National Eye Institute of the National Institutes of Health, en el cual participan más de 40 clínicas de USA y Canadá. El objetivo de dicho estudio es comparar el papel de la braquiterapia versus la enucleación con respecto a la supervivencia (metástasis) a largo plazo (5 y 10 años) en pacientes seleccionados afectados de melanoma intraocular. Desde el inicio del COMS hasta la actualidad, se han ido ofreciendo periódicamente los resultados obtenidos en diversas publicaciones científicas y congresos.

3. 1. 2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LOS MELANOMAS OCULARES

➤ Incidencia

Tiene una incidencia media por 100.000 habitantes de 0,87 para hombres y 0,82 para mujeres en individuos de raza caucásica (16, 17, 18) y es entre 15-50 veces menos frecuente en individuos de raza negra; su incidencia en otras razas es intermedia (19). Son muy raros los melanomas de úvea en Japón (20). En la Tabla 3.1 se exponen las incidencias obtenidas en estudios poblacionales de varias regiones.

Tabla 3.1 Incidencia de los melanomas en diferentes poblaciones. Número de casos por 100.000 habitantes por año.

AUTORES Y REFERENCIAS	PERIODO	INCIDENCIA	PAIS
Dorn et Cutler, 1959 (21)	1947-1952	0,52	Estados Unidos. Estadísticas Nacionales
Mork, 1961 (22)	1953-1960	M=0,9 F=0,7	Noruega
Grönvall et Mark, 1963 (23)	1940-1963	0,89	Suecia
Scotto et al, 1976 (24)	1969-1971	0,6	Estados Unidos
Shammas et Watzle, 1977 (25)	1969-1971	0,49	Estados Unidos. Iowa. Sólo población blanca.
Wilkes et al, 1979 (26)	1935-1974	M=0,5 F=0,9	Estados Unidos. Minnesota.

Birdsell et al, 1980 (27)	1967-1976	0,6	Canada
Abramson, 1983 (19)	1956-1975	0,72	Suecia
Jensen et Prause, 1983 (28)	1950-1959 1960-1969 1979-1979	0,63 0,81 0,85	Dinamarca
Iscoovich et al, 1995 (29)	1961-1989	M=0,57 F= 0,57	Israel, población exclusivamente de raza judía
Lommatzsch et al, 1985 (30)	1961-1965 1966-1970 1971-1975 1976-1980	M=0,86 F=0,79 M=0,83 F=0,82 M=0,84 F=0,84 M=0,96 F=0,84	República democrática alemana
Vidal et al, 1995 (31)	1992	0,73	Francia, encuesta nacional
COMS Report nº 6, 1998 (32)	1996 - 1998	0,24	Estados Unidos
Gislason et al, 1985 (33)	1955 - 1979	M = 0,7 F = 0,5	Islandia

➤ **Factores de riesgo del melanoma de úvea**

• **Factores de riesgo demográficos**

La edad y el sexo son factores de riesgo conocidos en el melanoma ocular. La media de edad en la que se diagnostica un melanoma de coroides está entre los 55 - 60 años en la mayoría de las series (32). La incidencia de los melanomas de úvea aumenta a partir de la cuarta década y culmina en 3-4 casos por 100.000 habitantes al año en la sexta y séptima década (22, 28, 29, 31, 33 - 38).

En la mayoría de los estudios en los que se ha trabajado con un gran número de pacientes afectos de melanomas de úvea, dicha tumoración muestra una ligera preponderancia en el sexo masculino del orden de un 5 % de media con respecto al sexo femenino. Esta preponderancia puede ser debida a factores hormonales o a determinados factores de riesgo que son todavía desconocidos (30, 39, 40).

La influencia de factores socioeconómicos en la incidencia, prevalencia y pronóstico de los melanomas de úvea ha sido estudiada, pero no se ha encontrado ningún factor que juegue un papel significativo (41 - 44).

• **Factores de riesgo constitucionales y hereditarios**

La hiperpigmentación ocular congénita también conocida como melanocitosis ocular y el síndrome del nevus displásico parecen estar asociados con mayor predisposición a desarrollar melanomas de úvea (45, 46).

Las anomalías cromosómicas más frecuentemente encontradas son: la delección parcial del brazo corto del cromosoma 9, la multiplicación de una porción del brazo largo del cromosoma 8, monosomía del cromosoma 3 y pérdida de material del brazo largo del cromosoma 6 que pasa al brazo corto (47 - 49).

- **Factores de riesgo exógenos**

Los pacientes con historia de mayor exposición solar suelen desarrollar los melanomas de coroides más tarde en el tiempo (50), pero no se ha podido demostrar un aumento de la frecuencia del melanoma de coroides, tal como ocurre con el melanoma cutáneo (32). Tampoco se ha podido demostrar una mayor incidencia en relación con el hábito tabáquico, actividad laboral, factores reproductivos o terapia estrógena (51).

3. 1. 3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Para el pronóstico de un paciente con melanoma maligno de coroides, los diferentes tipos celulares son de relevancia (52):

- *Tipo celular fusiforme A*: células alargadas, delgadas con núcleo cromático denso, rara vez nucleolos y apenas mitosis.
- *Tipo celular fusiforme B*: células más bastas que las A y nucleolo más evidente.
- *Melanocitos epiteloides*: recuerdan a epitelios con sus células grandes, bastas. Un marcado pleomorfismo, gigantescos nucleolos y una unión celular laxa indican un tumor muy maligno.
- *Melanocitos pequeños, poligonales, malignos*: están formados por pequeñas células con poco citoplasma, núcleo redondo y nucleolo claro.

De acuerdo con los criterios citológicos y que en un tumor se pueden encontrar diferentes tipos celulares, la Comisión de la OMS (Organización Mundial de la Salud) bajo la presidencia de Zimmermann en 1979 (53) realizó la siguiente clasificación:

- *tipo celular fusiforme (44 %)* se subdividen en:
 - *tipo celular fusiforme A*: están formados por células fusiformes del tipo A en más de un 75 %, el resto son fusiformes del tipo B
 - *tipo celular fusiforme B*: están formados por células fusiformes del tipo B en más de un 25 %, el resto son fusiformes del tipo A y un pequeño % de células epiteloides

- células epitelioides (3%) si contienen células epitelioides en más de un 75 %, las demás células pueden ser fusiforme A y/o B
- células mixtas (45 %) contienen tanto células fusiformes como epitelioides

Los tumores que contienen sólo células necróticas (7 % de los tumores) no pueden definirse como de un tipo o de otro.

En muchos estudios, los melanomas de células fusiformes se asocian a una mayor supervivencia, que los formados por células epitelioides (54). De ahí, que los tumores de iris, más frecuentemente formados por células fusiformes, se asocien a mayor supervivencia que los de cuerpo ciliar o coroides, que están formados más frecuentemente por células epitelioides.

El análisis molecular de los tumores puede ayudar en el desarrollo de marcadores pronósticos indicadores del riesgo que existe de metástasis cuando se diagnostica un melanoma de úvea. Las células que presentaban MUM-2B eran epitelioides, indiferenciadas, altamente invasivas y facilitadoras de la vascularización. Por el contrario, las células con MUM-2C eran de tipo fusiforme, con dificultad para la invasión y con escasa capacidad para facilitar la vascularización. Mediante técnicas de PCR (Polimerase Chain Reaction) la diferencia entre las MUM-2B y MUM-2C estaba en la diferencia de expresión de 210 genes, lo cual originaba los diferentes fenotipos. Estos estudios pueden ayudar en el desarrollo de nuevas terapias y de marcadores tumorales para predecir el resultado visual de los pacientes con melanoma de úvea (54).

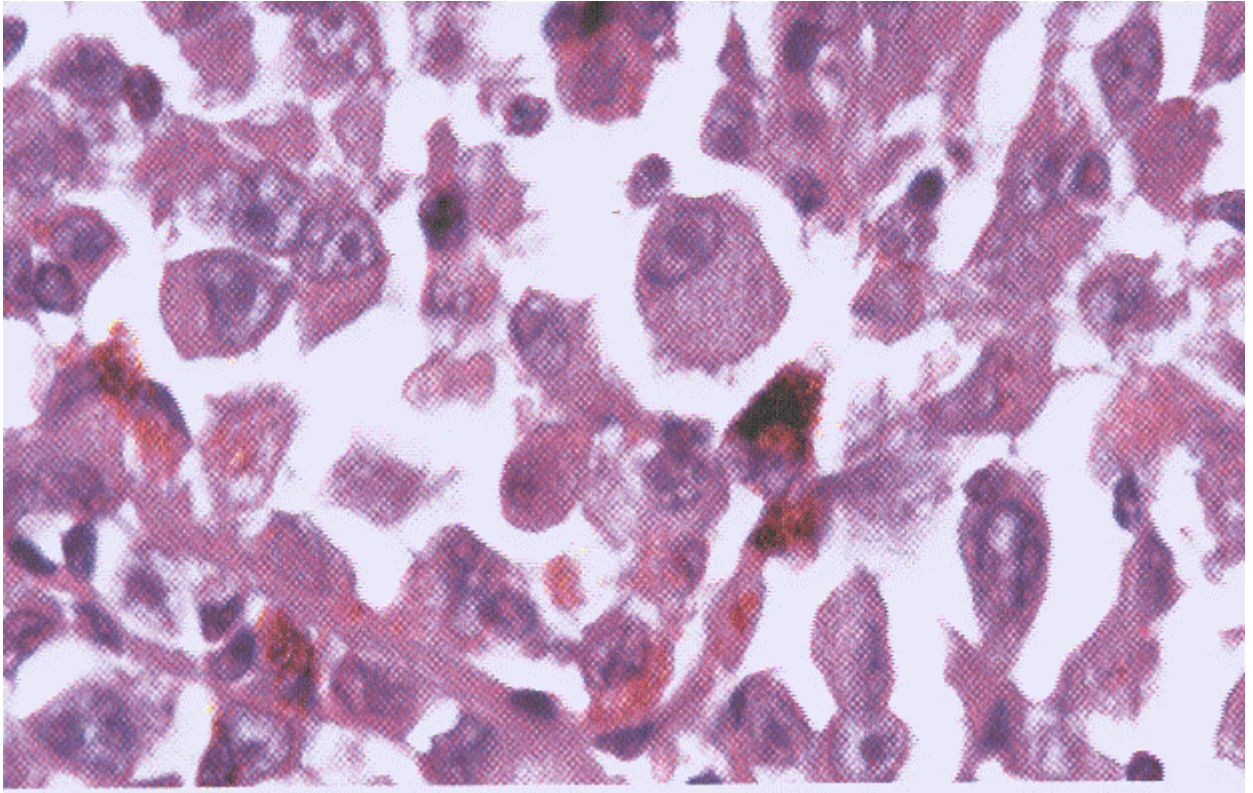


Fig 3.1.1. Melanoma de coroides tipo epiteliode. Se observan células grandes y pequeñas.

3. 1. 4. CLASIFICACION

Los melanomas de la coroides y del cuerpo ciliar se subdividen en función de su tamaño y su extensión en 4 categorías, dentro de la clasificación TNM de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) (55):

❖ Para los tumores de cuerpo ciliar:

- T1: tumor limitado al cuerpo ciliar
- T2: tumor afectando la cámara anterior y / o el iris
- T3: tumor infiltrando la coroides
- T4: tumor con extensión extraescleral

❖ Para los tumores de la coroides:

- T1: tumor ≤ 10 mm en su diámetro mayor y grosor ≤ 3 mm:
 - T1a: tumor ≤ 7 mm en su diámetro mayor y espesor ≤ 2 mm.
 - T1b: tumor > 7 mm pero ≤ 10 mm en su mayor extensión con grosor > 2 mm y ≤ 3 mm.
- T2: tumor > 10 mm, pero ≤ 15 mm en su mayor diámetro con grosor comprendido entre > 3 y ≤ 5 mm.
- T3: tumor > 15 mm en su mayor diámetro con grosor > 5 mm.
- T4: tumor con extensión extraescleral.

Cuando la evaluación entre el diámetro y el espesor tumoral conlleva una discordancia, se escoge la categoría más elevada.

3. 1. 5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El melanoma de úvea es una neoplasia maligna que se origina en los melanocitos del neuroectodermo de la coroides, cuerpo ciliar o iris. Se trata de la neoplasia primaria ocular más frecuente en los adultos (56, 57).

Está bien documentada su capacidad para metastatizar por vía hemática y en ese caso, el paciente tiene un mal pronóstico vital. El órgano al que metastatiza más frecuentemente es el hígado. Los melanomas confinados al iris parecen tener menos malignidad en cuanto al potencial de metastatizar que los que se localizan en coroides o cuerpo ciliar (58, 59).

➤ **Sintomatología**

La mayoría de estos tumores se diagnostican al acudir el paciente a la consulta por visión borrosa, pérdida de campo visual, miodesopsias o ftopsias. Otros se pueden detectar en revisiones oculares de rutina o, cuando están en un estadio muy avanzado y producen dolor por glaucoma secundario debido entre otras causas a la compresión directa de los nervios ciliares (57, 58, 60). La sintomatología de los melanomas de coroides o de cuerpo ciliar no es específica.

La precocidad y las características de los síntomas iniciales van a depender de la localización del tumor y de que exista o no desprendimiento exudativo de la retina asociado. Si el tumor se localiza próximo al área macular los síntomas (disminución de agudeza visual, escotoma...) aparecen de más precozmente que en el caso de los de localización periférica que pasan durante más tiempo desapercibidos y que se diagnostican al aparecer los síntomas provocados por

el desprendimiento exudativo asociado (fotopsias, miodesopsias...) o en una visita de control.

En la evolución del tumor pueden aparecer otros síntomas, como hemorragias vítreas o los secundarios a necrosis tumoral: iridociclitis, uveitis, escleritis...porque el tejido tumoral necrótico es un irritante potente y pequeñas áreas necróticas pueden provocar signos inflamatorios.

De la evaluación de 3234 casos de melanoma de coroides y cuerpo ciliar tratados en la unidad de Oncología Ocular del Hospital Jules Gonin de Lausanne, entre los años 1980 y 2000, se obtuvieron los porcentajes de sintomatología expuestos en la tabla 3.2. (61).

Tabla 3.2. Porcentaje de sintomatología de los melanomas. El total de porcentajes es superior a 100 ya que hay pacientes que presentan varios síntomas.

<i>ASINTOMÁTICO</i>	10,5
<i>DISMINUCIÓN DE AV</i>	48,8
<i>FOTOPSIAS</i>	29,9
<i>ESCOTOMAS</i>	19,2
<i>MIODESOPSIAS</i>	18,2
<i>SENSACIÓN DE VELO, CORTINA</i>	16,2
<i>METAMORFOPSIA</i>	14,8
<i>DILATACIÓN VASOS EPIESCLERALES</i>	9,2
<i>MICROPSIAS</i>	8,9
<i>XANTOPSIAS</i>	3,8
<i>DOLOR OCULAR</i>	2,5
<i>SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO, LAGRIMEO...</i>	2,3
<i>OTRAS: DIPLOPIA MONOCULAR, FATIGA VISUAL, 6 HEMERALOPIA, HIPERMETROPIZACIÓN....</i>	6

➤ **Morfología**

Melanoma nodular

Aunque el melanoma maligno de coroides puede mostrar una gran variabilidad en su forma de crecimiento y en el grado de pigmentación, la apariencia típica es la de una masa sobreelevada de color oscuro. En las etapas iniciales aparece como una masa de color marrón de forma oval o redondeada situada en los planos profundos de la coroides debido a que su crecimiento inicial será mayor en el plano horizontal que en el anteroposterior debido a la resistencia que encuentra por parte de la estructura anterior (membrana de Bruch) y posterior (esclera).

La elasticidad de la membrana de Bruch va a condicionar la morfología del tumor. Cuando la membrana mantiene su función de barrera, el tumor aunque haya alcanzado un tamaño medio o moderadamente grande, mantiene la forma lenticular o hemisférica. Hay un 20 % de tumores en los que se produce una ruptura pequeña a nivel de la membrana de Bruch y se origina una erupción nodular por debajo de la retina en *forma de champiñón* que es prácticamente patognomónica de melanoma de coroides, aunque se trate de una lesión no pigmentada, en cambio, cuando la ruptura en la membrana de Bruch es más grande se forma una masa globulosa única (53, 61).

Melanoma difuso

Aunque la mayoría de los melanomas de coroides se presentan como una masa tumoral localizada y bien delimitada adoptando algunas de las variedades de los patrones mencionados anteriormente, existen casos (4,6 %) en los que el tumor crece infiltrando y engrosando la coroides de un modo difuso sin producir apenas protusión, con bordes irregulares y pudiendo llegar a

afectar a toda la coroides . En estos casos la membrana de Bruch está intacta (58, 61).

➤ **Manifestaciones en estructuras vecinas**

Las estructuras oculares que más precozmente se afectan debido a la presencia de un melanoma de coroides son el epitelio pigmentario y la retina sensorial. La atrofia precoz del epitelio pigmentario puede también explicar el aspecto moteado sobre la superficie del tumor y a su vez justificar la hiperfluorescencia moteada que se ve en la angiofluoresceingrafía. Además de las lesiones en los fotorreceptores, también hay daños en las capas de fibras nerviosas, ganglionares y plexiforme interna.

La degeneración quística, la retinosquiasis y la desaparición de fotorreceptores son las lesiones más severas que afectan a la retina suprayacente al melanoma y en ocasiones, se extienden más allá del tumor.

En ocasiones aparece una degeneración quística a nivel de la mácula coexistiendo con un melanoma de localización periférica y aunque no se conoce el mecanismo, se sospecha que hay una alteración en la permeabilidad de los capilares perifoveales.

Los mecanismos que influyen en la degeneración precoz de la retina suprayacente al melanoma son: obliteración de la coriocapilar comprometiendo el aporte sanguíneo causada por compresión mecánica, robo de los nutrientes por parte del tumor para satisfacer sus necesidades metabólicas y los catabolitos tóxicos, tanto del tumor como del epitelio pigmentario degenerado y fotorreceptores.

A medida que el tumor va creciendo, tanto antes como después de romper la membrana de Bruch, comienza a aparecer un desprendimiento de retina

asociado. En ocasiones el acúmulo de exudado subretiniano es tan grande que puede desprender la totalidad de la retina. Este líquido es más denso y pigmentado que el de los desprendimientos de retina regmatógenos.

El examen del polo anterior puede poner de manifiesto vasos episclerales dilatados en el lecho escleral, cristalino subluxado o el estroma del iris abombado hacia delante. También puede encontrarse un glaucoma secundario, el glaucoma neovascular rubeótico secundario a desprendimiento de retina. Otra posibilidad es la aparición de un glaucoma por bloqueo pupilar producido por el desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano (61).

➤ **Pigmentación**

Existen varios patrones de pigmentación, el nódulo apical puede ser tan oscuro como la porción basal, otras el nódulo apical es relativamente amelanótico comparado con la región basal oscura y en otras el tumor aparente es más oscuro que la base amelanótica.

Es frecuente encontrar drusas en la superficie tumoral de color crema, bien delimitadas y de tamaño variable, en los melanomas de coroides relativamente pequeños.

En ocasiones, encontramos pigmento de color naranja de distribución irregular encima de la lesión melanocítica, que aunque no sea específico de las lesiones malignas sí que es más frecuente en éstas y, probablemente se produce por un acúmulo de macrófagos cargados de lipofucsina (59, 60).

➤ **Vascularización**

Un 20 % de los melanomas presentan en su superficie anterior una vascularización consistente en la aparición de vasos cuyo calibre es muy superior a los de la retina o de la coroides, pudiendo tener un aspecto angiomaso y probablemente representan venas varicosas producidas por la dificultad del retorno venoso que ocasiona el estrangulamiento a nivel de la membrana de Bruch.

En tumores muy evolucionados, cuando la masa tumoral ha invadido la retina, la nutrición del tumor puede hacerse no sólo de los vasos coroideos sino también de los retinianos, lo cual conduce a una dilatación de los vasos retinianos que desde la papila óptica llegan al tumor, originando un aspecto de “ angiomatosis retinae “ (61).

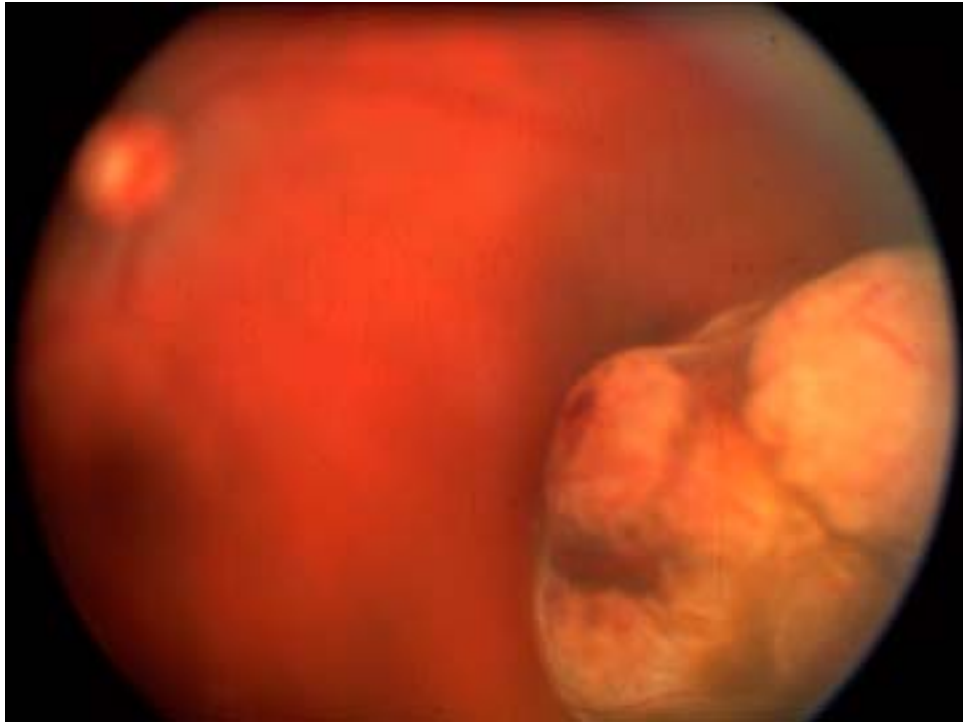


Fig. 3.1.2 Melanoma de coroides y cuerpo ciliar.



Fig. 3.1.3. Angiografía del caso anterior.



Fig. 3.1.4. Melanoma de coroides.

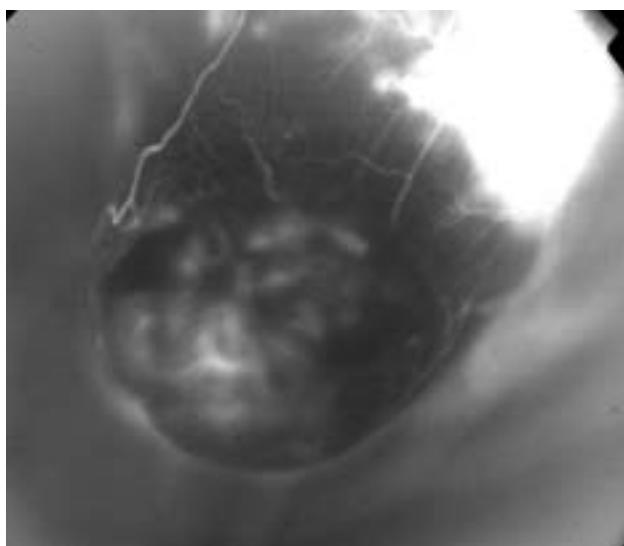


Fig. 3.1.5. Angiografía del melanoma de la imagen superior

3. 1. 6 DIAGNÓSTICO DEL MELANOMA DE UVEA

La gran mayoría de los pacientes (98 %) con melanomas malignos de úvea no tienen metástasis detectables ni extensión extraocular en el momento del diagnóstico (13, 62).

La exploración oftalmológica utilizando la lámpara de hendidura con o sin lente de contacto tipo Goldman y mediante oftalmoscopia binocular indirecta, por un oftalmólogo familiarizado con las características clínicas de ésta patología, es la forma más fiable de diagnóstico (63).

La oftalmoscopia binocular indirecta con pupila dilatada es de importancia diagnóstica; también se suelen utilizar lentes de contacto tipo Goldmann para observar detalles. La iluminación transescleral mostrará una sombra en prácticamente todos los melanomas y nos ayudará a medir la base tumoral (64).

La ecografía con ultrasonidos tiene una alta seguridad en el diagnóstico, sobretodo en casos con medios ópticos poco transparentes y puede medir la altura del tumor con exactitud, lo que nos ayudará en el manejo (65 - 69). El C.O.M.S. considera la ecografía como el método más útil para el diagnóstico después de la oftalmoscopia (62, 71).

Un tumor intraocular para ser detectado ecográficamente, con los ecógrafos de menor resolución, debe tener una altura mínima de 0,8 mm independientemente de su naturaleza y su elevación debe oscilar entre 2-3 mm para que pueda diferenciarse (64). La identificación del tamaño del tumor por ecografía depende de la localización y la reflectividad interna, así los tumores más anteriores (cuerpo ciliar) necesitan mayor altura que los de polo posterior para ser identificados. Las lesiones de baja reflectividad interna

pueden ser diagnosticadas mediante ultrasonidos con una altura menor que los que tienen una reflectividad interna más alta.

La ECO-A muestra una baja amplitud de la reflectividad interna con una reducción característica de la amplitud de las espigas desde la parte anterior a la posterior, ya que la naturaleza histológica de estos tumores con una arquitectura interna muy homogénea traduce una reflectividad interna media o baja. Los melanomas grandes muestran por ultrasonografía una reflectividad mayor y muy irregular, probablemente debido a la existencia de necrosis y vasos sanguíneos dilatados. La ECO-B muestra una masa sólida, acústicamente oscura “sombra acústica”, aunque a veces tienen un brillo acústico en la cabeza del tumor.

La ecografía tridimensional nos proporciona una mejor definición de la localización y tamaño tumoral (72).

La angiografía fluoresceínica muestra diferentes patrones según la forma del tumor, el grado de pigmentación y vascularización tumoral. Los resultados de esta prueba no son definitivos para hacer el diagnóstico de un melanoma de coroides. En los melanomas marrón oscuro con integridad de la membrana de Bruch aparece hipofluorescencia en los estadios iniciales, aunque en estadios tardíos por goteo de la fluoresceína desde los vasos tumorales, se produce una hiperfluorescencia no uniforme (73 - 75). En los tumores con rotura de la membrana de Bruch se rellenan rápidamente los vasos apicales a la lesión y en fases posteriores ocurre una intensa hiperfluorescencia; en los tumores que han roto la membrana de Bruch o los tumores amelanóticos o poco pigmentados se puede ver la “doble circulación” que es tan característica de los melanomas de coroides (76, 77).

La angiografía con verde de indocianina permite ver mejor tumores que eran hipofluorescentes con la AGF y permite delimitar mejor la vascularización intrínseca tumoral en las lesiones relativamente pequeñas, inferiores a 4 mm

de espesor (61, 73, 78), aunque en un estudio comparando la fluoresceína y el verde de indocianina, se encontró una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 82 % para ambas (79 - 84).

La campimetría muestra un escotoma precoz. La retina que recubre al tumor muestra zonas de marcadas degeneraciones ya que los fotorreceptores desaparecen paulatinamente, lo que explica los defectos campimétricos. Su uso es limitado y su utilidad relativa.

La TAC y la RMN no son imprescindibles para el diagnóstico de los melanomas oculares (85). La RMN se utiliza ocasionalmente para el diagnóstico de los melanomas de úvea: la mayoría muestran una imagen hiperintensa en T1 e hipotensa en T2. Pueden ayudar a detectar la extensión extraescleral del tumor (86, 87).

La biopsia de la lesión mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) seguida del estudio citológico del material aspirado, se debe realizar en casos seleccionados de diagnóstico diferencial, ya que esta técnica tiene complicaciones y no siempre resuelve el problema diagnóstico (88 - 91). La PAAF estaría indicada delante de una masa apigmentada en el fondo de ojo cuyo diagnóstico diferencial comprendería desde un melanoma amelanótico, a un carcinoma metastásico hasta una leucemia (92 - 94).



Fig 3.1.6. Ecografía B de melanoma de coroides en forma de champiñón.

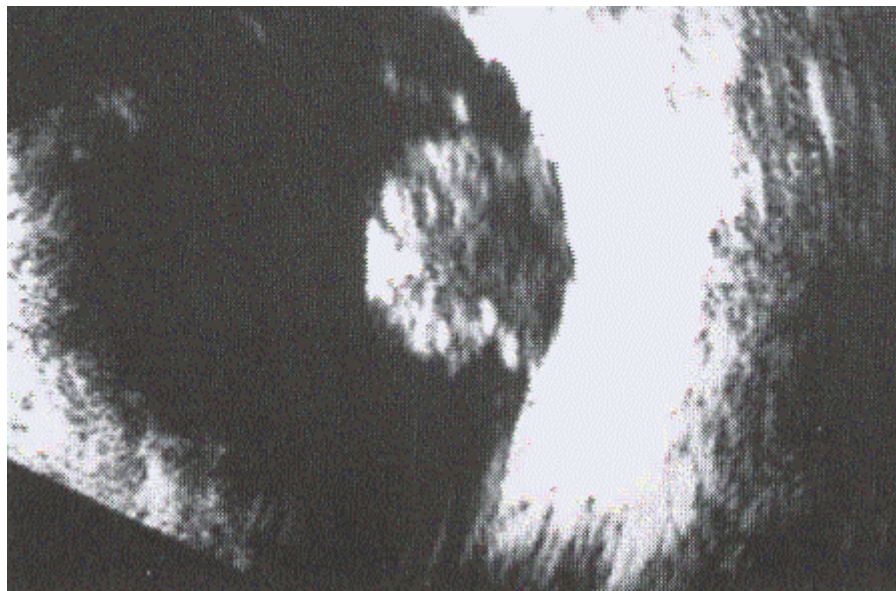


Fig. 3.1.7. Ecografía de melanoma con forma de domo.

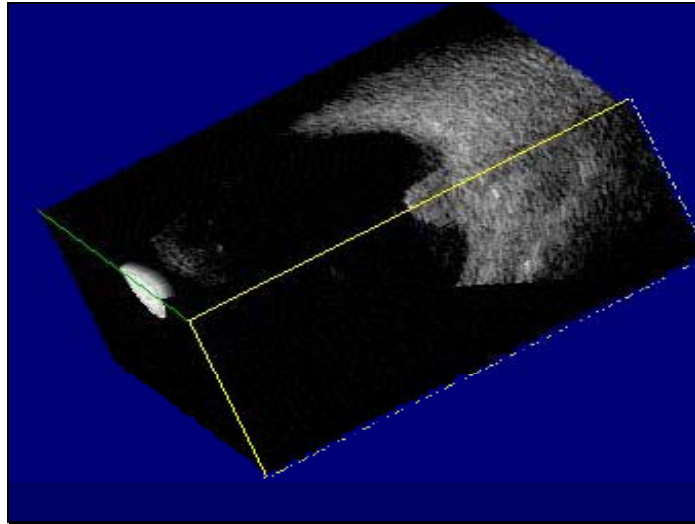


Fig. 3.1.8. Imagen tridimensional por ECO de melanoma de coroides

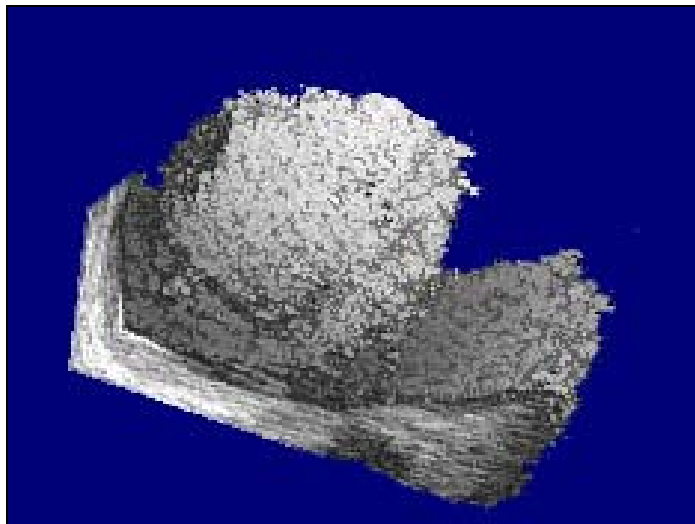


Fig. 3.1.9. Imagen tridimensional melanoma de coroides. Volumen simulado por el ecógrafo.

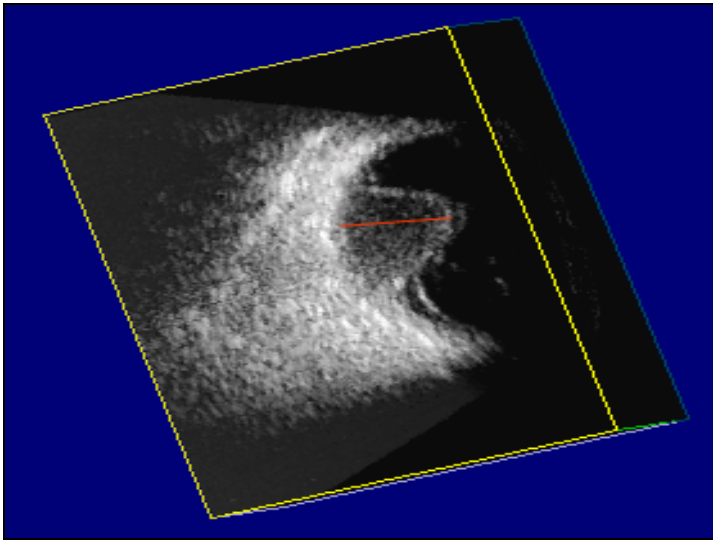


Fig. 3.1.10. Imagen tridimensional en perspectiva de un melanoma.

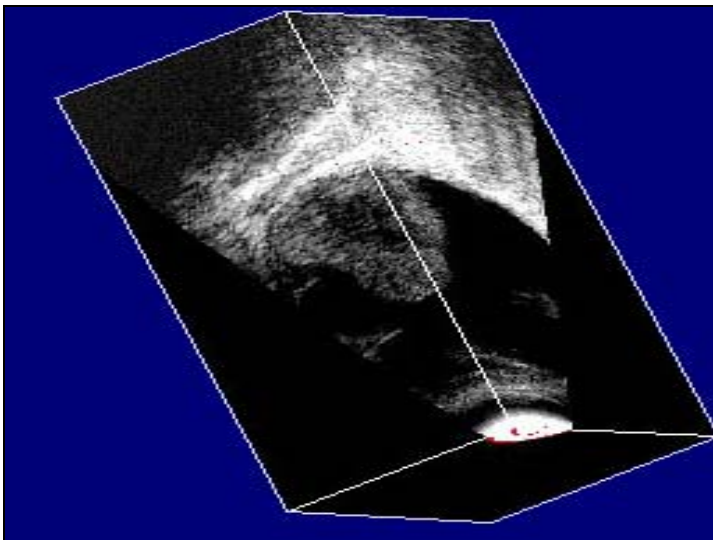


Fig 3.1.11. Imagen tridimensional lineal de la altura tumoral.

3. 2. OPCIONES TERAPEUTICAS

Cuando se diagnostica un melanoma intraocular se ha de escoger el tratamiento más adecuado en base al tamaño y localización tumoral, visión, pronóstico vital...(95 - 98)

3. 2. 1 OBSERVACION PERIODICA

Recomendada en tumoraciones de pequeño tamaño sin signos de actividad o en las que se duda del origen de la lesión, adoptando una actitud expectante con controles periódicos (99, 100).

3. 2. 2 FOTOCOAGULACION

Se utilizó por primera vez en 1952 siendo actualmente los láseres más usados los de argón y kriptón, aunque no están muy indicados por el riesgo de aparición de tracción vitreoretiniana sobre la zona tratada (101 - 103).

Indicaciones fotocoagulación:

- melanomas de pequeño tamaño activos situados a más de 3 mm de la foveola y que no rodeen los márgenes del disco
- melanomas que afecten una pequeña zona del margen papilar
- como tratamiento suplementario en recurrencias o tumores residuales en los que se ha realizado resección local o radioterapia

Actualmente, las indicaciones de la fotocoagulación han ido desapareciendo, porque esta técnica ha sido superada por la termoterapia transpupilar que ocasiona una menor yatrogenia.

3. 2. 3 DIATERMIA

Actualmente abandonada puesto que al actuar sobre la esclera produce una nueva vía de diseminación para el tumor (103).

3. 2. 4 CRIOTERAPIA

No se ha mostrado efectiva en el tratamiento de melanomas primarios de úvea, aunque sí que se ha utilizado durante la técnica *no touch* (103).

3. 2. 5 HIPERTERMIA

Se considera hipertermia a la elevación de la temperatura por encima de 42 - 45 ° C (104, 105). La investigación sobre los efectos de la termoterapia transpupilar aplicada a tumores comenzó con Journee-de-Korver y Oosterhius (106 - 108) que en principio la idearon para asociarla a la irradiación del tumor con la intención de “sensibilizarlo” y que de esta forma requiriese una dosis menor o también para “esterilizar” el tumor previamente a la enucleación (109 - 111). En la actualidad se considera en casos seleccionados como único tratamiento.

Entre las ventajas de la termoterapia transpupilar (TTT) están que es una técnica no complicada, no requiere cirugía, se realiza con anestesia tópica,

puede repetirse y afecta a las estructuras sanas del ojo en menor medida que otras técnicas (112 - 115).

Indicaciones de la hipertermia:

- melanoma coroideo primario menor de 12 mm de base por 4 mm o menos de grosor
- localización del tumor posterior al ecuador
- evidencia de crecimiento o presencia de factores de riesgo que lo sugieran
- se excluyen los pacientes en los que haya invasión retiniana, del disco óptico, del vítreo o de la esclera, así como en los que haya hemorragia subretiniana o opacidad de medios, o ante la presencia de fluido subretiniano que eleve la altura del tumor hasta en 3 mm.

Tratamiento con TTT:

Se recomiendan spots de 3 mm o menores (2 ó 1,2 mm en caso de tumores muy cercanos a la mácula y/o papila) para evitar dañar los vasos retinianos o el disco, con un tiempo de exposición entre 1 y 3 minutos (116).

Efectos adversos de la TTT:

Se han descrito efectos adversos que se han de tener en cuenta antes del tratamiento (117, 118, 119, 120):

- serio daño ocular consistente en reacción inflamatoria local, sinequias posteriores, catarata subcapsular posterior o incluso necrosis de tejidos como el iris por disparo accidental sobre el segmento anterior
- oclusión de los vasos retinianos por efecto del calor

- hemorragia vítrea por necrosis tumoral
- destrucción de la retina suprayacente
- tracción de la cicatriz coriorretiniana sobre la retina normal
- edema macular y tracción retiniana macular en los pacientes tratados por tumores situados a menos de 3 mm de la foveola

Estas alteraciones obedecen más a la hipertermia que a la forma de aplicarla, habiéndose descrito también en otros tratamientos y serían consecuencia de la oclusión vascular y la tracción generadas por la cicatriz.

Resultados:

La serie de Shields (121) y de Calatayud (122) ofrecen resultados similares con un 94 % de los tumores que regresan tras el tratamiento con hipertermia, un 58 % de los ojos experimentan una mejoría en la AV de 1 o más líneas con el optotipo de Snellen, mientras que en un 42 % existe un deterioro de ésta. La recuperación de la visión ocurre en un elevado porcentaje de casos, sobretodo cuando no se haya afectada la mácula.

3. 2. 6 ENUCLEACIÓN

La enucleación ha sido el método estándar para el tratamiento de los melanomas intraoculares. En la serie de Siegel y col (123) el riesgo de morir por metástasis después de una enucleación era de: 4,1 % el primer año, 8,1 % el segundo, 7,9 % el tercero, 6,7 % el cuarto y 6,2 % el quinto, referido a 100 pacientes al comienzo del año correspondiente.

Indicaciones enucleación (124 , 125):

- melanoma de gran tamaño que se intuye no va a responder a radioterapia o a resección local
- melanomas que han generado un desprendimiento de retina total o un glaucoma secundario severo
- infiltración del nervio óptico

Zimmermann y cols (14) publicaron que las maniobras sobre el ojo durante la enucleación podrían ser las responsables de la siembra de las células tumorales dentro del torrente circulatorio, incrementándose así el riesgo de metástasis, de aquí que se hayan descrito maniobras para intentar reducir este hecho.

Cuando se realiza una enucleación la manipulación ha de ser muy cuidadosa, técnica *no touch*, aunque aún y así, no se ha demostrado una mayor supervivencia a largo plazo. Se disecan los tejidos de forma roma en los cuatro cuadrantes, se desinsertan los seis músculos extraoculares y se cauterizan sus vasos. Se separa la Tenon cuidadosamente para exponer las venas vorticosas y cauterizarlas, abordándose el nervio óptico desde la órbita medial por la mayor facilidad. Se introduce detrás del globo un retractor en cuchara

para desplazar hacia atrás los tejidos blandos de la órbita, se gira lateralmente el globo ocular para permitir la visualización directa del nervio óptico y se secciona éste. Al finalizar, se revisa el globo ocular para comprobar que no existan defectos esclerales (126).

Fraunfelder propuso el empleo de crioplicación durante la enucleación con la finalidad de bloquear el flujo sanguíneo y evitar la propagación de células tumorales a la circulación general (126).

Kreissig propone otro tipo de enucleación *no touch* basada en la utilización de un gas expansor (C3F8, CF4 o C2F6) intravítreo a través de la pars plana para elevar al máximo la presión intraocular y lograr la ausencia de perfusión sanguínea a través de la arteria central de la retina y así minimizar la siembra de células tumorales en el torrente circulatorio (127).

Actualmente está en estudio la posibilidad de aplicar radioterapia preoperatoria antes de la enucleación (128 - 130).

3. 2. 7 EXANTERACION ORBITARIA

Se considera de elección en melanomas que tengan extensión extraocular, a pesar de que no exista una mejora en el pronóstico vital (131 – 136).

Indicaciones:

- que exista ya afectación orbitaria en el momento del diagnóstico
- recurrencia orbitaria del melanoma ya extirpado mediante enucleación en ausencia de metástasis sistémicas

3. 2. 8 TRATAMIENTOS MEDIANTE CIRUGÍA INTRAOCULAR

Distinguiremos esencialmente dos tipos de abordaje quirúrgico de los melanomas de coroides : ab externo o transescleral y ab interno o transvítreo (137).

3. 2. 8. 1 Resección transescleral (Ab Externo)

La esclerouvectomía parcial lamelar surge de los trabajos experimentales de Peyman y colaboradores (138 - 149) que demostraron la posibilidad de resección de la pared ocular incluyendo la tumoración con preservación de la visión útil. Se delimita adecuadamente el melanoma mediante transiluminación y se realiza disección lamelar de la esclera. Se vuelve a transiluminar y se secciona alrededor de la masa tumoral. Una modificación de la técnica supone la practica de vitrectomía para hipotonizar el globo ocular, control de la presión mediante una cánula de infusión, intercambio fluido-aire-gas y endofotocoagulación (150, 151).

Indicaciones de la resección transescleral:

Son las siguientes (152):

- tumor de cuerpo ciliar o ciliocoroideo que afecte como máximo 4 horas de pars plicata
- melanoma de coroides inferior a 15 mm de diámetro, anterior o cercano a ecuador, con actividad

La mayoría de los melanomas que cumplen estos criterios pueden ser tratados también con radioterapia externa o placas de braquiterapia, pero la resección local será más efectiva en tumores más anteriores, de base más pequeña y mayor grosor, mientras que la radioterapia será preferible en tumores más posteriores, con base más ancha y menor grosor.

Complicaciones

La principal complicación de cualquier tratamiento del melanoma de coroides, sea conservador o una enucleación, es la aparición de metástasis. Los detractores de la resección local aducen que la manipulación tumoral puede aumentar el riesgo de diseminación metastásica y disminuir la supervivencia. Estudios previos sugieren que la supervivencia no es significativamente mejor en melanomas tratados mediante radioterapia externa o resección transescleral (120, 152).

Pueden producirse complicaciones precoces y tardías. Las tres principales complicaciones precoces incluyen:

- hemorragia vítrea o subretiniana
- catarata
- desprendimiento de retina

Entre las complicaciones tardías tenemos:

- edema macular cistoideo crónico
- fibrosis prerretiniana o subretiniana secundaria a la hemorragia
- proliferación vitreoretiniana secundaria al desprendimiento de retina
- uveítis anterior crónica, generalmente secundaria a la isquemia por sección de las arterias ciliares durante la cirugía, que suele remitir con tratamiento corticoideo, pero en ocasiones desemboca en ptosis bulbi.

Resultados

Los factores que condicionan mayor agudeza visual final en los pacientes intervenidos de resección escleral (153):

- localización nasal
- distancia entre el tumor y la fovea o papila mayor de 1 mm

3. 2. 8. 2 Resección local transvítrea

Peyman y colaboradores fueron los primeros en la utilización de esta técnica (154 - 157). Siguió Damato y cols (158) realizando resección transvítrea a la que denominaron “endoresección”.

Se realiza con anestesia locorregional y consiste en una vitrectomía vía pars plana amplia y endoresección del melanoma con el vitreotomo.

Indicaciones endoresección (159):

El tratamiento con endoresección está indicado en:

- melanomas coroides de pequeña base (<10 mm diámetro) y gran altura (> 9 mm)
- localización posterior a la ora serrata, con una separación igual o mayor de 3 mm
- ausencia de complicaciones que condicionen la viabilidad del globo ocular (glaucoma neovasular, rubeosis de iris...)
- ausencia de metástasis detectables mediante técnicas de despistaje convencional (ecografía hepática, Rx tórax, gammagrafía ósea)
- ausencia de afectación macular

Los tumores incluidos en estos criterios no se pueden tratar adecuadamente con métodos de radioterapia con placas radioactivas, que consiguen una penetración máxima de 8-9 mm, ya que cuanto más aumente la altura, las dosis que recibirá la esclera serán superiores a las que podrá soportar (mayores de 1200 Gy).

Complicaciones

En la serie de 23 casos de endoresección realizada por García-Arumí (159, 160) en pacientes afectos de melanoma, las complicaciones resultantes fueron las siguientes:

- 100 % hemorragia en el lecho tumoral
- 26 % catarata
- 17.3 % desprendimiento de retina
- 17.3 % tracción macular
- 8.6 % proliferación epimacular
- 4.3 % trombosis venosa
- 4.3 % hemorragia submacular

Resultados

Debido a la escasez de trabajos publicados sobre la técnica, existe una falta de estudios con significación estadística y aunar los criterios de selección de los pacientes.

3. 2. 9 TELETERAPIA (IRRADIACION EXTERNA)

La radioterapia puede ser liberada desde una distancia remota externa (telerradioterapia) o bien desde un lugar próximo o incluido en el tejido diana (braquiterapia). La teleterapia o radiación externa ha sido ampliamente utilizada en oftalmología, por su capacidad de liberar, contrariamente a la braquiterapia, una irradiación uniforme dentro de la materia.

La telerradioterapia es la técnica utilizada para la radioterapia externa y puede efectuarse con rayos X, electrones, rayos gamma o con partículas aceleradas. Cada uno de estos métodos de irradiación responde a indicaciones precisas que dependen del tipo y localización del tumor.

3. 2. 9. 1. Irradiación con haz de protones acelerados

Los protones son iones positivos que viajan a través de la materia en línea recta y se detienen después de recorrer cierta distancia, dependiendo de su energía inicial. El primer paciente tratado con ésta técnica desarrollada por Gragoudas en Boston, fue en el año 1975 y desde entonces se han tratado más de 10.000 casos en los 12 centros de protones en servicio (161, 162).

Indicaciones:

- melanomas de gran tamaño en periferia

Procedimiento:

Para la radioterapia con fascículo de protones acelerados, el volumen correspondiente a la masa tumoral debe ser determinado con precisión y, un programa informático realizará los cálculos dosimétricos.

La profundidad de irradiación estará determinada por la energía de las partículas y puede ser disminuida interponiendo absorbentes de espesor variable en la trayectoria del haz, según interese modular. Los aceleradores de partículas utilizados en Oftalmología tienen una energía del orden de 70 MeV que permite a los protones acelerados acceder a una profundidad de unos 30 mm en los tejidos. Su velocidad con esta energía es mayor de 100.000 Kms/s, lo cual representa un 35 % de la velocidad de la luz (163).

Con ayuda de una serie de diafragmas de latón se puede limitar exactamente el haz de protones a la zona tumoral, manteniendo al margen las partes sanas del ojo. Antes del comienzo de la radioterapia se cosen a la esclera de cuatro a siete anillos de tantalio, que sirven de diana para el haz de protones.

Durante la irradiación, la cabeza del paciente estará inmovilizada con una máscara individual con apoyo bucal y, los párpados se mantendrán abiertos mediante blefarostatos especiales. El ojo afecto mirará un haz de luz de diodo en una posición predeterminada, si no tuviese visión, se le haría fijar con el otro ojo, y si no tuviese visión central bilateral se utilizaría una ventosa de succión corneal.

El desarrollo del programa de tratamiento tridimensional por ordenador facilita la selección de un apropiado ángulo de fijación para disminuir la irradiación en el cristalino, nervio óptico y fovea. Para éste fin, el ordenador crea un modelo de ojo normal a escala de la longitud del ojo del paciente

determinado ultrasónicamente. El programa sobrepone entonces éste modelo de ojo a un modelo tridimensional del tumor basado en las fotos de fondo de ojo, ultrasonidos y las posiciones de los anillos previamente suturados a esclera, de forma que se logra un mayor cubrimiento del tumor por parte del haz y simultáneamente se excluya al máximo estructuras sensibles.

Complicaciones

El tratamiento con protones acelerados en tumores de gran tamaño conlleva una radiotoxicidad ocular importante ya que las dosis administradas deben de ser muy altas, lo que provoca desprendimiento de retina exudativo, retinopatía y neuropatía por radiación y que la viabilidad funcional posttratamiento sea escasa (164).

También están las producidas por la sutura de anillos de tantalio como la diplopia, perforación ocular... (165).

Resultados

En la primera serie publicada por Gragoudas (166) había regresión tumoral en todos los tumores menos en uno. El 51 % de estos pacientes tenían melanomas de diámetro mayor de 15 mm y altura superior a 5 mm.

Otros resultados hablan de una disminución del tamaño en la mayoría de los tumores después de 6 meses (1-24 meses). La regresión completa (desaparición del tumor o formación de cicatriz) ocurre en un pequeño número de ojos. La regresión continua puede ser observada en la mayoría de los tumores, pero en una tasa más lenta después de los 5 años postradiación.

La resolución del DR secundario es generalmente un hallazgo temprano. Los DR pueden aumentar de tamaño durante los primeros meses después del tratamiento, pero la mayoría finalmente se solucionan.

El pronóstico visual depende de la altura y localización tumoral. El índice de metástasis es muy parecido al de las otras técnicas (167, 168).

3. 2. 9. 2. Irradiación externa con fotones y electrones

Se utilizó previamente a la enucleación en pacientes con grandes melanomas o en caso de extensión extraocular (128 - 130).

Antes de los años 50, la mayoría de las unidades de rayos X eran aparatos de haces de fotones energía débil. En estos aparatos, los electrones eran acelerados por un campo eléctrico generado entre el cátodo y el ánodo , alimentados por un transformador. La profundidad de la irradiación podía estar modulada por los filtros metálicos. Según el grado de penetrancia de los rayos de Kv, los aparatos de radioterapia se dividen en: de contacto, superficiales o de ortovoltaje (radioterapia profunda). Los aparatos de megavoltaje aparecen después de la segunda guerra mundial al mismo tiempo que las unidades de teleterapia (163, 169, 179).

3. 3. BRAQUITERAPIA EN EL MELANOMA DE COROIDES

La braquiterapia es la aplicación directa de un isótopo radioactivo en la superficie tumoral y es la técnica utilizada en la radioterapia con placas epiesclerales logrando así la destrucción *in situ* del melanoma ocular con preservación de los tejidos sanos adyacentes (171).

El tratamiento de los melanomas de úvea mediante braquiterapia fue descrito en 1930 por Moore (172), que suturó en el ojo semillas de radon. A partir de aquí, se han ido usando diferentes formas de radiación: cobalto 60, rutenio 106, oro 198, yodo 125, iridio 192 y palladium 103 (173-178). El yodo 125 (I ¹²⁵) es el isótopo más usado en EEUU, Canadá y Reino Unido, mientras que el rutenio 106 (Ru ¹⁰⁶) lo es en Alemania (182-193).

A pesar de las posibles complicaciones que pueden aparecer al tratar los tumores con braquiterapia, ésta es una alternativa a la enucleación (179 - 181).

3. 3. 1 MECANISMO DE DESTRUCCION TUMORAL MEDIANTE RADIOTERAPIA

La radioactividad es la energía generada por un núcleo atómico inestable que contiene un exceso de neutrones. Hay dos tipos básicos de radiación (194-196):

- *ionizante*: daña las cadenas de ADN impidiendo la multiplicación celular
- *no ionizante*: menor efecto sobre las células tumorales

La radiación actúa por daño directo sobre el ADN de las células tumorales y por la producción de radicales libres que producen alteraciones sobre el ADN tumoral y otras estructuras típicas para la división celular (195). Estos efectos pueden destruir el ADN de forma inmediata u ocasionar mutaciones que tardarán años en causar la muerte de las células tumorales. Los errores inducidos en el código genético originan la destrucción tumoral cuando las células entran en mitosis. Como la fase intermitótica de los melanomas suele ser larga, la evidencia clínica de la reducción del tumor suele retrasarse apareciendo generalmente entre los 3-18 meses del tratamiento (197, 198).

Un segundo mecanismo por el que actúa la radioactividad es por la inducción de fibrosis y cierre vascular derivados del daño capilar. Como resultado de la vasculopatía disminuye la perfusión tumoral y la capacidad de proliferación neoplásica. Las oclusiones vasculares son dependientes de la dosis de radiación y pueden tardar años en desarrollarse (199, 200).

3. 3. 2 DOSIMETRIA

La dosis óptima para destruir los melanomas de úvea se desconoce con exactitud, pero se usan dosis entre 50-100 Gy (201). Las dosis menores de 50 Gy se asocian con fallos significativos en el tratamiento; las dosis entre 50 y 80 Gy son equivalentes en el caso del ión helio ya que no se han podido demostrar diferencias en cuanto a la supervivencia, complicaciones, pronóstico visual o regresión tumoral. Packer (202) usó radiaciones medias de 90 Gy en el ápex tumoral para el tratamiento de los melanomas de úvea; el COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) utiliza radiaciones de 100 Gy en el ápex tumoral, para lo cual necesita liberar tasas de dosis de 50 a 125 cGy/hr (203).

3. 3. 3 SELECCION DEL ISOTOPO

La braquiterapia es la aplicación de radiación que se distribuye por el tejido diana desde isótopos que están en contacto con la superficie escleral mediante suturas de anclaje a ésta.

Los elementos radioactivos pueden emitir básicamente tres tipos de radiación:

- *partículas α* : carga eléctrica positiva y corresponden al ión helio. Las partículas α no aceleradas emiten poca energía por lo que producen fuertes alteraciones en la superficie y mínimas en profundidad, lo cual conlleva un mínimo uso en oftalmología con excepción del radio.
- *partículas β* : son electrones, por tanto carga negativa. No poseen una elevada energía y no se utilizan para tumores de gran espesor.

- *partículas γ* : no tienen carga eléctrica, son los rayos X y disponen de una mayor penetración y difusión en los tejidos con los consiguientes efectos secundarios radioinducidos.

En la Tabla 3.3 podemos ver las características de los isótopos más frecuentemente utilizados en braquiterapia y se agrupan en dos categorías, los que emiten radiaciones X o gamma y los que emiten partículas beta.

La vida media de un isótopo determinará si éste puede ser usado en la práctica, si es factible su producción comercial y si puede ser reutilizado. El Au¹⁹⁸, el Rn²²² y el Pd¹⁰³ tienen vidas medias muy cortas y además, el Rn²²² no se utiliza tampoco por la peligrosidad que entraña su almacenamiento (204).

La mayoría de las fuentes de braquiterapia utilizadas son el Ir¹⁹², I¹²⁵ y el Ru¹⁰⁶, que han ido reemplazando al Ra²²⁶, Co⁶⁰ y al Rn²², para disminuir los riesgos del personal expuesto (205- 208). Las radiaciones de mayor energía son las que tienen una mayor penetración en los tejidos y esto hace que sea más difícil lograr una protección frente a ellas. Son las 2 últimas columnas de la tabla 1. El grosor del blindaje necesario para limitar la difusión de la irradiación dependerá de la energía del radioisótopo.

El HVL (Half Value Layer) en agua es un índice que determina la cantidad de energía radioactiva que es absorbida por el agua o los tejidos y equivale al grosor de agua necesario para reducir la dosis de radiación al 50 % (204). En las distancias cortas, como en los tumores localizados en el globo ocular, la ley de la inversa del cuadrado es la que determina la penetración de la radiación en los tejidos. En tumores de hasta 1 cm de altura, esta ley de la inversa del cuadrado es importante para determinar la dosis que recibe la esclera respecto a la dosis en el ápex tumoral.

La dosis cae más rápidamente cerca de la fuente de radiación que lejos, así que la diferencia de dosis que se recibe en la esclera respecto a la del ápex tumoral se puede reducir introduciendo un espacio entre la fuente y la esclera, esto viene limitado por un problema de espacio, ya que 1 mm de grosor es el máximo utilizado en las placas oculares (209 – 211).

El TVL (Tenth Value Layer) en plomo se utiliza para evaluar la penetración de la irradiación en el material escudo y es el grosor de plomo necesario para disminuir la exposición al 10 % (204).

Tabla 3.3. Característica físicas de los isótopos más usados en braquiterapia.

	VIDA MEDIA	ENERGIA (MeV)	HVL EN AGUA (cm)	TVL LEAD (cm)	TASA EXPOSICIÓN (R . cm . mCi . hr)
RAYOS X O GAMMA					
Co⁶⁰	5,3 años	1,25	10,8	4,6	13,1
Pd¹⁰³	17 días	0,02	2,0	0,003	1,5
I¹²⁵	60,2 días	0,03	3,0	0,01	1,4
Cs¹³⁷	30 años	0,66	8,2	2,2	3,3
Ta¹⁸²	115 días	0,67	10	3,9	7,8
Ir¹⁹²	74,2 días	0,38	6,3	1,2	4,7
Au¹⁹⁸	2,7 días	0,41	7,0	1,0	2,4
Rn²²²	3,8 días	0,83	10,6	4,2	10,2
EMISORES BETA					
Sr⁹⁰	28 años	2,27	1,5	0,04
Ru¹⁰⁶	368 días	3,54	2,4	0,07	1,7

3. 3. 4. DOSIMETRIA DE LAS PLACAS DE I¹²⁵

El I¹²⁵ es un radio núcleo emisor de radiación de baja energía, emite rayos X en el margen de 27 a 31 keV y rayos gamma de 35,5 keV. Su semiperíodo de desintegración es de 59,6 días y el HVL necesario para que la intensidad de la radiación se reduzca a la mitad, tiene un valor de 0,025 mm para el plomo y de 2 cm para el tejido biológico.

Según la ICRU (Comisión Internacional de Unidades en Radiología) los emisores de radiaciones gamma para braquiterapia se caracterizan en términos de “tasa de kerma en aire”, donde el kerma es una medida de la energía cinética liberada por las partículas cargadas liberadas por la interacción de los fotones con la materia. La constante específica que nos indica la tasa de kerma en aire a 1 m de una fuente de 1 mCi, toma el valor de 1,27 $\mu\text{Gy h}^{-1} \text{m}^2 \text{mCi}^{-1}$ para el I¹²⁵.

La emisión de radiación de cada semilla es medida por el fabricante por comparación con una semilla calibrada por el National Institute of Standards & Technology (USA). El certificado de calibración suministrado proporciona la tasa de kerma en aire (Gy/h) a 1 m de distancia, en la dirección transversal del eje longitudinal de la semilla. La tasa de kerma se convierte en actividad equivalente en mCi, como una medida de la emisión pero no de la actividad contenida.

Los isótopos con energías superiores a 60 keV presentan una variación de la dosis en profundidad que se aproxima a la ley del inverso del cuadrado de la distancia, observándose poca variación de la dosis debida a la atenuación del tejido. Sin embargo, para isótopos con energías inferiores, la dosis disminuye rápidamente con la distancia, por efecto de la atenuación y dispersión de los fotones en el tejido.

La función radial de dosis es proporcional al producto de la dosis por el inverso del cuadrado en la distancia. Por lo tanto, en el caso del I^{125} es muy importante tener en cuenta la atenuación y la dispersión de la radiación en el tejido. La función radial de dosis es proporcional al producto de la dosis por el cuadrado de la distancia y está normalizado a la unidad a una distancia de 1 cm de la fuente.

Cálculo de dosis

Dada la posición de cada una de las semillas dentro de la placa, la dosis en cada punto se calcula como la suma de las dosis producidas por cada una de las semillas, dada por la expresión:

$$D = \frac{CA \cdot g(r)}{L \cdot y} \left[\operatorname{tg}^{-1} \left[\frac{(L/2) - x}{y} \right] + \operatorname{tg}^{-1} \left[\frac{(L/2) + x}{y} \right] \right]$$

D: dosis

C: constante específica del I^{125}

A: actividad de cada semilla

L: longitud

x,y : coordenadas del punto

g (r): función radial de dosis

A partir de la dosis calculada en los puntos de una retícula se puede visualizar la distribución de dosis en cualquier plano transversal a la placa.

El programa de cálculo más extendido es el desarrollado por la Universidad de California (212).

Prescripción de la dosis de radiación con I¹²⁵

La elección del I¹²⁵ como fuente de braquiterapia en oftalmología es por la eficacia de su blindaje y porque nos permite disponer de un radioaplicador que emite unidireccionalmente, lo que logra una mejor radioprotección de los tejidos orbitarios y una mejor repartición de las isodosis de irradiación intraocular, motivo por el cual ha sido seleccionado para el estudio del COMS en EEUU (213).

Para tumores con altura en el ápex igual o mayor de 5 mm, la dosis prescrita se calcula tomando la altura del ápex tumoral. Para tumores entre 3 y 5 mm de altura, el punto de prescripción de dosis está situado a 5 mm de la superficie de la esclera.

La dosis administrada es de 100 Gy (10.000 rad) y la actividad de las semillas se selecciona de forma que la tasa de dosis en el punto de prescripción esté comprendida entre 0,5 Gy/h (50 rad/h) y 1,25 Gy/h (125 rad/h).

Para calcular la dosis en las estructuras críticas, es necesario que el oftalmólogo las sitúe y las localice respecto a la posición de la placa. Los puntos de cálculo de mayor interés son los siguientes:

- la esclera, calculada en el eje de la placa y a 1 mm de su superficie
- mácula y nervio óptico, calculada en el punto central

- retina, calculada a 22 mm desde la superficie de la esclera, en el lado opuesto al tumor
- cristalino, calculado en el centro

3. 3. 5. DOSIMETRIA DE LAS PLACAS DE Ru¹⁰⁶ / Rh¹⁰⁶.

Las partículas beta (electrones) no acelerados, simplemente emitidos por un radioisótopo, tienen una energía relativamente débil y no son convenientes para el tratamiento de tumores de un cierto espesor. La excepción es el rodio 106 (Rh¹⁰⁶) que proviene de la desintegración del rutenio 106 (Ru¹⁰⁶) y que emite partículas beta de alta energía (3,5 MeV). Las radiaciones E β max =3.54 MeV tienen una tasa de dosis de 120 mGy/min. El Ru¹⁰⁶ es un isótopo de baja energía que emite radiación beta de 0,039 MeV con una vida media de 366 días. La tasa exacta de dosis por superficie y el ratio de penetración depende de cada aplicador. Las placas de Ru¹⁰⁶ / Rh¹⁰⁶ emisoras de partículas beta de alta energía están indicadas para tumores de 6 o menos milímetros de altura (214).

Dosis de superficie

Los efectos de los aplicadores de Ru dependen de la radiación beta de Ru¹⁰⁶ (E β max= 3.54 MeV). Para fines terapéuticos, los parámetros más importantes son la superficie y la profundidad. La tasa de dosis en superficie, medida en el centro de la semilla, normalmente es de 120 mGy/min (12 rad/min). La dosis exacta está en el certificado del cada aplicador.

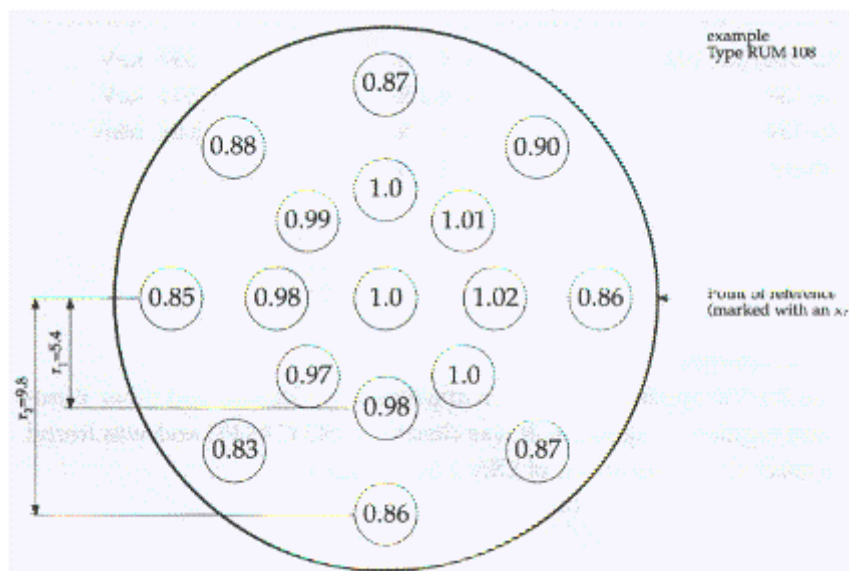
Distribución de la tasa de dosis en la superficie de trabajo

La tasa de dosis en la superficie de trabajo puede variar. Para proporcionar los datos precisos de estos cambios, se calcularon las variaciones relativas R1, R2Rn para 16 puntos seleccionados de la superficie del aplicador. Las variaciones relativas comparan la tasa de energía de un lugar seleccionado en la superficie de trabajo (D1, D2 Dn) con la energía del centro del aplicador (Dc). Se calcula como:

$$R1 = D1/ DC$$

En los aplicadores BEBIG la cantidad de variación R1, R2 ... Rn será menor de un 6 %. Observar que R 1, 2 se refiere a la distancia medida desde el punto al centro. Ver Fig. 3. 4 .

Fig. 3.4. Aplicador BEBIG. Variación de radiación según localización y muestra la típica distribución de la tasa de dosis en superficie.



Distribución en profundidad de la tasa de dosis beta en el aplicador de Ru¹⁰⁶. Se encuentra una gráfica similar con los datos exactos de cada aplicador unida al certificado de ese aplicador.

La profundidad de distribución de la tasa de dosis para cada aplicador puede observarse en la gráfica de isodosis, que se adjunta con cada aplicador y muestra la tasa de dosis en cada tejido.

La Tabla 3.4 muestra la dosis relativa en %, medida en perpendicular sobre el centro de la superficie del aplicador, en función de la distancia.

Tabla 3.4. Dosis en función de la distancia.

TIPO	2 mm	3,5 mm	5 mm
CCX, CCY, CCZ	44,4	21,9	10,2
CCA	55,5	31,7	16,7
CCD, CCB	62,8	39,5	23,1
CGD	58,7	36,9	21,7
CCC	58,9	37,3	22,7
COB	58,5	35,1	19,5
COD, COC	56,7	34,8	20,0
CIA	49,4	27,2	14,2
CIB, CIB-2	53,7	31,5	17,2

Beta-isodosis

Las beta-isodosis de varios tipos de placas oftalmológicas estándar de Ru¹⁰⁶ se ven en las figuras 3.5, 3.6 y 3.7.

Todos los aplicadores tienen variaciones de dosis en superficie menores del 10 % (medidas en tejidos de material equivalente). Los porcentajes son respecto a la tasa de beta-isodosis en el centro de la superficie de trabajo (= 100 %).

Fig. 3.5. A continuación vemos las beta-isodosis de los aplicadores de Ru ¹⁰⁶ tipo RUM 101 y RUM 102

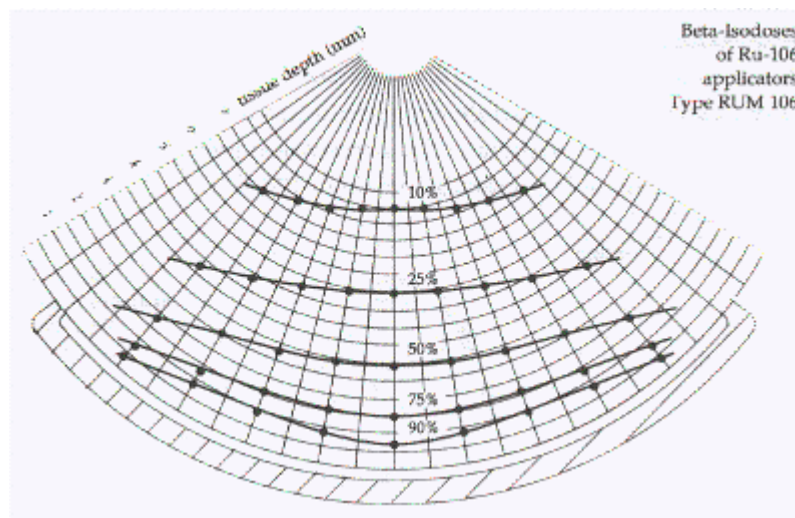
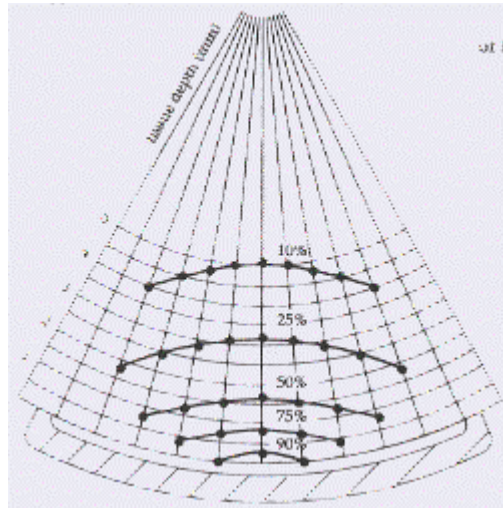
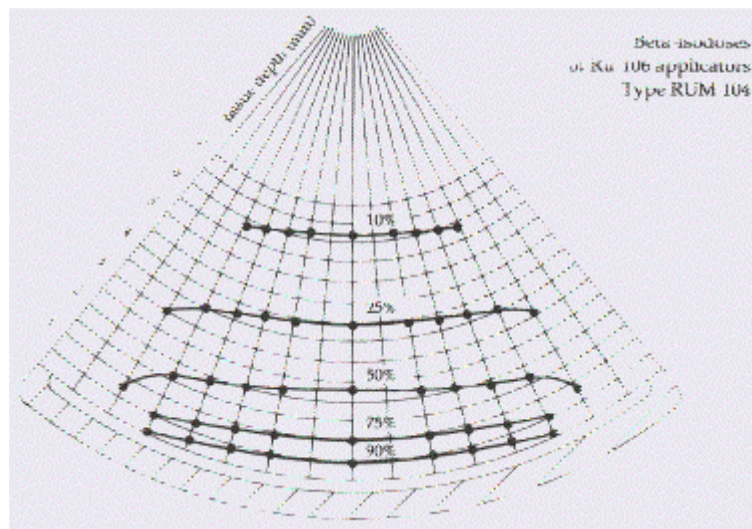


Fig. 3.6. La imagen anterior corresponde a las beta-isodosis del aplicador de Ru ¹⁰⁶ tipo RUM 104.

Fig. 3.7. Imagen correspondiente a las beta-isodosis del aplicador de Ru¹⁰⁶ tipo RUM 106.



3. 3. 6. DATOS DE TASA DE DOSIS PARA LA PROTECCIÓN DE LA RADIACIÓN

Tasa de energía

La proporción de energía beta necesaria para que se absorba por un tejido con un material equivalente (detrás de una capa de superficie de densidad de 7 mg/cm²) se muestra en la tabla 3.5. Los datos han sido deducidos mediante extrapolación con una ventana de 60 mm de diámetro.

Tabla 3.5. Energía beta necesaria para ser absorbida por un tejido.

SUPERFICIE	DISTANCIA (cm)	TASA DE DOSIS (mGy⁻¹ x MBq⁻¹)
CARA CÓNCAVA (superficie de trabajo)	10	Ca.1.6
CARA CONVEXA (superficie de plástico)	30	Ca.0.00093

3. 3. 7. RESULTADOS DE LA BRAQUITERAPIA

La mayoría de los tumores tratados con braquiterapia reducen su tamaño. La mitad disminuyen su tamaño en un 50 % y sólo un pequeño porcentaje de los melanomas de gran y mediano tamaño se convertirán en una cicatriz plana. La reducción del tamaño tumoral puede progresar durante 2 o más años y mientras esto sucede, hay un aumento de la reflectividad en los ultrasonidos y disminución de la vascularización (214).

Se sospecha de crecimiento tumoral cuando la altura tumoral se incrementa en un 15 % con respecto a la visita anterior o si hay incrementos del área tumoral de 250 micras. En estos casos se controla el paciente a los tres meses y si se repiten estas cifras, se considera que ha habido un fallo local en el control de la masa tumoral, recomendándose de nuevo tratamiento (215).

Bosworth et al (216) aportaron un caso de fallo local del tratamiento que fue satisfactoriamente retratado con I¹²⁵.

De 12 pacientes tratados con Ru¹⁰⁶ que presentaron una regresión insignificante o sin cambios respecto al tamaño inicial, Muller et al (217) retrataron con 106-Ru, obteniendo en 5 de los 12 casos una regresión total y en 7 casos sólo se consiguió mantener igual tamaño o una ligera disminución.

El fallo en el control del crecimiento tumoral después del tratamiento con braquiterapia ocurre en un 16 % de los casos dependiendo del seguimiento: 16 % de 123 ojos seguidos durante una media de 3,8 años, 9 % de 56 ojos seguidos durante una media de 3,3 años, 14 % de 227 ojos seguidos durante 5 años postirradiación.

En un estudio aportado por Kaarlson et al del Wills Eye Hospital, la principal diferencia entre la recurrencia y la no recurrencia era por el tamaño tumoral (mayor en el grupo con recurrencias) y la proximidad al margen posterior al nervio óptico (218).

Las complicaciones debidas a la radiación como la retinopatía macular y la neuropatía óptica dependen de la cantidad de dosis total liberada a nivel de la mácula y del nervio óptico, que a su vez dependen del tamaño y localización tumoral. Asimismo, la retinopatía por radiación puede aparecer hasta cinco o más años después de la irradiación y factores como la quimioterapia o la diabetes mellitus pueden disminuir el umbral necesario para desarrollar retinopatía (219).

Los hallazgos histopatológicos de los ojos tratados mediante braquiterapia indican que la reducción del tamaño tumoral y la necrosis no son uniformes. En todos los ojos tratados, aunque se produzca crecimiento tumoral también existe necrosis, sólo que en algunos casos es insignificante (220).

Pronóstico visual de los pacientes tratados con braquiterapia de I¹²⁵

Hasta no hace mucho, con la excepción del COMS, la mayoría de los estudios con I¹²⁵ llevaban menos de 5 años de evolución. Garretson et al (221) obtuvieron a los 2 años postratamiento una conservación de la visión de 2 líneas con respecto a la basal en el 54 % de los casos y el 46 % (14 ojos) perdió más de 2 líneas. En estos últimos, 8 ojos desarrollaron cambios que afectaron al nervio óptico o la retina y 3 casos cataratas. La media entre el tratamiento con I¹²⁵ y el desarrollo de cambios radioactivos que afecten al nervio óptico o la retina fue de 32 meses.

Aunque parecía que el I^{125} al tener menos energía y su mayor espacio entre la fuente y la esclera iba a producir menor número de complicaciones por radiación, el seguimiento a largo plazo obtiene ceguera legal en más de la mitad de los casos en estudios de más de 5 años. Packer et al (222) obtuvieron una visión menor de 0.10 en el 44 % de los pacientes tratados con seguimiento de 5 años. El resultado visual con I^{125} es similar al de otras formas de terapia radioactiva:

- ion helio 53 % con visión $\leq 20/200$
- haz de protones, el 42 % visión $\leq 20/200$

Será importante que el COMS determine si la radiación es igual o mejor que la enucleación en términos de supervivencia.

Pronóstico visual de los pacientes tratados con braquiterapia de Ru 106

De los 309 casos tratados con Ru 106 por Lommatzsch consideró el tratamiento satisfactorio en 216 ojos (70 %) después de un seguimiento postirradiación de 6,7 años (223). El 23 % de los ojos conservaban una visión de 0,50 o mayor. De los 295 ojos tratados por Foerster et al (224), las complicaciones más frecuentes fueron retinopatía por radiación y neuropatía.

3. 4. OTRAS BRAQUITERAPIAS

3. 4. 1. HILOS DE IRIDIO

El tratamiento de los melanomas de coroides con hilos de iridio se ha demostrado tan efectivo en el control local de la enfermedad como otros isótopos implantados en forma de placas. Los hilos de iridio 192 aportan ventajas en cuanto a lo asequible del material radioactivo y a la versatilidad en la planificación individualizada de los implantes (225, 226) y permiten una radioprotección aceptable (227).

Un inconveniente es el tiempo mínimo de seguimiento medio requerido, que al ser de varios años facilita las pérdidas de seguimiento, sobretodo cuando se trata de una patología poco frecuente con pacientes muy dispersos geográficamente. El inconveniente más importante es la falta de protección orbitaria, lo que puede ocasionar lesiones plapebrales, sequedad ocular con las consiguientes lesiones corneales...

Indicaciones del tratamiento con hilos de iridio:

Melanoma uveal posterior cuyas dimensiones no superen los 10 mm de espesor ni los 15 mm de diámetro basal, estando separado su margen más cercano a la papila como mínimo a un diámetro papilar de ésta. Tampoco debe invadir el iris.

Implantación de los hilos de iridio:

El número de hilos, su longitud, separación entre ellos y las horas que deben permanecer se calculan en base a administrar una dosis en el ápex del tumor de 7000 centigreys.

Resultados

La supervivencia de estos pacientes después del tratamiento, a 10 años, es del 85 %. La posibilidad de conservar una AV superior o igual a 0,05 en el ojo tratado, es del 50 % a 5 años y del 29 % a 15 años (228, 229)

Entre las complicaciones de mayor a menor incidencia tenemos: hemorragias vítreas, retinopatías por radiación, cataratas, maculopatías por radiación, síndrome de ojo seco, neuropatías ópticas por radiación, glaucomas neovasculares, ojos con sinequias posteriores, blefaritis por radiación, diplopias postoperatorias...

3. 4. 2. BRAQUITERAPIA CON Pd¹⁰³

En el estudio de Finger et al (230 – 232) fueron tratados 80 ojos con un emisor gamma de baja energía. Al compararlo con I¹²⁵, las placas requieren mayor energía para actuar a nivel del ápex tumoral, y la dosis se distribuye más por el tumor con menor afectación de las estructuras distantes. Como inconvenientes del Pd¹⁰³ comparado con I¹²⁵:

- mayor dosis radioactiva debajo de la placa, importante en los tumores cercanos a la fovea
- su relativa corta media vida (17 vs 60 días)
- menor información disponible del Pd¹⁰³

Finger et al. (230) lograron un control o disminución del tamaño tumoral en el 96 % de los casos con una media de seguimiento de 38 meses, obteniendo peores resultados en tumores pequeños localizados en el polo posterior.

3. 4. 3. BRAQUITERAPIA CON Co⁶⁰

Diferentes estudios avalan una supervivencia similar a la enucleación y la conservación del globo ocular en más del 70 % de los casos, aunque con mayor número de complicaciones oculares que otros isótopos (218, 233 – 236).

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. 1 MATERIAL

4. 1. 1 INTRODUCCIÓN

Para nuestro estudio recogimos las historias clínicas pertenecientes a pacientes del servicio de oftalmología del Instituto de Microcirugía Ocular (I.M.O) de Barcelona, que habían sido diagnosticados de melanomas de coroides y/o cuerpo ciliar y que habían sido tratados con placas de braquiterapia, durante el periodo comprendido entre octubre de 1993 y abril del 2000.

En total se colocaron 150 placas, aunque de todas éstas, en que hubiera un seguimiento mínimo de 12 meses bien documentado y que cumplieren los criterios de inclusión para éste estudio teníamos 84 ojos de 84 pacientes, diagnosticados de melanoma de coroides y/o cuerpo ciliar.

4. 1. 2 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

A aquellos pacientes que eran candidatos a tratamiento con placas de braquiterapia, les fueron explicadas las expectativas reales, así como las posibles complicaciones locales y sistémicas tanto intra como postoperatorias.

A todos los pacientes se les aplicó el protocolo de recogida de datos en la primera evaluación, que era el siguiente:

1. Datos de filiación
2. Edad
3. Sexo
4. Antecedentes patológicos: HTA, diabetes y neoplasias previas
5. Interrogatorio de antecedentes familiares de melanoma intraocular u otros tumores
6. Medicación habitual tópica y/o sistémica
7. Globo ocular afectado: derecho o izquierdo
8. Agudeza visual en ambos ojos con y sin corrección
9. Refracción en ambos ojos
10. Presión intraocular en ambos ojos
11. Biomicroscopia con lámpara de hendidura, resaltando hallazgos patológicos
12. Examen de fondo de ojo con lente *superfield*, lente de contacto tipo Goldman y oftalmoscopio indirecto y lente de polo posterior
13. Medidas: base y altura del tumor mediante ecografía B
14. Forma tumoral
15. Distancia a la papila
16. Distancia a la fovea

Los datos se iban tomando en todas las visitas que se realizaron de seguimiento. La última visita de seguimiento cuando cerramos el estudio fué el

20/06/01, aunque se ha continuado realizando el seguimiento de estos pacientes, pero ya fuera de éste estudio.

4. 1. 3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A todos nuestros pacientes diagnosticados de melanoma de coroides les fueron practicadas las siguientes exploraciones:

1. Retinografías y angiografía fluoresceínica en el momento del diagnóstico y en los siguientes controles post-tratamiento.
2. Ecografía en modo A, modo B y tridimensional con el ecógrafo TOPCON y sistema digital OTI (OTI 3 Di-scan) para evaluar mejor los límites del tumor, su volumen y su reflectividad
3. Estudios sistémicos para descartar la presencia de metástasis subclínicas en otros órganos
4. Una vez calculado el volumen tumoral se realizó el estudio dosimétrico con el programa informático de la Universidad de California (BEBIG) para determinar (212) los siguientes parámetros:
 - tamaño de la placa y dosis necesaria a suministrar en el tejido diana
 - las dosis recibidas por los órganos críticos: esclera, cristalino, nervio óptico y mácula
 - tiempo de permanencia necesario del implante para suministrar la cantidad de dosis prescrita.

4. 1. 4 ESTUDIOS SISTEMICOS

Es fundamental en pacientes con melanomas realizar un estudio sistémico adecuado para detectar metástasis. Las posibilidades de diseminación aumentan con el tamaño del tumor.

Los métodos de despistaje tumoral fueron:

- Ecografía y/o TAC hepática
- Gammagrafía ósea
- Analítica completa que incluya GOT, GPT y GAMMA GT
- Radiografía de tórax frente y perfil

Estas exploraciones no se realizaron en nuestro centro, sino en su área básica de salud y/o hospital de referencia, con una periodicidad semestral.

4. 1. 5 DISEÑO DE LA PLACA DE YODO (I^{125})

El I^{125} es una fuente radioactiva de baja energía (0,03 meV) emisora de radiación gamma y es el isótopo más usado en EEUU por su buena penetración tisular y facilidad de blindaje (236 - 238).

El diseño de la placa de I^{125} es el originario de Rotman (239), aunque la placa utilizada en el COMS, que es la misma que nosotros utilizamos, es la diseñada por Robertson et al (240), que consiste en una placa de oro de aproximadamente 0,4 mm de grosor con un labio alrededor. En el interior de la placa hay semillas radioactivas y es la forma de la placa de oro la que consigue que el material radioactivo esté a 1 mm de la esclera. Asimismo, la forma de la placa tiene unos orificios preparados para poder ser suturarla al tejido escleral (Fig. 3.1).

Los criterios generales de diseño de la placa de yodo son los siguientes:

- proporcionar una separación de 1 mm de material equivalente al tejido biológico, entre las semillas de I^{125} y la superficie de la esclera
- el blindaje metálico exterior (oro) debe poseer una pestaña alrededor de todo el perímetro de la placa
- la placa debe cubrir todas las áreas pigmentadas, con un margen de 2 a 3 mm entre el contorno del tumor y el borde de la placa
- a efectos de diseño de la placa, se asume que el radio exterior de la curvatura del ojo tiene 12,3 mm

La placa estándar del COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) está formada por tres componentes:

- un blindaje metálico exterior
- un insertador de semillas
- placa de simulación

➤ **Placa de oro (blindaje metálico exterior)**

La placa de oro tiene forma de casquete esférico, con una pestaña formando un cilindro recto. El diámetro de la placa viene definido como el diámetro interior de la pestaña, utilizándose placas de 12, 14, 16, 18 y 20 mm. Las placas pueden ser de diferentes formas y tamaños, según las características del tumor a tratar. Disponen de 6 agujeros para la sutura formando un arco de 150 ° en intervalos de 30 °.

La elección del oro como material de blindaje viene dada por consideraciones biológicas, técnicas de fabricación y propiedades de blindaje de la radiación.

La placa de oro sirve para soportar el insertador de semillas, pero su objetivo principal es el de proteger de la radiación las estructuras anatómicas exteriores al globo ocular, con lo que disminuye la incidencia de síndromes secos en tumores localizados a nivel temporal superior por afectación de la glándula lagrimal, además de reducir el porcentaje de complicaciones vasculares derivadas de la radiación en el ojo y evitar el aislamiento del paciente en una habitación restringida durante el tiempo que tiene colocada la placa (241, 242).

Entre las desventajas del diseño de estas placas, tenemos que por el tamaño de su armazón son de difícil colocación en tumores cercanos al nervio óptico y

que se ha descrito una mayor incidencia de estrabismos secundarios y de hemorragias vítreas (243).

➤ **Insertador de semillas**

El insertador de semillas está fabricado de un compuesto de silicona que se ajusta en el interior de la placa de oro. Proporciona alojamiento a las semillas de I^{125} , permitiendo colocarlas fácilmente y de una manera reproducible. En función del tamaño de la placa, el insertador puede albergar de 8 a 24 semillas (246 – 247).

Mediante su diseño proporciona una separación de 1 mm de material equivalente al tejido biológico entre las semillas de I^{125} y la superficie exterior de la esclera, situando las semillas uniformemente sobre el área de tratamiento.

➤ **Placa simulada**

Es una placa acrílica transparente, del mismo tamaño que la placa de oro que se va a utilizar. Su función es la marcar la esclera , en la posición donde se localiza el tumor , si queda bien centrada, posteriormente colocaremos la placa radioactiva.

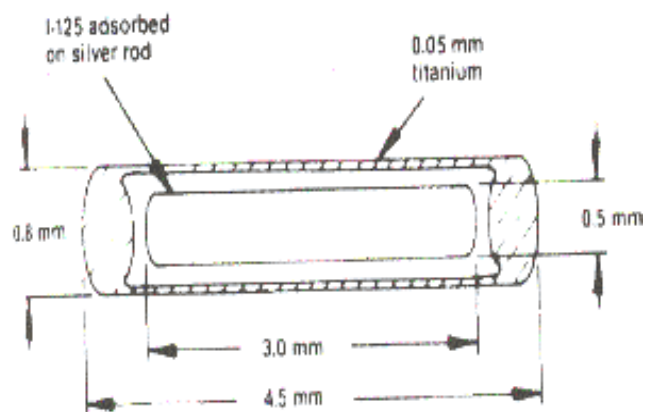


Fig. 4.1. Imagen de una semilla de I^{125} .

4. 1. 6 DISEÑO DE LA PLACA DE RUTENIO (Ru¹⁰⁶)

Una delgada capa de rutenio está encapsulada dentro de una lámina de plata pura (Ag 99.99) con un grosor total de 1 mm. Las placas tienen una forma esférica con un radio de 13 o 14 mm, en la parte anterior de la cara cóncava tiene 0,1 mm de espesor y la parte posterior tiene 0,9 mm de grosor y absorbe el 95 % de la radiación beta (248, 249).

Características físicas del aplicador de Ru¹⁰⁶

La superficie del aplicador es de un metal pulido con un promedio de allanar de 6.3. Las placas tienen los bordes redondeados y llevan una muesca para ser suturados a esclera. La ligera forma en la parte superior de la ventana radioactiva no influye significativamente en los parámetros radioactivos (Fig. 4.2).

También hay placas disponibles que tienen una muesca para el tratamiento de tumores cercanos al nervio óptico o al iris, logrando así prevenir la radiación directa y disminuyendo una innecesaria carga radioactiva (250, 251). En la Fig. 4.3 podemos ver los tipos de aplicadores de Ru¹⁰⁶ .

Fig. 4.2 La construcción del aplicador de Ru¹⁰⁶ se muestra en la siguiente imagen. Las medidas están en mm.

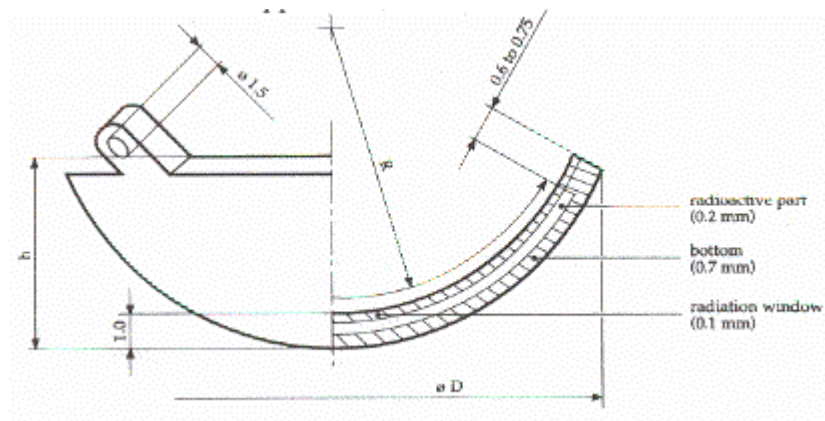
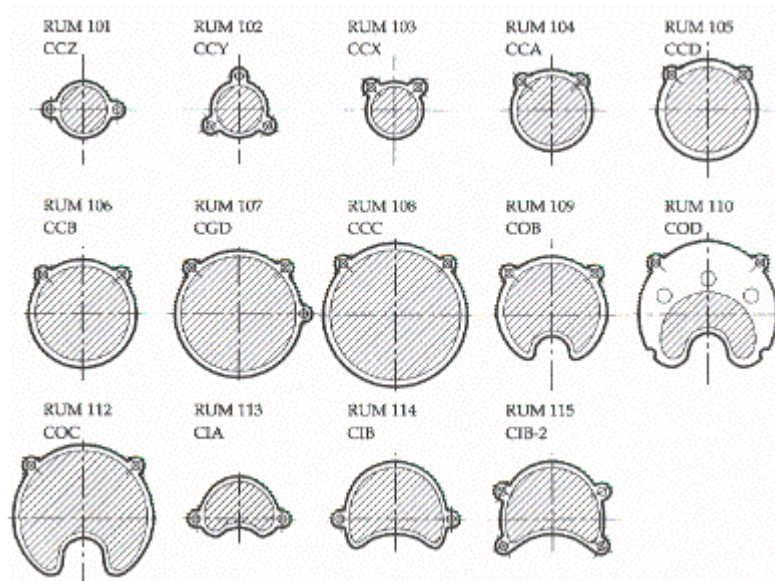


Fig. 4. 3. La siguiente ilustración muestra los diferentes tipos disponibles del aplicador de Ru¹⁰⁶.



4. 1. 7 MANEJO DE LAS PLACAS DE Ru¹⁰⁶ / I¹²⁵

➤ **Control de calidad**

El fabricante comprueba todos los aplicadores de Ru¹⁰⁶ y I¹²⁵ para evitar la contaminación debida a filtraciones. Los tests que realiza el fabricante incluyen:

- Microscopía (10x a 16x) para revisar las soldaduras
- Comprobar que las filtraciones fuesen menores de 185 Bq
- Comprobar que la cantidad de actividad en la superficie sea menor de 185 Bq

➤ **Indicaciones generales**

Los aplicadores oftalmológicos son unos instrumentos delicados y fueron tratados con cuidado, ya que cualquier mala utilización de la placa podría producir contaminación radiactiva en el paciente o en el área en que se utilizase.

Los aplicadores no entraron en contacto con objetos puntiagudos o cortantes. La temperatura no excedió los 250 °C, incluso durante breves instantes ya que los cambios de temperatura podían afectar la estructura radioactiva y producir filtraciones.

➤ **Desinfección / Esterilización**

Se utilizó etanol, optal (n-propyl alcohol) o agua destilada hervida para la desinfección del aplicador.

Después de cada aplicación la placa fué lavada inmediatamente con agua, etanol o un detergente suave, sin utilizar productos ácidos. Además, se revisó que no quedase sangre seca en la superficie de la placa ya que la radiación podría descomponerla a óxido ferrico.

Si la limpieza inmediata no fué posible, se colocó el aplicador en agua destilada o etanol. Después de la limpieza, los detergentes fueron cuidadosamente eliminados con agua destilada o etanol.

Antes de ser almacenados, los aplicadores fueron secados con algodón o celulosa. Si se necesitaba realizar limpieza mecánica, se utilizó algodón o material que estuviese compuesto por celulosa húmeda o se usó un cepillo suave. No se utilizaron materiales abrasivos como escalpelos, tijeras, cepillos rudos, papel abrasivo o materiales similares. Si aparecía una coloración oscura, esta no era eliminada.

Para la esterilización del aplicador se siguió uno de los siguientes métodos:

- aire caliente o esterilización al vapor
- esterilización con óxido de etileno

➤ **Almacenamiento**

El aplicador no se almacenó en líquidos o con agentes agresivos. Tuvimos en cuenta que la radiación radioactiva descompone muchos materiales, especialmente los plásticos. Tampoco se almacenó con materiales cuya descomposición origine agentes agresivos.

➤ **Manipulación (montaje y esterilización de las placas)**

El montaje de la placa radioactiva requiere la colocación de las semillas de I^{125} en el insertador de silicona. Las semillas se manejaron con pinzas ya que las fuentes radioactivas no debían ser manipuladas con las manos y su colocación se realizaba cuidadosamente.

La manipulación se realizó tras la mampara de protección dotada de cristal plomado. La dosis de radiación en las manos del operador se redujo utilizando guantes plomados “ tipo quirúrgico” que producen una reducción de dosis del orden de un 80 %, para un guante equivalente a 0,2 mm de plomo.

Una vez que el insertador de semillas se colocaba en la placa de oro, el conjunto era esterilizado mediante gas (óxido de etileno). Con el objeto de garantizar la protección radiológica del personal se utilizó un contenedor blindado de acero inoxidable, con agujeros situados de forma que pudiese penetrar el gas y no se produjese emisión de radiación.

Las semillas de I^{125} podían esterilizarse en autoclave, pero la placa simuladora (fantoma) se deterioraba por efecto de la temperatura.

4. 1 .8 MATERIAL DE LA CONSULTA

4. 1. 8. 1 Valoración de la agudeza visual

La evaluación de la agudeza visual se realizó con la escala decimal de Snellen a una distancia de 6 metros. Las mismas condiciones se repitieron en cada evaluación.

En primer lugar se tomó la agudeza visual sin corrección fijando como valor las últimas dos letras de la misma línea que el paciente era capaz de leer. A continuación se tomó la AV con estenopeico y con la graduación que al paciente le permitía conseguir una mejor visión.

4. 1. 8 .2 Realización de retinografías y angiografías

Se realizaron en todos los casos retinografías y angiografías preoperatoriamente, al 1, 3, 6, 12 meses y pasado el primer año semestralmente, excepto que se sospechase crecimiento tumoral durante uno de los controles o por la clínica.

4. 1. 8. 3 Fármacos

La midriasis farmacológica para la exploración del fondo de ojo se realizó con:

- Colircusí Tropicamida ® . Lab. Alcon-Cusí. El Masnou. Barcelona
- Colircusí Fenilefrina ®. Lab. Alcon-Cusí. El Masnou. Barcelona
- Ciclopléjico colirio ®. Lab. Alcon-Cusí. El Masnou. Barcelona

- Voltarén colirio ®. Novartis Farmacéutica. Barcelona.

Para la realización de angiografías se ha usado Fluoresceína sódica en ampollas de 5 ml al 10 % (500 mg), inyectadas mediante una jeringa de 5 ml.

4. 1 .8. 4 Sistemas de oftalmoscopia y retinografía

Oftalmoscopio binocular indirecto

Para la exploración de fondo de ojo, utilizamos el oftalmoscopio:

- All pupil indirect. Keeler Limited. Clewer Hill Road, Windsor, Berks. Inglaterra

Lentes de oftalmoscopia indirecta

Las lentes que se utilizaron para la exploración de fondo de ojo fueron las siguientes:

- Lente de 28 dioptrías doble esférica de Volk. Mentor. Ohio. Estados Unidos
- Lente Superfield de Volk. Ohio. Estados Unidos
- Lente de Goldman de Volk. Ohio. Estados Unidos

Técnica de retinografía y angiografía

Se ha utilizado la técnica estándar de retinografía tomando campos fotográficos en polo posterior y periferia, según el caso. El retinógrafo estaba equipado con filtros adaptados para angiografía como son el filtro de excitación y el filtro de barrera.

Para la realización del examen se realiza una primera foto (negativo). Cuando aparecía el colorante se tomaban las fotos en los tiempos correspondientes, con especial atención a la doble circulación y, en la fase tardía a la extravasación del colorante de los vasos tumorales.

El aparato era de la marca Topcon sistema IMAGE NET 2000, VERSIÓN 2.00.

4. 1. 9 MATERIAL QUIRÚRGICO

4. 1 .9. 1 Preparación del campo quirúrgico

- lavado de la superficie ocular con solución iodada al 10 % (Topionic ®)
y secado con gasas estériles antes de colocar la talla

- Bupivacaína clorhidrato sin vasoconstrictor. Lab. Inibsa

- Lidocaína 2 %. Braun – Dexon.

- Steri-Drape 3M 1060

- tallas quirúrgicas

- blefarostato

- celoftal quirúrgico Cusí

- microscopio quirúrgico Moller-Wedel

4. 1. 9 .2 Instrumental quirúrgico

- Celoftal. 7814-ME Laboratorios Cusí. El Masnou. Barcelona.

- Nylon negro monofilamento 5-0. Alcon Surgical. Fort Worth. Estados Unidos.

- Seda rectos 3-0. Silkam[®]. Braun.
- Vicryl monofilamento 7-0. Ethicon[™]. Johnson & Johnson.

4. 1. 9 .3 Material postoperatorio inmediato

- Pomada de Dexafenicol o De icol.
- Apósitos de gasa hidrófila.
- Large eye pad Johnson and Johnson 70-8773.

4. 1. 10 METODOLOGÍA QUIRÚRGICA

A lo largo de la tesis hemos hecho hincapié en que la intención de esta técnica quirúrgica es destruir el tumor, intentando conservar el globo ocular con la máxima agudeza visual posible, pero que no está demostrado que sea un tratamiento que disminuya el riesgo de complicaciones sistémicas ni que aumente la supervivencia.

4. 1. 10.1 Preoperatorio

El método de anestesia practicado ha sido la anestesia regional y sedación suave. Todos los pacientes tenían una analítica completa, Rx tórax frente y

perfil además de gammagrafía ósea y ECO/TAC hepática, para estudio de posibles metástasis. En ninguno de los casos fue requerida la anestesia general.

Todos los pacientes habían sido valorados preoperatoriamente por el médico anestesiólogo para valorar su grado de colaboración y el nivel de sedación necesario.

La premedicación se utilizó para disminuir la ansiedad y favorecer la amnesia durante la realización del bloqueo peribulbar. La sedación intravenosa fue conseguida mediante la utilización de midazolam en incrementos de 0,5-1,0 mg 5 minutos antes de realizar el bloqueo regional. En general ha sido suficiente con una dosis total de 1-2 mg de midazolam. El paciente durante todo el procedimiento había estado monitorizado.

Durante el acto quirúrgico, la monitorización era la estándar: control de la presión arterial, ECG y pulsioximetría con especial atención a la frecuencia cardíaca ya que la racción sobre la musculatura extraocular podía originar un descenso del ritmo cardíaco y/o aparición de alteraciones varias del ritmo cardíaco (reflejo oculo-cardíaco).

Bloqueo peribulbar y retrobulbar

Se inyectaron a partes iguales lidocaína al 2 % para conseguir un comienzo y penetración rápidos y bupicaína al 0,75 % para obtener una duración prolongada y alivio de las molestias postoperatorias. La adición de hialuronidasa favorecía la difusión de los anestésicos locales y la adrenalina

(concentración 1: 400.000) reducía la hemorragia, favoreciendo la vasoconstricción y prolongando la acinesia orbitaria. Se inyectaron unos 8 mL en cada paciente, dependiendo del tamaño orbitario. No se produjeron complicaciones debidas a la anestesia en ninguno de los casos.

4. 1. 10. 2 Técnica quirúrgica empleada

La dilatación pupilar se realizó con colirios de fenilefrina, tropicamida, ciclopléjico y voltarén.

La limpieza del campo quirúrgico se realizó con povidona yodada. Tras un secado completo se colocó el campo quirúrgico estéril mediante talla adhesiva transparente. Se realizó un corte en la talla a nivel ocular para poder colocar el blefarostato.

Todas las intervenciones las realizó el mismo equipo quirúrgico, formado por un médico oftalmólogo retinólogo especialista en tumores intraoculares como cirujano principal, otro oftalmólogo colaboraba durante la cirugía ayudando a la correcta exposición del campo quirúrgico, una instrumentista especialista en oftalmología y un técnico de quirófano, además del médico anestesiólogo.

Técnica quirúrgica

Peritomía conjuntival 360°. Se pasaba por los cuatro rectos los cuatro hilos de seda para conseguir una buena movilidad del globo ocular buscando que la esclera, sobretudo la de la zona donde estaba el melanoma de coroides quedase bien expuesta.

A continuación, con el oftalmoscopio indirecto y mediante transiluminación se marcaba en la esclera con un rotulador o diatermia la localización exacta del melanoma. Se daban los puntos de sutura no absorbibles a nivel escleral, sin que resultasen perforantes, según la forma de la placa y la localización del melanoma y se colocaba un fantoma (placa transparente no radioactiva) para comprobar que la localización de la placa coincidía con la de la lesión. Si era así, se procedía a la sutura de la placa radioactiva. En el caso contrario, se retiraba el fantoma y se reemplazaba en una nueva situación, tantas veces como fuese necesario, hasta hacerlo coincidir con el área a tratar.

Si la lesión estaba afectando la zona de inserción de un músculo, se desinsertaba. Se colocaba el fantoma y se comprobaba otra vez mediante oftalmoscopia indirecta donde se localizaba. Si no quedaba bien centrada o habían dudas, se retiraba y se volvía a colocar de nuevo. Si estaba correcto, se reemplazaba por la placa radioactiva.

Para finalizar, se cortaban los puntos de seda de los rectos y se suturaba la conjuntiva. Se ocluía el ojo con pomada antibiótica y antiinflamatoria. No se administraban antibióticos ni antiinflamatorios subconjuntivales o sistémicos. Se pautaba analgesia con Nolotil ® si precisaba.

4. 2 MÉTODO

El tipo de estudio realizado es transversal y corresponde a la descripción de una serie de casos.

Desde octubre del año 1993 hasta diciembre de 1998 se revisaron las historias clínicas de manera retrospectiva y, posteriormente, se siguieron de manera prospectiva los pacientes que llegaron a la consulta para ser tratados hasta abril del 2000.

4. 2. 1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se tuvieron en cuenta al inicio del estudio y eran los siguientes:

- tumores de altura comprendida entre 3 mm y 9 mm con un diámetro basal menor de 18 mm
- el ojo afecto no debía tener glaucoma secundario ni neovascular
- no estar el iris ni el ángulo afectado por el tumor
- medios suficientemente transparentes para permitir las exploraciones necesarias
- si el tumor estaba a 2 mm de proximidad de la papila, ésta no debía tener más de 90 ° circunscritos por el tumor

A todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les había explicado en que consistía el tratamiento que se les iba a practicar, con los posibles riesgos y todos habían firmado el consentimiento informado que se les hizo llegar.

4. 2. 2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios seguidos para la no inclusión de un paciente dentro de este estudio fueron:

- Paciente afecto de cualquier trastorno mental, social o físico que impidiera dar el consentimiento o que no le permitiese acudir a los controles regularmente.
- Utilización previa de terapia inmunosupresora que pudiese alterar la respuesta del organismo en el tratamiento de estos tumores.
- Cirugías previas sobre cuerpo ciliar o coroides.
- Realización previa de tratamientos secundarios al melanoma (placas de braquiterapia previas, radiaciones con un haz externo...).
- Tumores de diámetro superior a 18 mm o altura mayor de 9 mm
- Extensión extraescleral del melanoma.
- Presencia de más de un melanoma en el ojo.

- Historia previa de tumores malignos primarios o metastásicos, excepto si se trataba de cánceres no pigmentados de piel o carcinomas *in situ* de cérvix.