

4. 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante el análisis de frecuencias y las variables cuantitativas con la media, desviación típica, mediana y rango (mínimo y máximo).

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher, cuando alguno de los valores esperados era inferior a 5.

Para la comparación de medias se usó la prueba U de Mann Whitney cuando la distribución de los datos no podía considerarse normal, y el test de T-student y ANOVA cuando los datos eran normales.

Para valoración de los tiempos de recurrencia locales, sistémicos y de seguimiento se realizó la prueba de Kaplan-Meier.

En todos los análisis estadísticos se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete de programas estadísticos SPSS versión 10.0.

4. 3. 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES

1) La evaluación de la agudeza visual (AV) realizó a escala decimal a una distancia de 6 metros y se repitieron las mismas condiciones en cada evaluación. El optotipo utilizado fue el Snellen.

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

La agudeza visual se evaluó con la mejor corrección posible de forma preoperatoria y después del tratamiento con braquiterapia a los 1, 3, 6 y 12 meses y posteriormente semestralmente, excepto si recidivas. Se valoraban el ojo sano y el afecto por separado. Se consideró variable cuantitativa.

2) CAV-MAB: diferencia absoluta en el ojo con melanoma entre la AV final – AV inicial.

3) CAV-SAP: diferencia absoluta en el ojo sano entre la AV final – AV inicial.

4) Presión intraocular (PIO). Se tomaba con tonómetro de aplanación de Goldman. Se medía la presión en todas las visitas de control que se realizaban, incluyendo la primera.

5) El tamaño tumoral se calculó mediante la exploración del fondo de ojo e incluía la altura (A scan) y la base tumoral (B scan). Se evaluó preoperatoriamente y a los 1, 3, 6 y 12 meses después del tratamiento durante el primer año. Transcurrido el primer año, si la evolución era correcta, se medía semestralmente. El tamaño tumoral lo dividimos según la clasificación del COMS :

- pequeños: menores de 3 mm de altura y menores de 10 mm de diámetro
- medianos: entre 3,1 – 10 mm de altura y 10 – 16 mm de diámetro
- grandes: mayores de 10 mm de altura o mayores de 16 mm de diámetro (aunque no se trató ninguno de más de 9 mm de altura)

6) La localización del tumor la dividimos en 6 zonas: temporal superior, nasal superior, temporal inferior, nasal inferior, yuxtapapilar y cuerpo ciliar.

7) Según la distancia del margen tumoral más próximo al nervio óptico, hicimos la siguiente división:

- 1 correspondía a los tumores entre 0,0- 2,0 mm de la papila
- 2 correspondía a los tumores entre 2,1- 4,0 mm de la papila
- 3 correspondía a los tumores entre 4,1- 6,0 mm de la papila
- 4 correspondía a los tumores entre 6,1- 8,0 mm de la papila
- 5 eran los tumores a más de 8,1 mm de la papila

8) También hicimos una división según la distancia entre el margen tumoral más próximo a la zona avascular de la fovea (ZAF):

- 1 eran los tumores a 0,0 mm de la fovea
- 2 eran los tumores entre 0,1- 2,0 mm
- 3 eran los tumores entre 2,1- 5,0 mm
- 4 eran los tumores entre 5,1- 8,0 mm
- 5 eran los tumores a más de 8,1 mm

9) En el término retinopatía por radiación están incluidos los exudados algodonosos, microaneurismas, hemorragias retinianas, zonas de no perfusión,

proliferaciones neovasculares, alteraciones epitelio pigmentario, edema macular...

10) Como neuropatía incluimos atrofia del nervio óptico, edema de papila de tipo isquémico con exudados algodonosos, hemorragias superficiales... que se pone de manifiesto por una disminución muy importante de la función visual.

11) La hemorragia vítrea incluye la producida por la necrosis tumoral y por las alteraciones vasculares inducidas por la radiación.

12) El fracaso en el control del crecimiento tumoral después del tratamiento con braquiterapia se definió como incremento de un 15 % en la altura o expansión de 250 micras en cualquiera de los bordes del área tumoral con respecto a la visita anterior, que se repetía al volver a tomar la medición a los 3 meses.

VARIABLES CUALITATIVAS EVALUADAS AL INICIO DEL

ESTUDIO:

- Existencia de desprendimiento de retina secundario al tumor
- Patología sistémica asociada: diabetes e hipertensión
- Sexo
- Forma tumor: domo o botón de camisa
- Tipo de braquiterapia: Ru¹⁰⁶ / I¹²⁵
- Localización: temporal superior, nasal superior, temporal inferior, nasal inferior, yuxtapapilar y cuerpo ciliar.
- Distancia al nervio óptico: 1, 2, 3, 4, 5 (ver el apartado 7 del **4. 3. 1 Definición de variables**)
- Distancia a la zona avascular de la fóvea: 1, 2, 3, 4, 5 (ver el apartado 8 del **4. 3. 1 Definición de variables**)

VARIABLES CUANTITATIVAS EVALUADAS AL INICIO DEL ESTUDIO:

- Edad
- Diámetro tumoral en mm
- Altura tumoral en mm
- AV
- Presión intraocular

VARIABLES CUALITATIVAS DESPUES DEL TRATAMIENTO:

- Disminución altura tumoral
- Recurrencia antes de 6 meses
- Recidiva
- Aparición de metástasis
- Si fueron necesarios otros tratamientos como TTT, vitrectomía vía pars plana...
- Retinopatía por radiación
- Neuropatía por radiación
- Catarata
- Hemorragia vítrea
- Atrofia de iris
- Sinequias posteriores
- Extensión extraescleral
- Neuralgia del trigémino
- Diplopia transitoria

Todas estas variables cualitativas de después del tratamiento con placas radioactivas tenían dos posibles valores 1 = sí 2 = no.

También se valoró el tiempo de seguimiento de cada uno de los pacientes y se crearon variables para orientarnos de una forma general sobre el grado de respuesta tumoral como la reducción de la altura tumoral y la aparición de desprendimiento de retina.

También se registró en cada sesión de tratamiento la duración de éste, el tamaño de la placa en mm y la dosis recibida en el ápex y en la esclera.

5. RESULTADOS

Se siguió la evolución de 84 melanomas coroides y cuerpo ciliar durante una media de 45 meses (máximo 89 y mínimo 6 meses). Se emplearon placas de braquiterapia en los 84 casos, aunque fueron de dos clases diferentes:

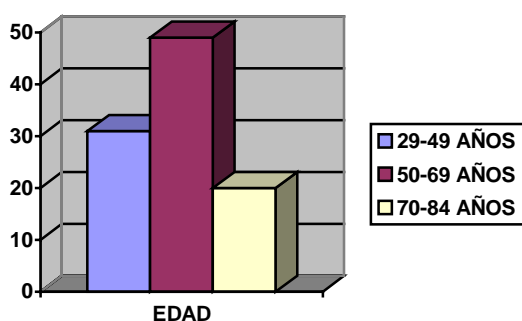
- 74 placas de Rutenio (Ru ¹⁰⁶)
- 10 placas de Yodo (I ¹²⁵)

En 11 casos (13 %) se utilizó también la termoterapia transpupilar como adyuvante a la radioterapia, en un 5,95 % casos (n=5) se practicó vitrectomía y en un caso (1,19%) vitrectomía combinada con cirugía de catarata a causa de complicaciones aparecidas posteriormente al tratamiento con braquiterapia.

EDAD

La edad de los pacientes estaba comprendida entre los 29 y los 84 años. El 31 % (n = 25) estaban entre 29 y 49 años, el 48.8 % entre 50 y 69 años y el 20.2 % estaba entre 70 y 84 años.

Tabla 5.1. Distribución por edades.



SEXO

El 34,5 % (n = 29) eran hombres y el 65,5 % (n= 55) eran mujeres.

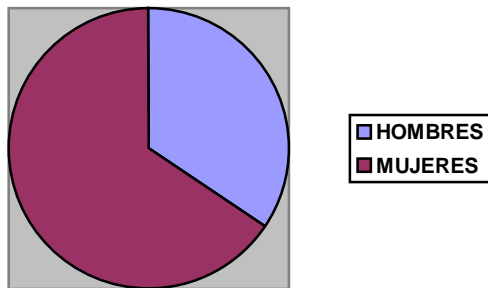


Tabla 5.2. Distribución por sexos.

DIABETES

En cuanto a la diabetes mellitus, el 92,9 % (n = 78) no eran diabéticos y el 7,1 % (n = 6) sí.

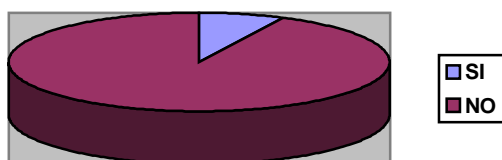


Tabla 5.3. Porcentaje de diabéticos en tratamiento.

HIPERTENSIÓN

La prevalencia de hipertensión fue del 13,1 % (n = 11).

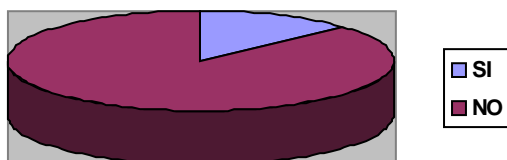


Tabla 5.4. Porcentaje de hipertensos conocidos en tratamiento radioactivo.

BASE

Referente a la base, ésta oscilaba entre los 4 y los 18 mm de diámetro, con una media de 9,18 mm de base.

ALTURA

La altura inicial media fue de 6,78 (3.01) mm, con un rango de 3 - 9,3 mm y con una mediana de 6,14 mm.

La disminución de la altura tumoral se produjo en el 89,28 % (n = 75) de los casos antes de 6 meses. La media de la disminución de la altura tumoral a los 6 meses era de 1,13 mm.

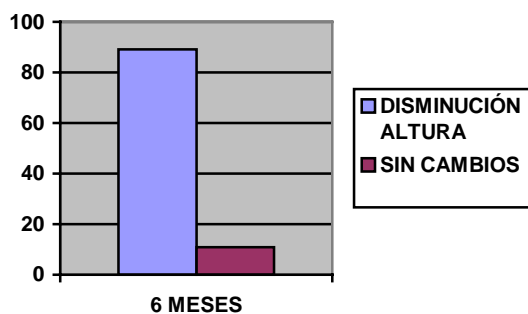


Tabla 5.5. Disminución de altura tumoral a los 6 meses postratamiento.

TAMAÑO TUMORAL

Si dividimos nuestros tumores según la clasificación por tamaños del COMS, en nuestra serie tenemos la distribución que muestra la Tabla 5.6.

Tabla 5.6. Distribución según tamaño tumoral.

TAMAÑO TUMORAL SEGÚN COMS	CASOS	%
PEQUEÑOS (< 3 mm de h y < 10 mm Ø)	0	0
MEDIANOS (3,1-10 mm de h y 10-16 mm Ø)	82	97,61
GRANDES (> 10 mm de h ó > 16 mm Ø)	2	2,38

LOCALIZACIÓN

En cuanto a la localización de los melanomas tratados, su distribución en el globo ocular se muestra en la Tabla 5.7.

Tabla 5.7. Localización de los tumores.

LOCALIZACION	CASOS	%
TEMPORAL SUPERIOR	16	18,6
TEMPORAL INFERIOR	23	27,9
NASAL SUPERIOR	8	9,3
NASAL INFERIOR	8	9,3
YUXTAPAPILAR	11	12,8
CUERPO CILIAR	17	19,8

Si consideramos la distancia desde el margen tumoral más próximo al nervio óptico, tenemos los siguientes resultados:

Tabla 5.8. Distribución de los tumores según la distancia a la papila.

DISTANCIA TUMOR A NERVIÓ ÓPTICO	n	%
0,0 - 2,0 mm	14	16,66 %
2,1 - 4,0 mm	28	33,33 %
4,1 - 6,0 mm	18	21,42 %
6,1 - 8,0 mm	14	16,66 %
> 8,1 mm	10	11,90 %

La Tabla 5.9 muestra la clasificación según la distancia que hay desde el margen tumoral más próximo a la zona avascular de la fovea (ZAF).

Tabla 5.9. Distribución de los tumores según la distancia a la ZAF.

DISTANCIA TUMOR A ZAF	n	%
0,0 mm	9	10,71 %
0,1 - 2 mm	16	19,17 %
2,1 - 5,0 mm	31	37,13 %
5,1 - 8,0 mm	17	20,23 %
> 8,1 mm	11	13,09 %

PRESION INTRAOCULAR (PIO)

La PIO inicial media en el ojo enfermo era de 15,30 (2,88) y en el sano de 15,42 (2,81) mmHg.

Al año de haber realizado el tratamiento, la PIO media en el ojo tratado era de 14,32 (3,25) y en el contralateral de 15,06 (2,15).

No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre las PIOs medias iniciales ($p = 0,44$) y al año ($p = 0,42$), ni en ojo enfermo ni en el contralateral. Esto es importante porque hemos tratado tumores de cuerpo ciliar y no se ha afectado la PIO.

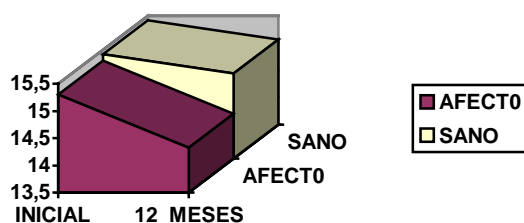


Tabla 5.10. Diferencias PIO entre el ojo sano y el tratado a 12 meses postratamiento.

AGUDEZA VISUAL

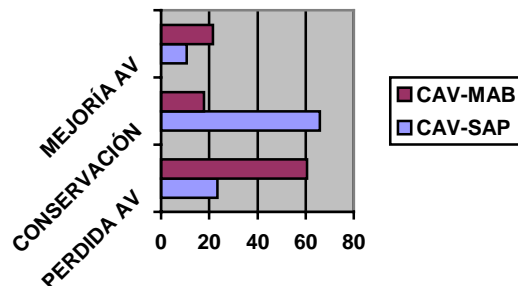
CAV-MAB (Diferencia absoluta en el ojo con melanoma entre la AV final – AV inicial)

Durante el seguimiento, en el 60,7 % de los ojos afectados de patología tumoral tratada mediante braquiterapia había una pérdida de AV respecto a la inicial, el 17,9 % conservaban la misma AV que al principio y el 21.4 % aumentaban su AV con respecto a la basal

CAV-SAP (Diferencia absoluta en el ojo sano entre la AV final – AV inicial)

A lo largo del seguimiento de estos pacientes por su patología en el ojo contralateral, podemos decir que en el 23,5% de los casos habían perdido AV en la última visita con respecto de la inicial, en el 65,9 % conservaban la misma AV y en un 10.6 % la AV final era mayor que la inicial.

Tabla 5.11. Comparativa CAV-SAP y CAV-MAP.



LOCALIZACIÓN Y AGUDEZA VISUAL FINAL

También se valoró la AV final media según la localización, está representada en la Tabla 5. 12.

Tabla 5.12. Localización y AV final media.

LOCALIZACION	AV FINAL	DESVIACIÓN
	MEDIA	TIPICA
TEMPORAL SUPERIOR	0,28	0,29
TEMPORAL INFERIOR	0,27	0,21
NASAL INFERIOR	0,43	0,26
NASAL SUPERIOR	0,19	0,17
YUXTAPAPILAR	0,12	0,22
CUERPO CILIAR	0,15	0,22
TOTAL	0,23	0,24

La descripción de la AV final en función de la localización se realizó en base a la media y a la desviación típica. La localización que tiene una agudeza visual media más alta es la nasal inferior 0.43 (0.26) y la más baja es la yuxtapapilar 0.12 (0.22). Sin embargo, el test de ANOVA no resultó estadísticamente significativo ($p = 0.06$).

TIPO DE BRAQUITERAPIA: I¹²⁵ / Ru¹⁰⁶

La supervivencia de los pacientes tratados con placas de I¹²⁵ o de Ru¹⁰⁶ no fue estadísticamente significativa por haber sido tratados de una u otra forma. Tampoco las complicaciones obtenidas.

DOSIS

La dosis media de radiación en el ápex tumoral en nuestra serie de tumores fue de 92,09 Gy.

DESINSERCIÓN MUSCULAR

Realizamos desinserción muscular al colocar el aplicador radioactivo en el 13,68 % casos y en el resto (86,30 %) no.

COMPLICACIONES

En cuanto a las complicaciones, no se produjeron en 47 casos (56 %) y en 35 casos (41,66 %) tuvimos al menos una complicación. En la tabla 14 se muestran las diferentes complicaciones.

Tabla 5.13. Presencia o ausencia de complicaciones.

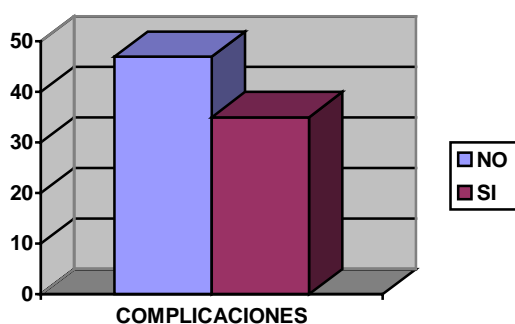


Tabla 5.14. Porcentaje en orden decreciente de complicaciones postratamiento.

COMPLICACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RETINOPATÍA	17	20,3 %
NEUROPATÍA	12	14,3 %
CATARATA	12	14,3 %
HEMORRAGIA VÍTREA	11	13,1 %
SINEQUIAS POSTERIORES	3	3,6 %
EXTENSIÓN EXTRAESCLERAL	2	2,4 %
PTISIS BULBI	2	2,4 %
ATROFIA DE IRIS	2	2,4 %
NEURALGIA DEL TRIGÉMINO	1	1,2 %
DIPLOPIA TRANSITORIA	1	1,2 %
GLAUCOMA NEOVASCULAR	0	0 %

NECROSIS ESCLERAL	0	0 %
ENDOFTALMITIS	0	0 %
ALTERACIONES CUTÁNEAS	0	0 %
ALTERACIONES LAGRIMALES	0	0 %

La complicación más frecuente en nuestro estudio fue la retinopatía por radiación que ocurrió en el 20,3 % de los ojos tratados.

La segunda y tercera complicaciones en frecuencia fueron la neuropatía y la catarata, presentándose ambas en un 14,3 %. De los 12 ojos que desarrollaron cambios escleróticos a nivel del cristalino, 8 casos precisaron intervención quirúrgica. Los 4 casos restantes no necesitaron intervención de catarata durante el período de seguimiento.

Once pacientes presentaron episodios de hemorragia vítrea por necrosis tumoral, de los cuales el 63,6 % se solucionaron espontáneamente y el 36,36 % (n = 4) requirieron tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía vía pars plana y en un caso vitrectomía vía pars plana combinada con cirugía de cristalino.

Tres casos tuvieron sinequias posteriores de iris. No fue necesario ningún tipo de tratamiento.

Tanto en los 2 casos de ptisi bulbi como en los 2 de extensión extraescleral se enucleó el ojo afecto.

Un paciente tuvo un episodio de diplopia transitoria que se solucionó espontáneamente.

No tuvimos ningún caso de glaucoma neovascular o de otras patologías descritas en la bibliografía que pueden aparecer al ser tratados los tumores con

placas radioactivas, como: necrosis escleral, endoftalmitis, cambios en la película lagrimal o en las vías lagrimales, ni tampoco alteraciones cutáneas de ningún tipo.

COMPLICACIONES POR VARIABLES

El porcentaje de complicaciones según las variables sexo, diabetes e HTA lo vemos en la tabla 5.15.

Tabla 5.15. Complicaciones según sexo, diabetes e HTA.

COMPLICACIONES	SEXO		DIABETES		HTA	
	Masculino	Femenino	Si	NO	SI	NO
SIN COMPLICACIONES	72,4 %	48,1 %	66,7 %	55,8 %	27,3 %	61,1 %
UNA O MAS COMPLICACIONES	27,6 %	56,6 %	33,3 %	44,2 %	72,7 %	38,9 %

De los que hicieron una o más complicaciones, el 22,2 % eran hombres y el 77,8 % eran mujeres. Podemos decir que en nuestra serie hay asociación entre ser mujer y tener complicaciones ($p = 0.03$).

En el caso de la diabetes no encontramos diferencias significativas entre presentar o no complicaciones y ser diabético ($p = 0,69$).

Cuando se valoró la HTA, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre HTA y complicaciones, pero posiblemente haya una asociación entre la hipertensión y tener más tendencia a hacer complicaciones ($p = 0.05$).

EDAD Y COMPLICACIONES

La división por edad y presencia o no de complicaciones la podemos ver en la tabla 5.16.

Tabla 5.16. Complicaciones según la edad.

	NINGUNA COMPLICACION	AL MENOS UNA COMPLICACIÓN
MENORES 50 AÑOS	64,0 %	26,0 %

EDAD 50-69 AÑOS	58,3 %	41,7 %
MAYORES 70 AÑOS	45,5 %	54,5 %

No hubieron más complicaciones, ni de forma categorizada ni continua, a mayor edad ($p = 0.42$).

LOCALIZACIÓN Y COMPLICACIONES

Según la localización, se revisaron las complicaciones, para ver cual era la que presentaba mayor número de ellas.

Tabla 5.17. Complicaciones según la localización.

	SIN COMPLICACIONES	UNA O MAS COMPLICACIONES
TEMPORAL SUPERIOR	68,8 %	31,3 %
TEMPORAL INFERIOR	66,7 %	33,3 %
NASAL INFERIOR	75,0 %	25,0 %

NASAL SUPERIOR	71,4 %	28,6 %
YUXTAPAPILAR	27,3 %	72,7 %
CUERPO CILIAR	35,3 %	64,7 %

No podemos concluir que haya unas localizaciones que tengan más complicaciones que otras, aunque si miramos la tabla, los tumores localizados a nivel de cuerpo ciliar y los yuxtapapilares son los que tienen más complicaciones, pero no tenemos suficientes casos. Con el test de la Chi-cuadrado de Pearson los resultados están en el límite de la significación ($p = 0.05$).

Cuando se analizó la localización papilar contra no papilar y la complicación se trató como presencia o no de neuropatía, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 5.18. Afectación del nervio óptico según localización papilar o no del melanoma.

	NEUROPATIA	NEUROPATIA Y OTRAS COMPLICACIONES
NO PAPILAR	14,3 %	85,7 %
PAPILAR	100 %	

Los tumores papilares han tenido todos neuropatía ($p = 0.00$).

Si analizamos la localización ciliar contra la no ciliar y la complicación aparición o no de catarata, los resultados fueron los representados en la tabla 5.19.

Tabla 5.19. Localización ciliar y aparición de catarata u otras complicaciones.

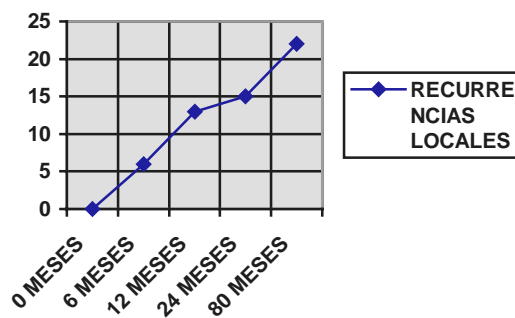
	CATARATA	OTRAS COMPLICACIONES
NO CILIAR	24,0 %	76,0 %
CILIAR	54,5 %	45,5 %

Podemos decir que los tumores de cuerpo ciliar tienen como complicación más frecuente hacer catarata o que el estar localizado a nivel de cuerpo ciliar implica tener más posibilidades de presentar catarata.

RECURRENCIAS LOCALES

Ha habido recurrencias locales antes de los 6 meses en 6 casos (7,14 %). A los 12 meses 13 casos, a los 2 años 15 casos y a los 80 meses (6,66 años) 22 casos. La mediana del tiempo de recurrencia fue de 9,64 meses (1.81, 17.46).

Tabla 5.20. Recurrencias locales.



Cuando se evaluaron las recurrencias locales en función de la edad, HTA, diabetes, altura tumoral, localización tumoral y tipo de braquiterapia que recibieron, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de ellas.

TRATAMIENTOS POSTRECIDIVAS LOCALES

En 22 casos (26,19 %) no se consiguió la disminución del tamaño tumoral. En un caso no se realizó ningún tipo de tratamiento, en 7 casos (31,8 %) se repitió la colocación de una placa de braquiterapia, en 11 casos (50 %) se hizo tratamiento coadyuvante con termoterapia transpupilar, en 2 casos (9,1 %) vitrectomía y un caso fue practicada una enucleación delante de la recidiva local con infiltración escleral.

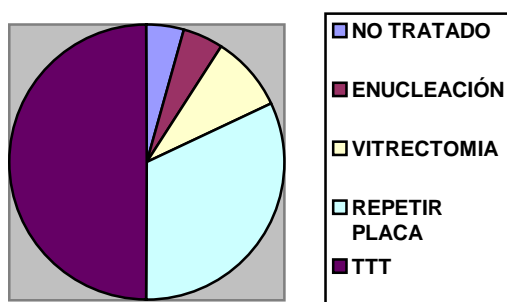


Tabla 5.21. Tratamientos en recurrencias locales.

TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR (TTT) Y RECIDIVAS

En 11 pacientes (13 %) fue necesaria la termoterapia transpupilar (TTT).
Respecto a la división según tamaños y la aplicación de TTT:

- Los 11 pacientes que recibieron TTT tenían tumores de tamaño mediano y eso equivalía a que el 16,1 % de los pacientes con tumores de tamaño mediano se les había practicado TTT.
- A ningún tumor de gran tamaño le fue practicada la TTT.

ENUCLEACIÓN

En 6 casos fue necesario realizar enucleación del ojo afecto.

Tabla 5.22. Causas de enucleación

Causas	Frecuencia
Infiltración nervio óptico	1
Retinopatía por radiación	1
Extensión extraescleral	2

Ptisis bulbi	2
---------------------	---

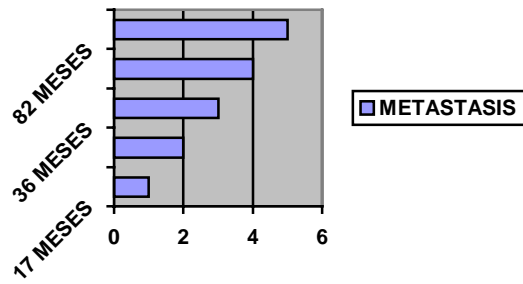
Tabla 5.23. Porcentaje de enucleaciones según el grupo de edad.

EDAD	%
Menores 50 años	16,6 %
50 – 69 años	50 %
Mayores de 70 años	33,3 %

RECIDIVAS SISTEMICAS

Cinco pacientes tratados presentaron metástasis durante el seguimiento. De los 5 casos, el primero en presentar metástasis lo hizo a los 17 meses, el segundo y el tercero lo hicieron a los 33 y 36 meses respectivamente y los dos restantes aproximadamente a los 78 y 82 meses.

Tabla 5.24. Aparición de metástasis en meses postratamiento.



Las metástasis fueron en 4 casos hepáticas y en un caso óseas. Los 5 casos que presentaron metástasis fueron perdidos para control unos meses después del diagnóstico.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio en cuanto a las recidivas sistémicas por:

- Edad.
- Diabetes e hipertensión.
- Localización.
- Braquiterapia empleada: Ru¹⁰⁶ o I¹²⁵.
- Altura

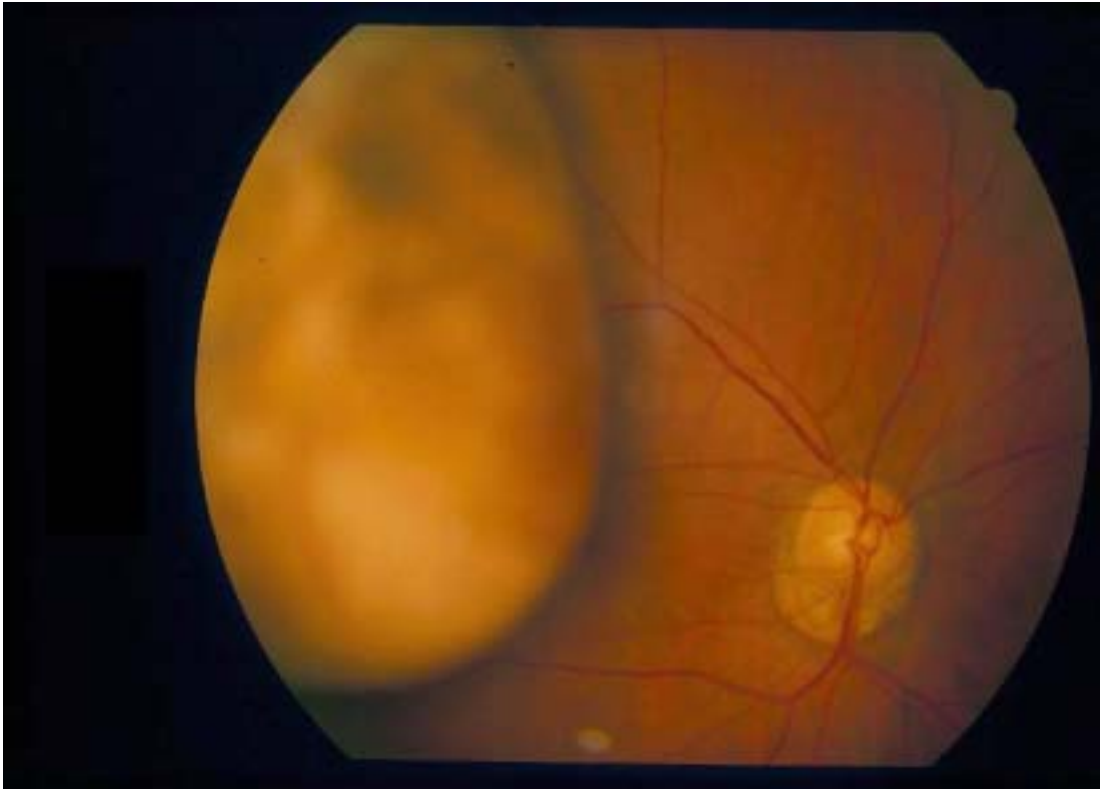


Fig 5. 1. Caso 1. Melanoma amelanótico en arcada temporal superior OD y AV 0 , 0 5.

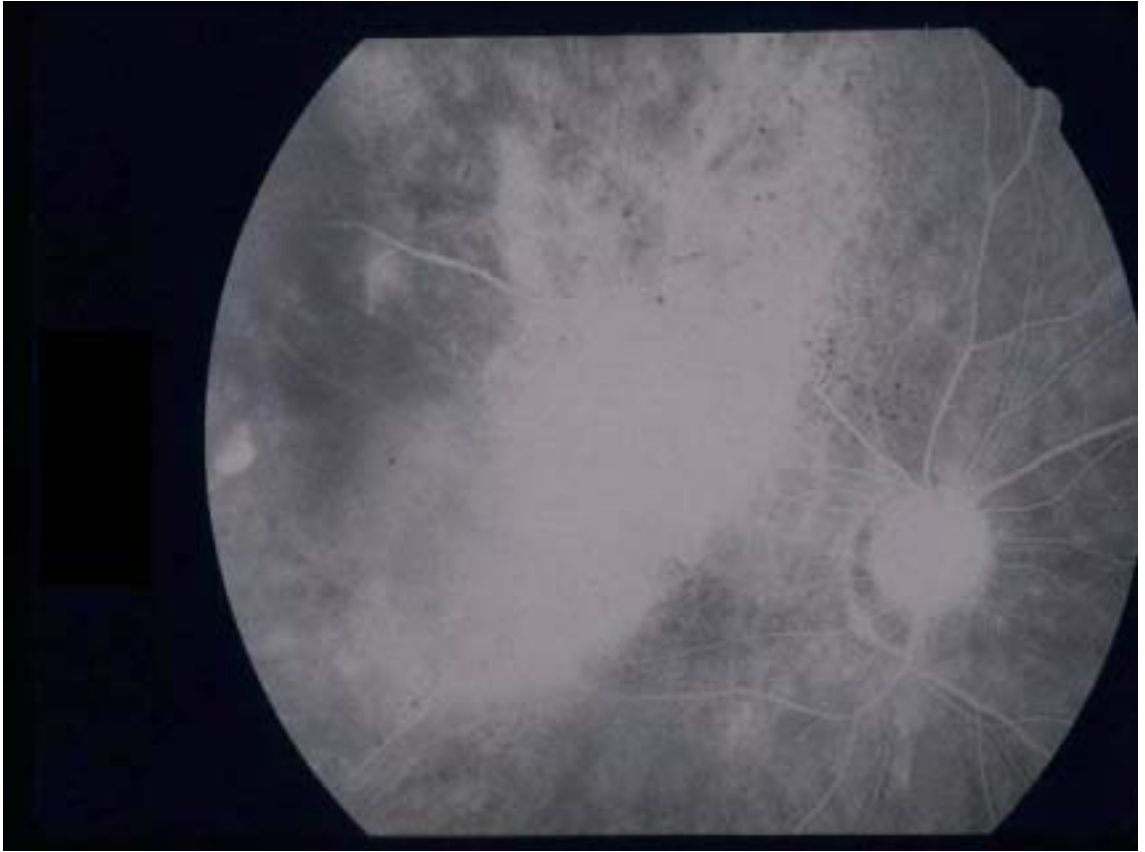


Fig 5. 2 . Caso 1. Angiofluoresceingrafí a de la imagen superior pretratamiento.

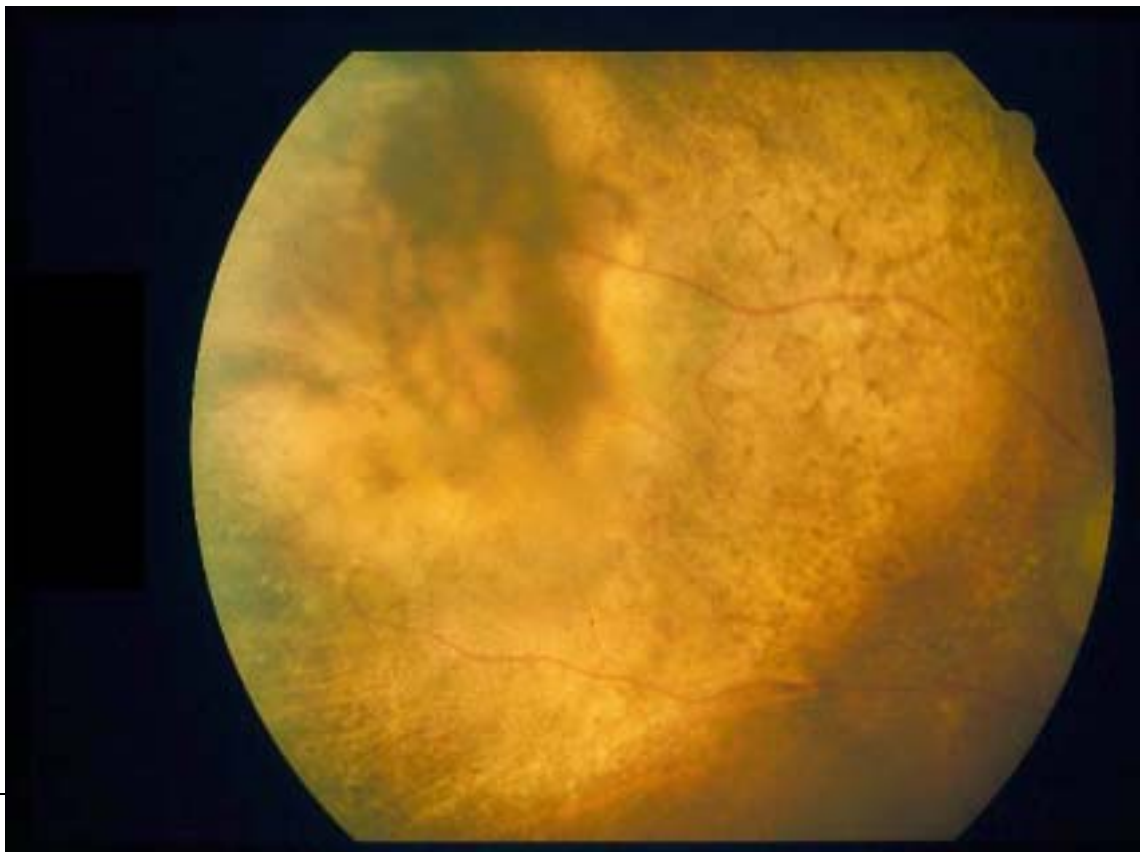
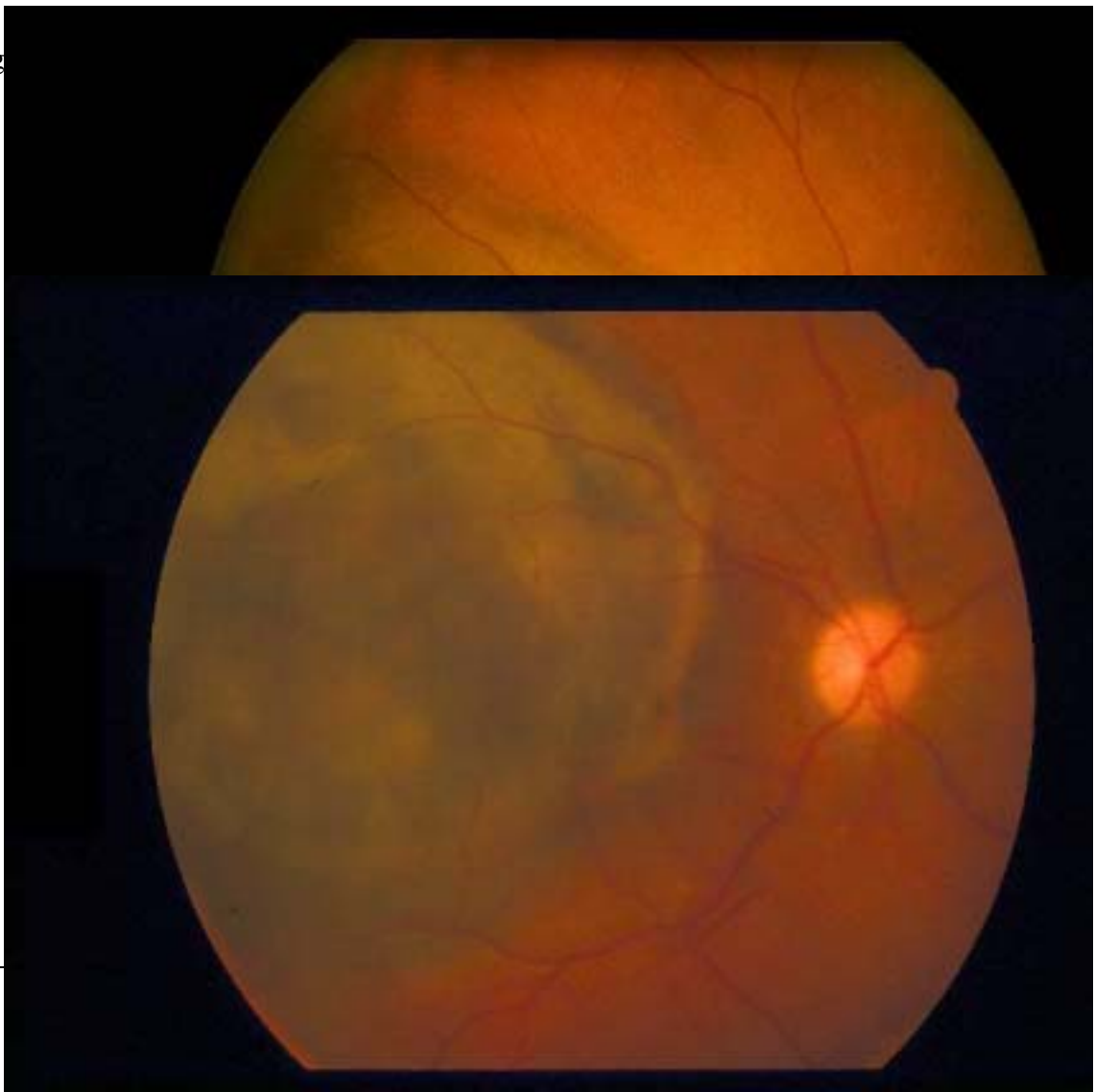
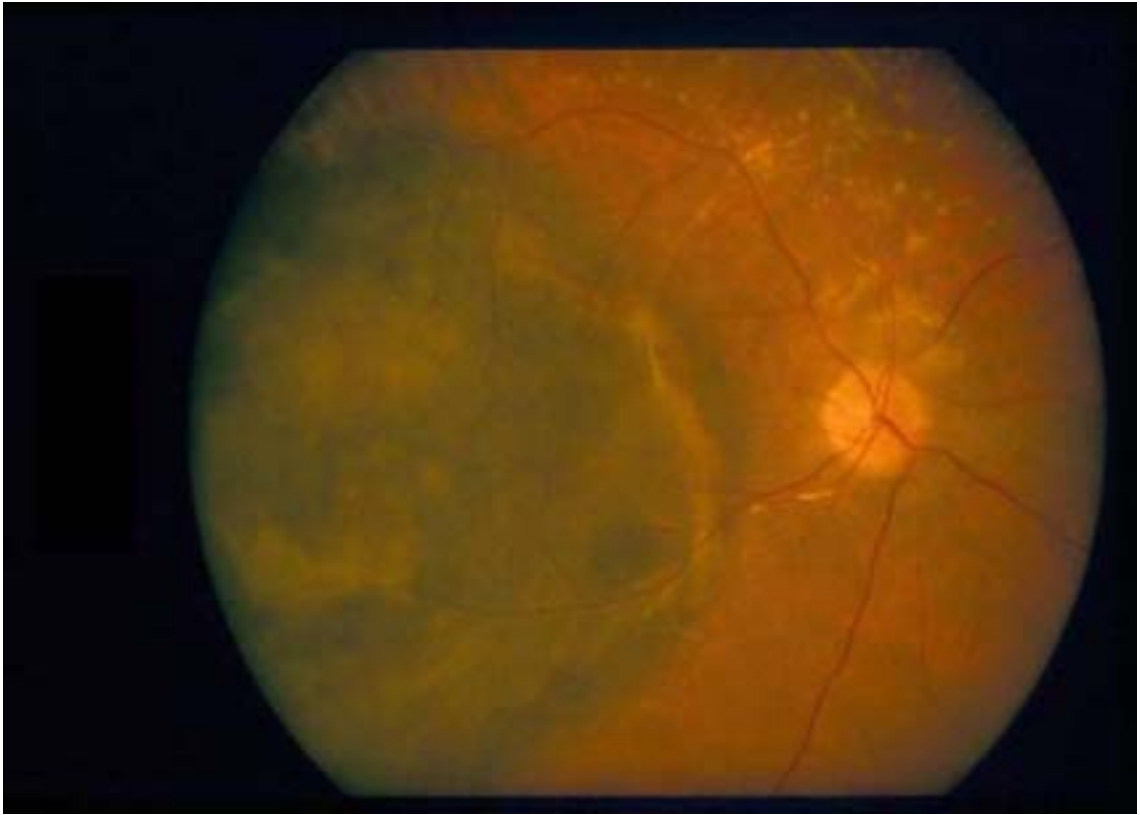


Fig. 5. 3. Caso 1. Regresión completa a los meses posttratamiento con placa Ru de 20 mm. Cicatriz plana con placas de pigmentación irregular. AV OD: cuenta dedos a 20 cm en la zona temporal

Fig



Caso 2 . Tres meses después de la braquiterapia con Ru^{106} .



Caso 2 . A los 9 meses posttratamiento Ru^{106} .

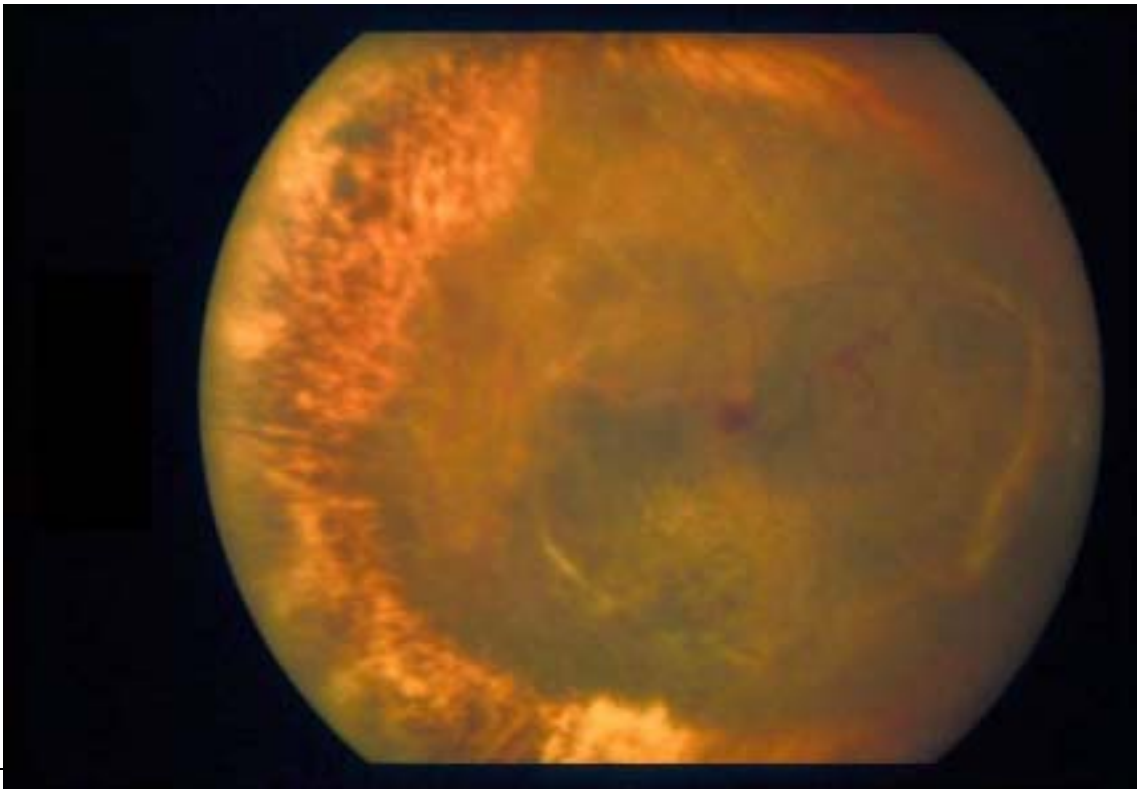
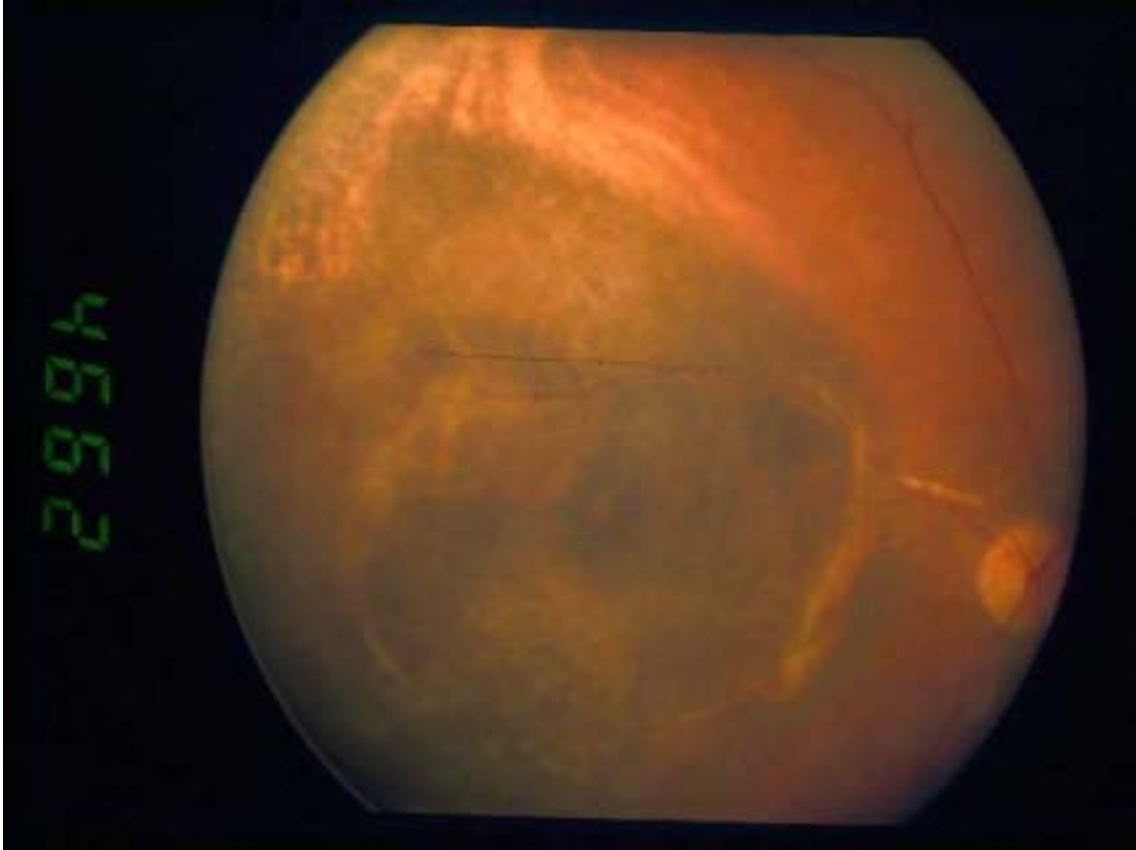
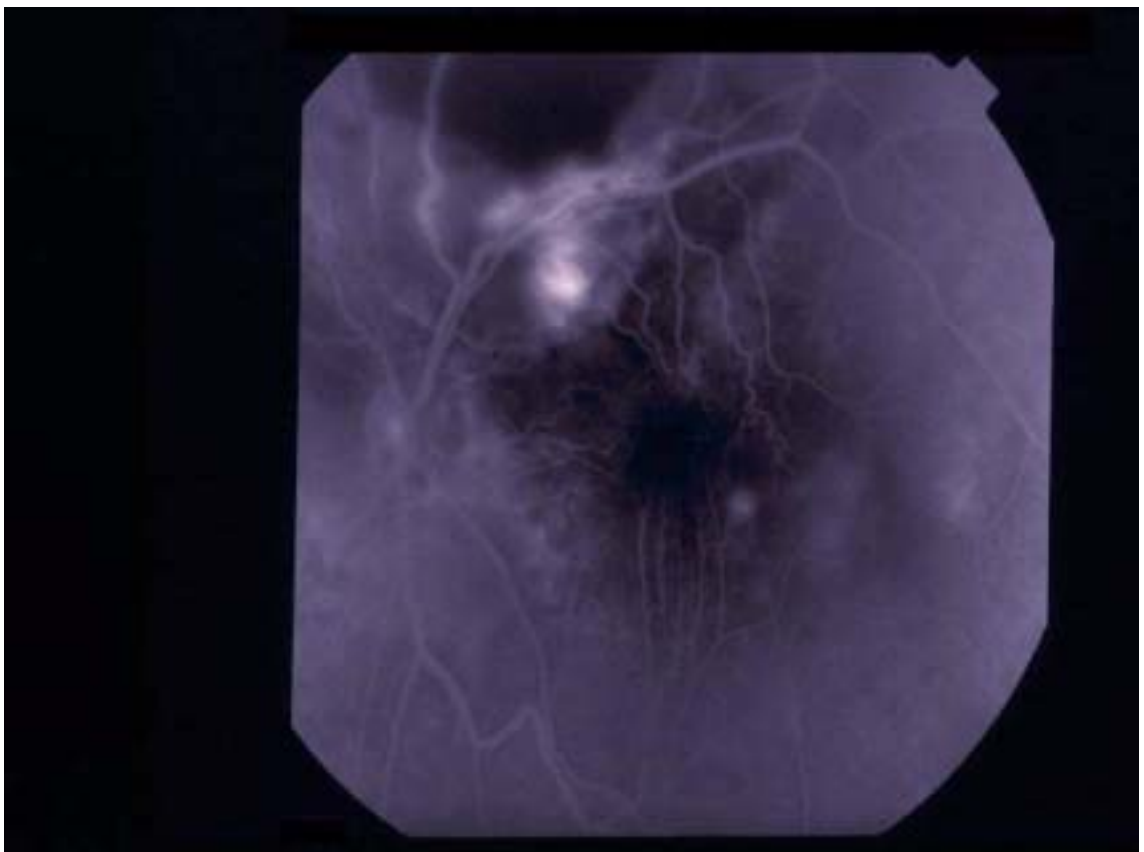
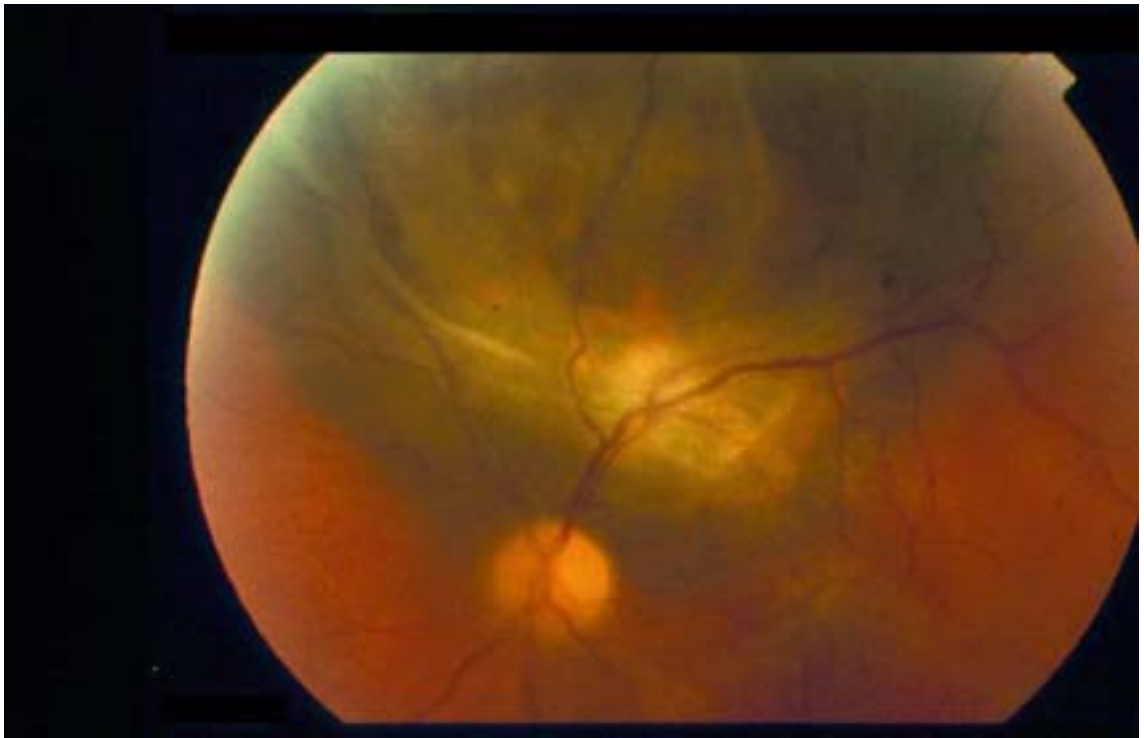


Fig. 5. 5 Caso 2 . Masa residual tumoral y cicatriz de un melanoma paramacular postplaca Ru¹⁰⁶ transcurridos 15 meses.

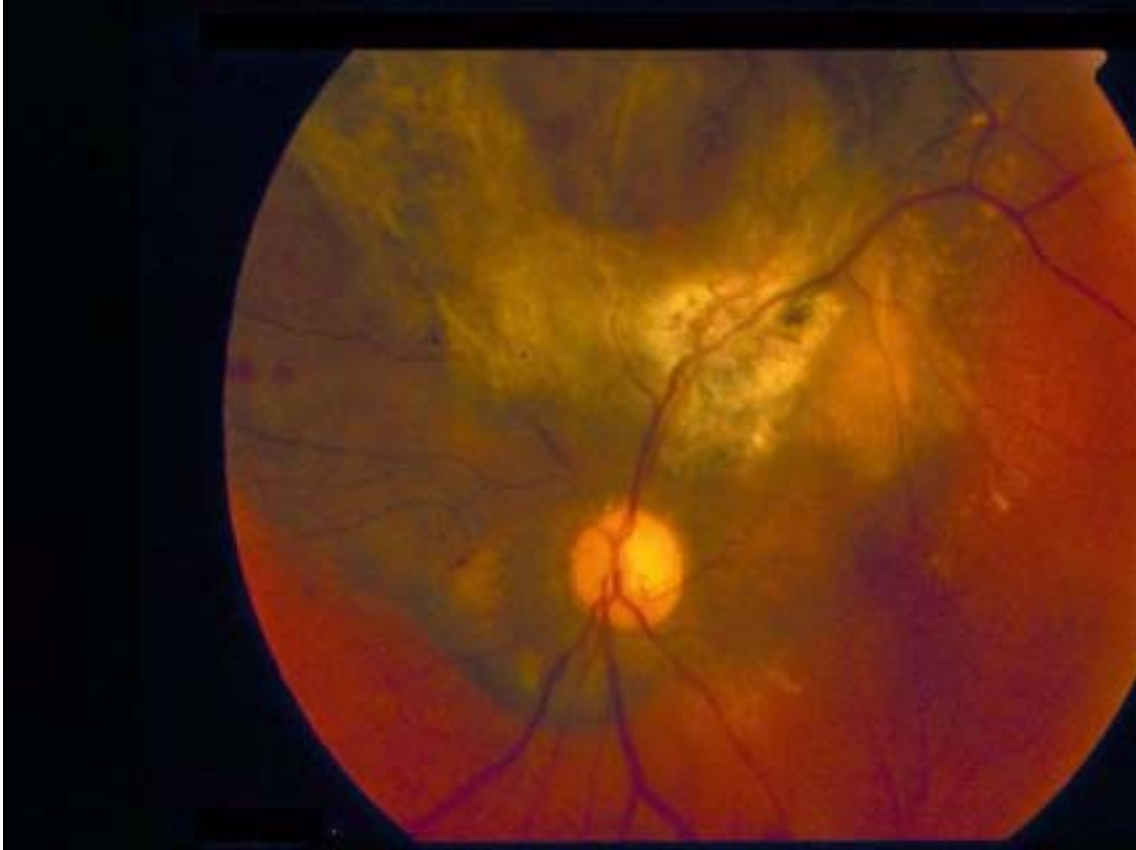


Caso 2 . Cicatriz plana a los 24 meses postratamiento Ru¹⁰⁶.

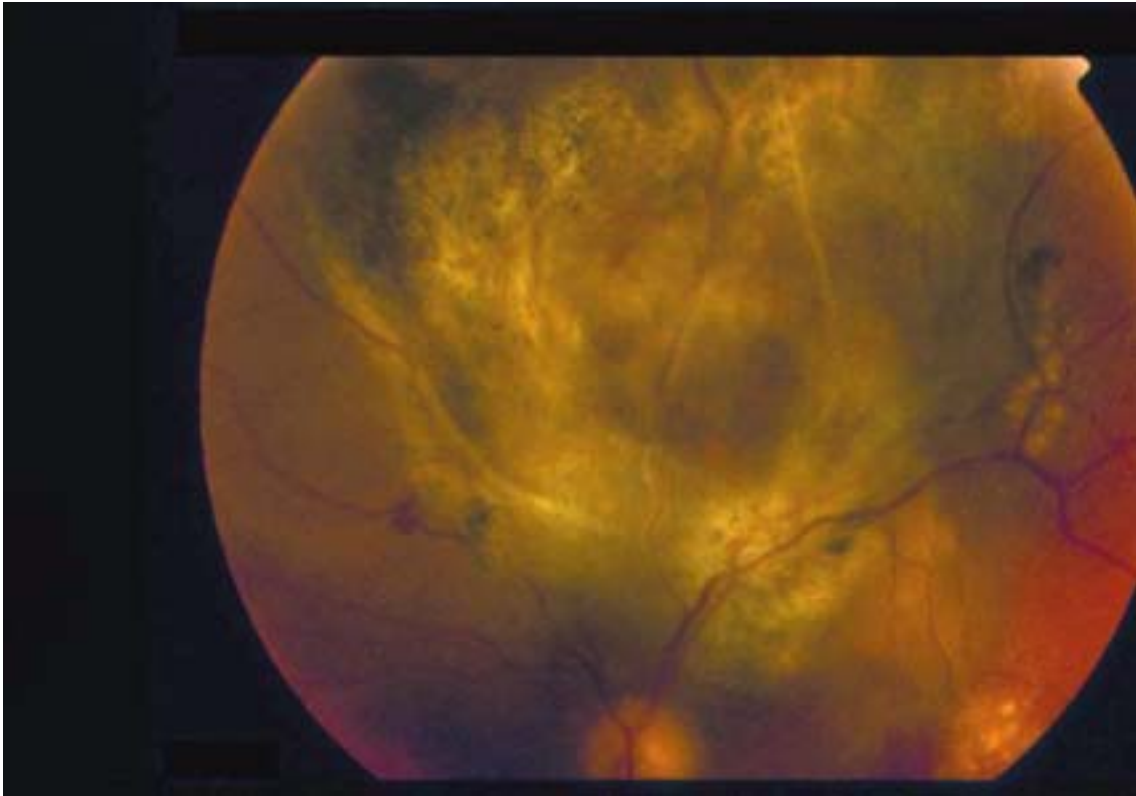


Caso 3. Melanoma de coroides OI.

Caso 3. Angiografía de melanoma prebraquiterapia.



Caso 3. A los 6 meses postbraquiterapia R¹⁰⁶.



Caso 3. Diez meses postratamiento.

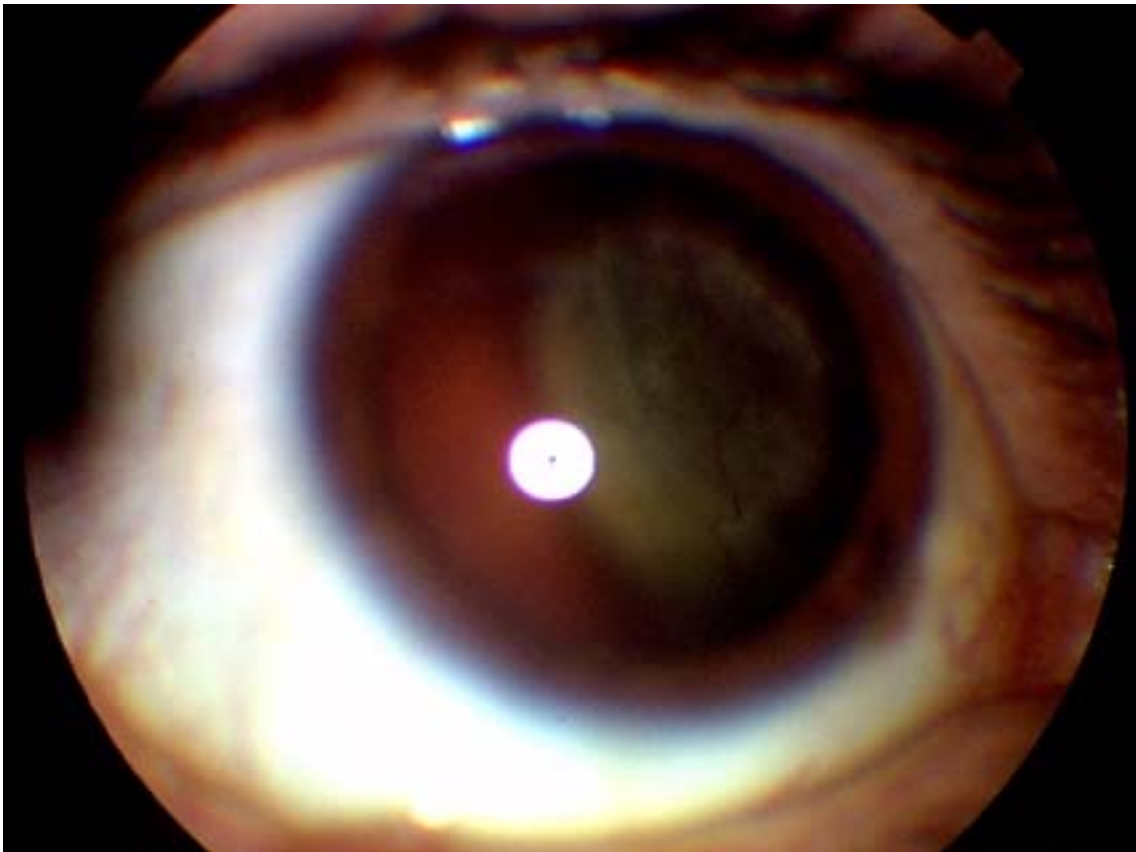


Fig. 5. 9. Caso 4. Imagen biomicroscópica de un melanoma de coroides.

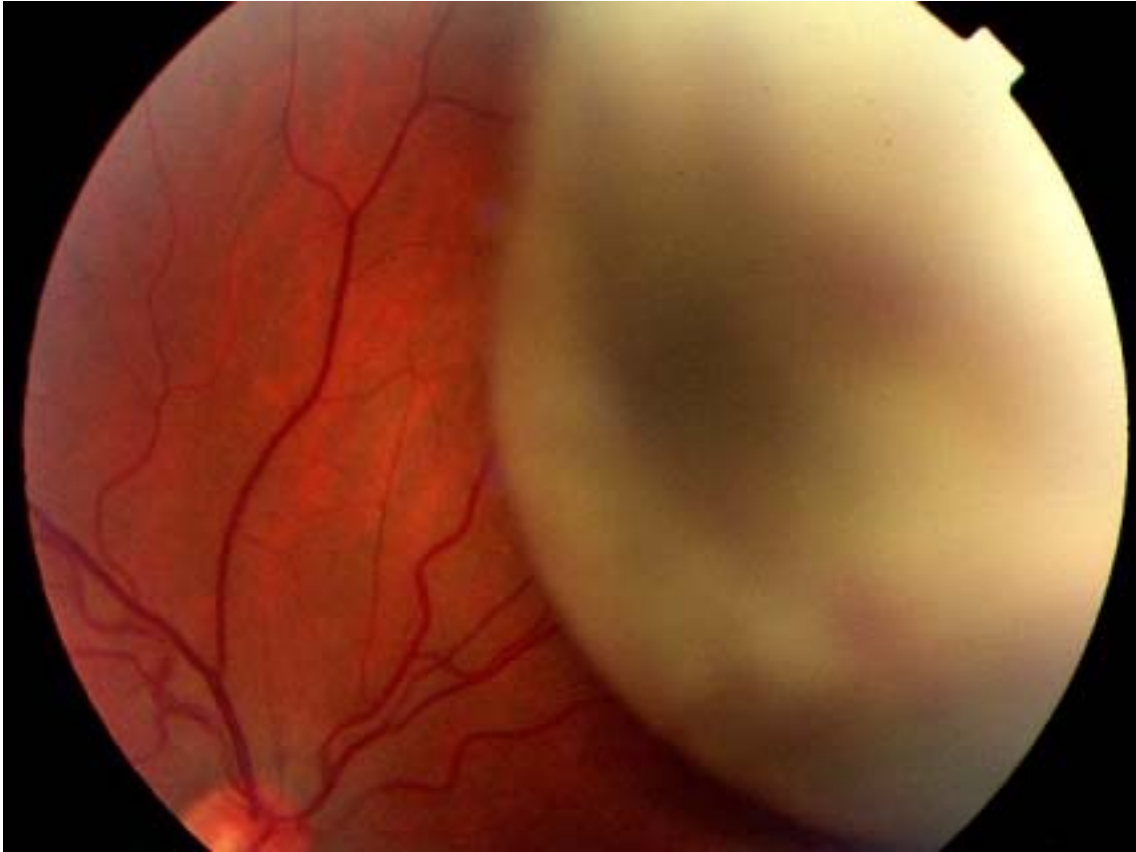


Fig. 5. 10 . Caso 4. Imagen de fondo de ojo del mismo melanoma que la foto superior.

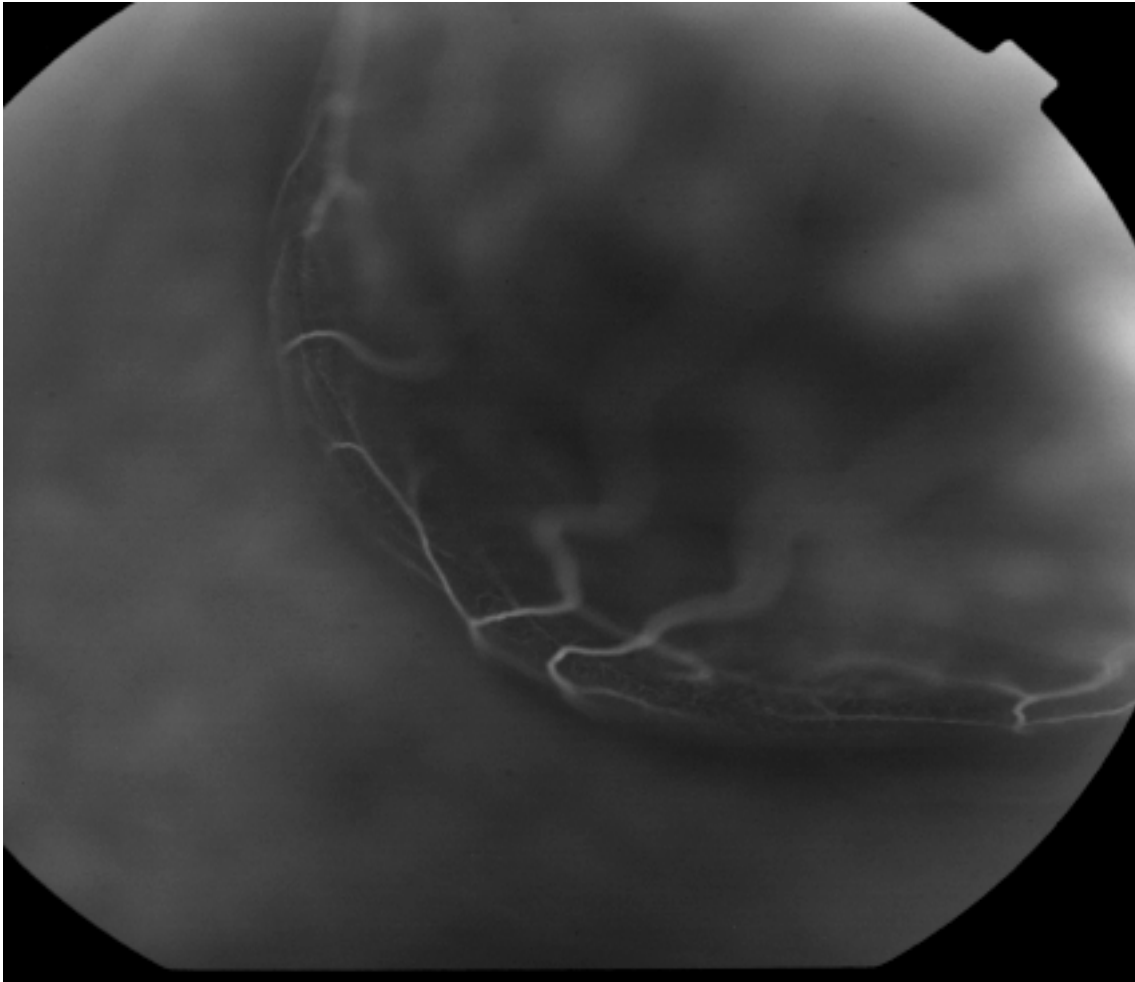


Fig 5. 11. Caso 4. Angiografía del melanoma Fig 5. 10 .



Fig 5. 12 . Caso 4. Imagen a los 2 meses posttratamiento Ru

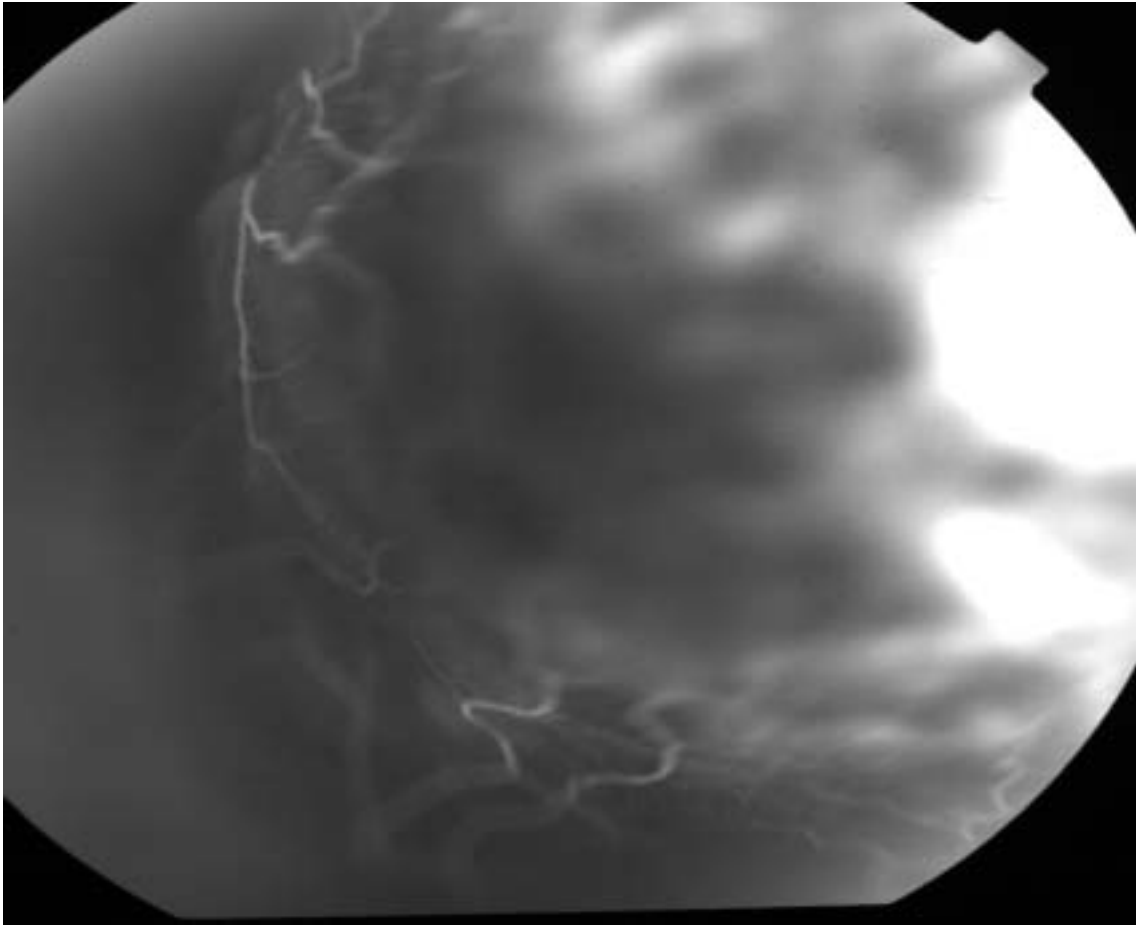


Fig 5. 13. Caso 4. Angiografía a los 2 meses postratamiento ^{106}Ru



Fig 5. 14. Caso 4. Imagen a los 6 meses postratamiento ^{106}Ru

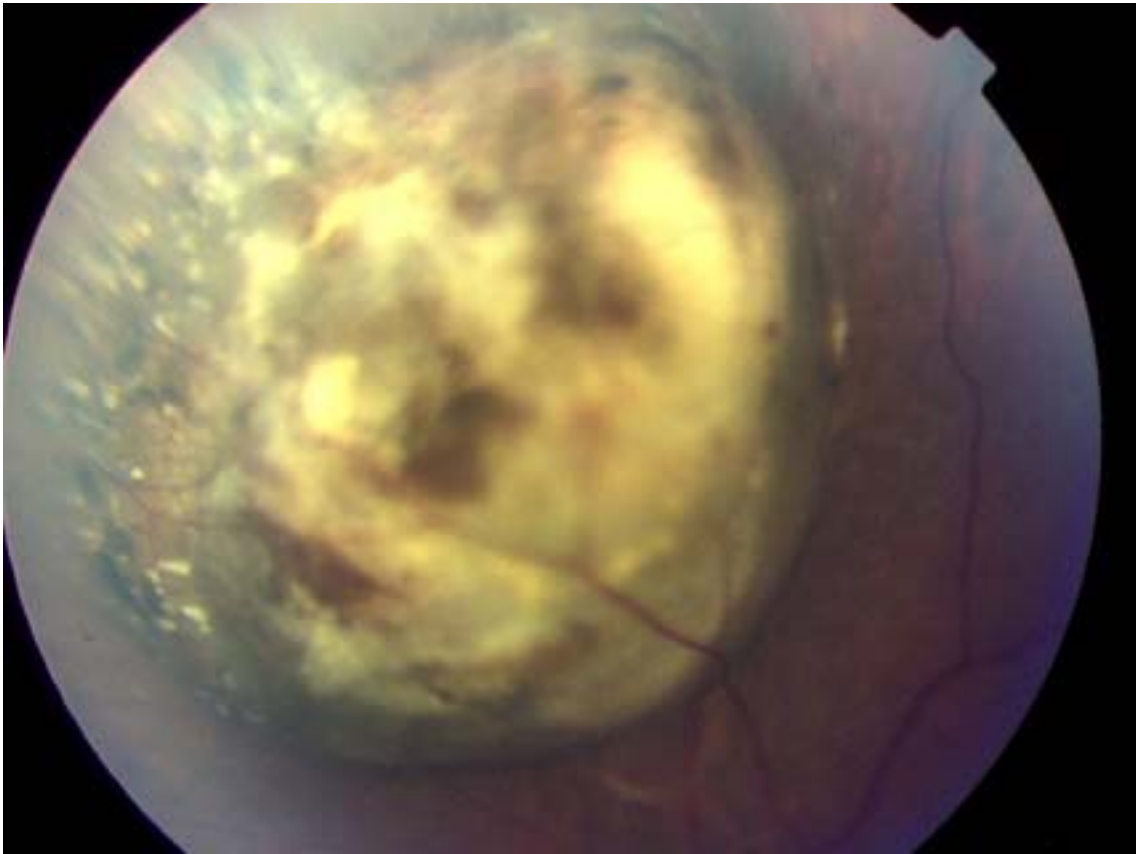


Fig 5. 15. Caso 5. Melanoma de coroides.

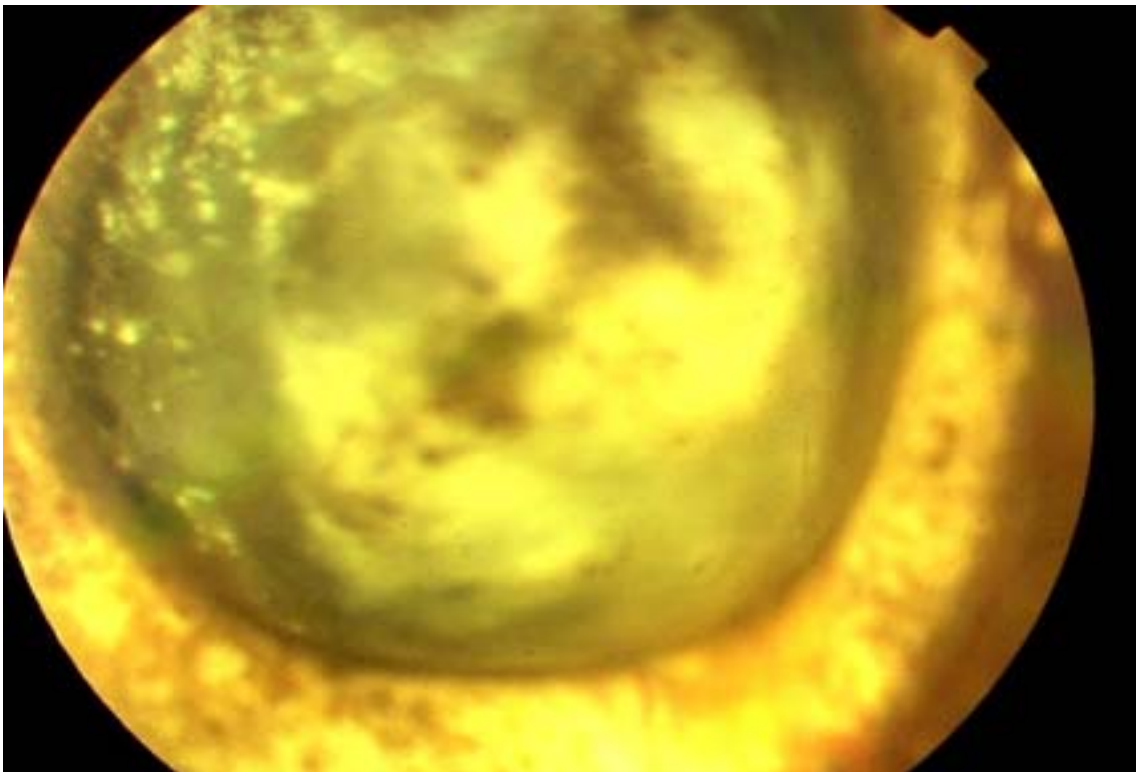


Fig 5. 16. Caso 5. Imagen más ampliada del mismo caso que la foto superior.

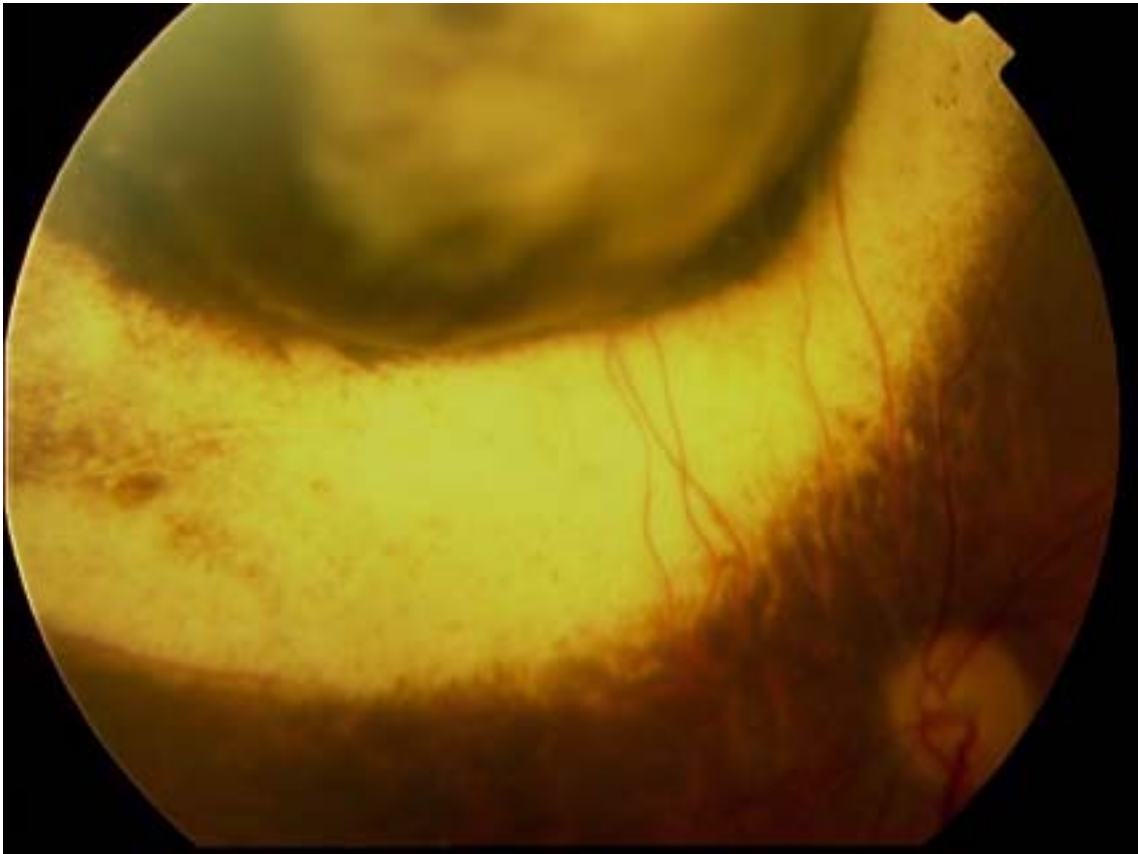


Fig 5. 17. Caso 5. Melanoma a los 30 meses postratamiento con ^{125}I

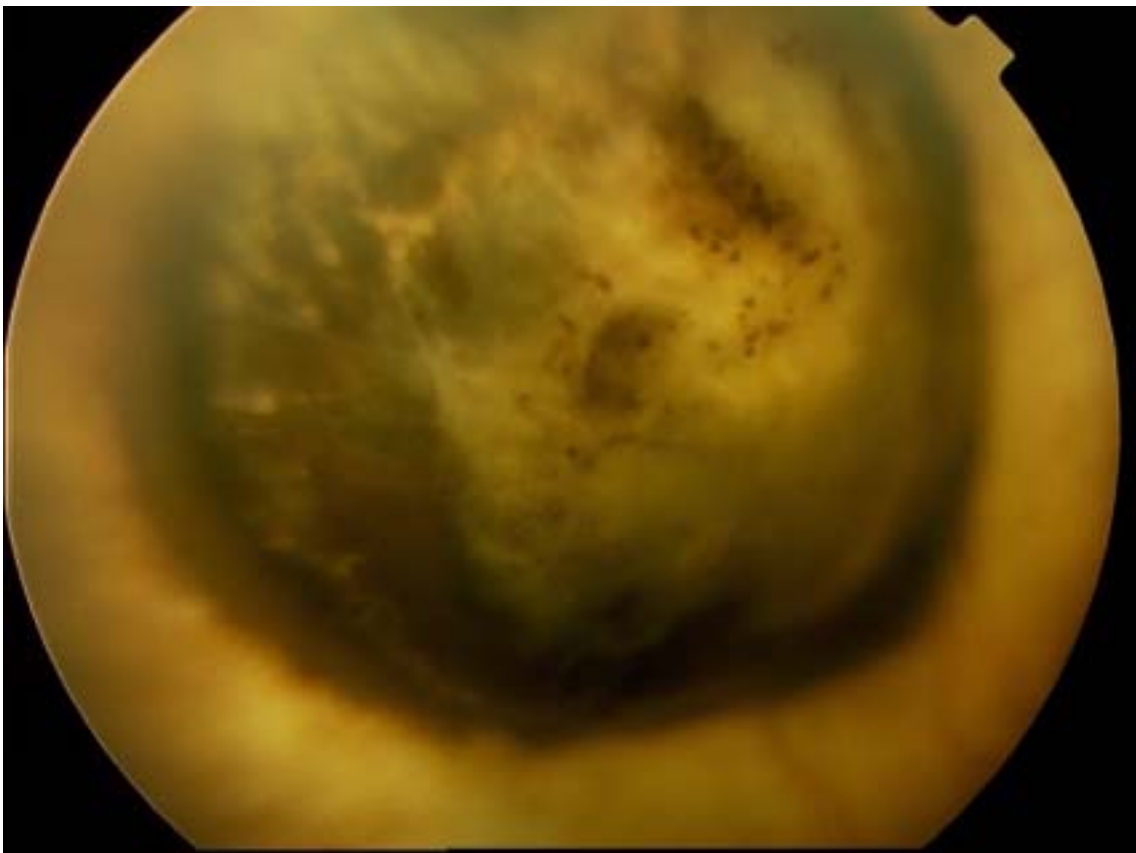


Fig 5. 18. Caso 5. Imagen a los 30 meses postratamiento con ^{125}I

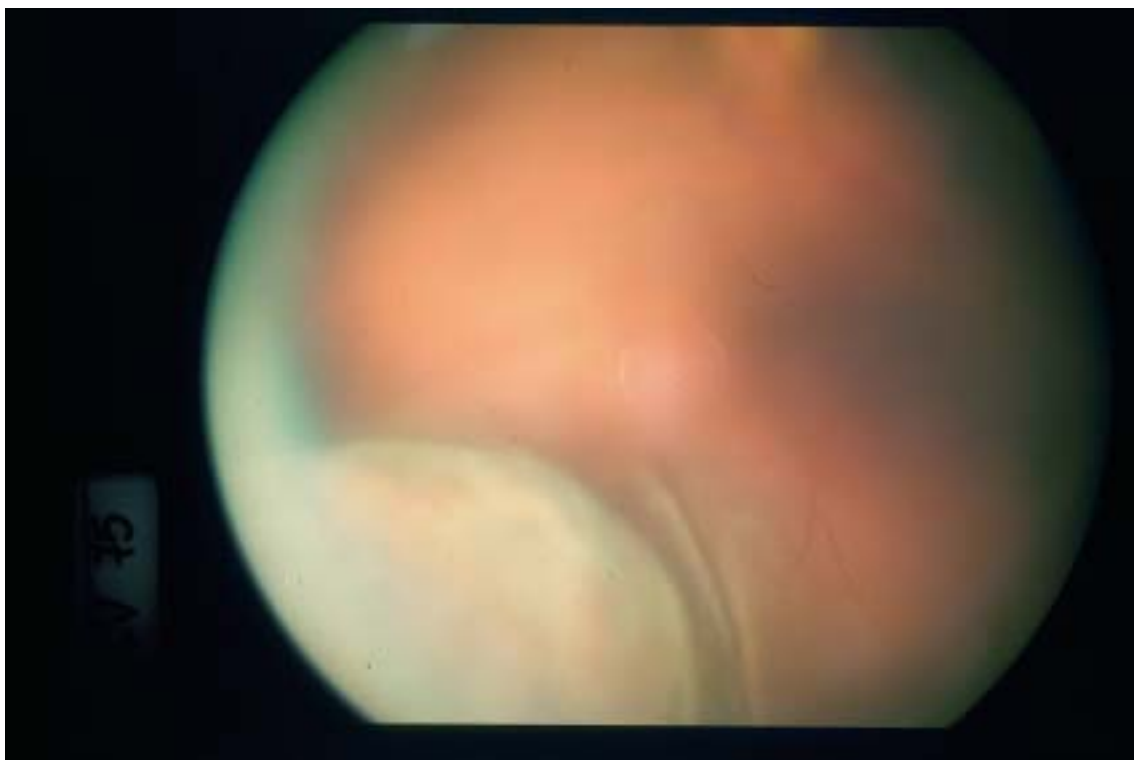


Fig. 5. 19 . Caso 5. Melanoma de 11 mm base por 8 mm de altura y AV inicial de 0 , 3.

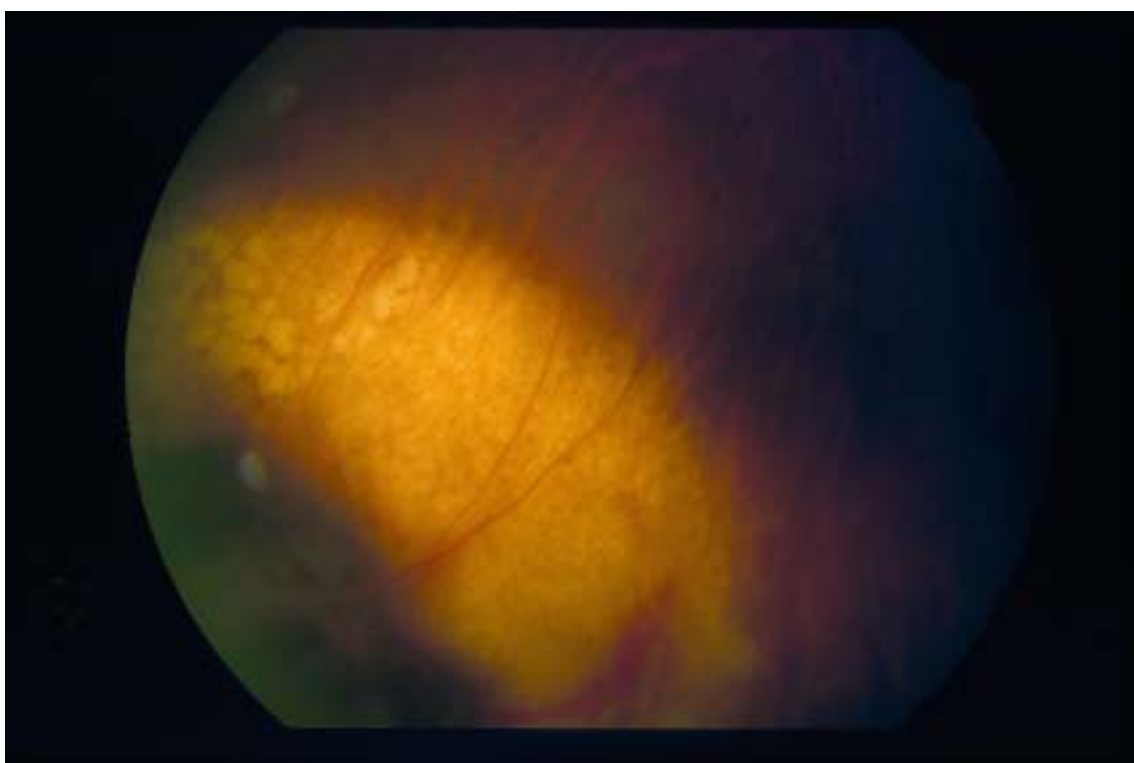
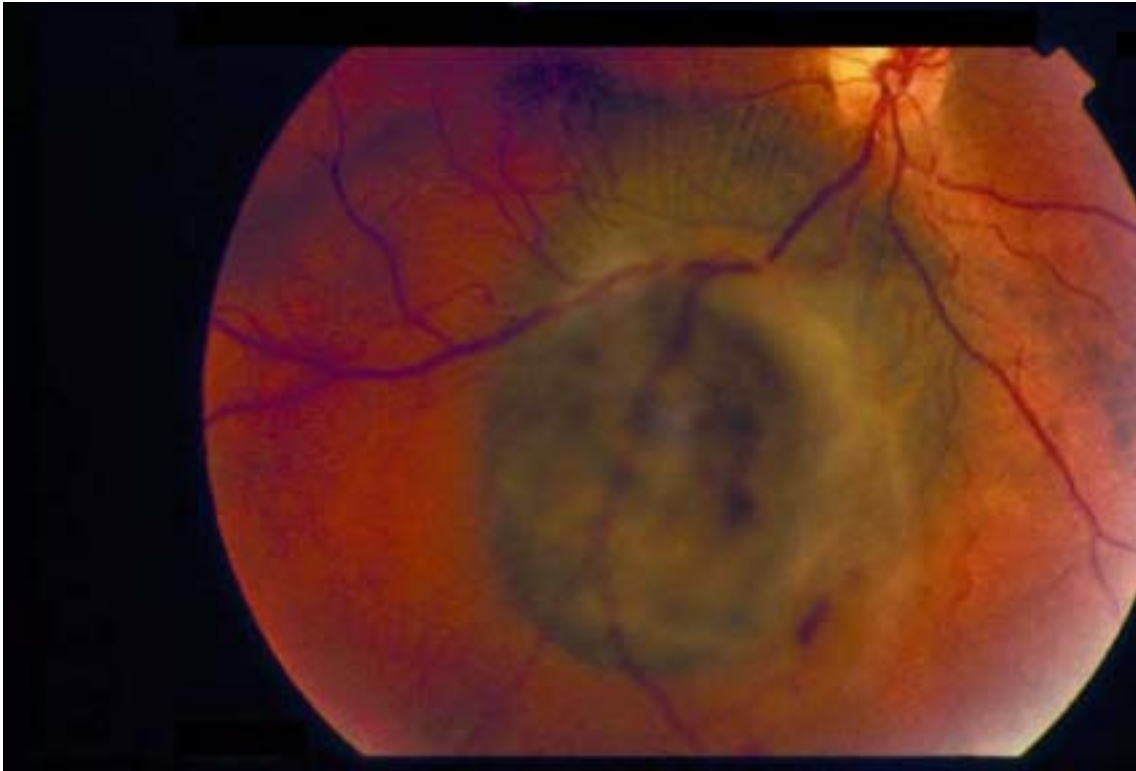
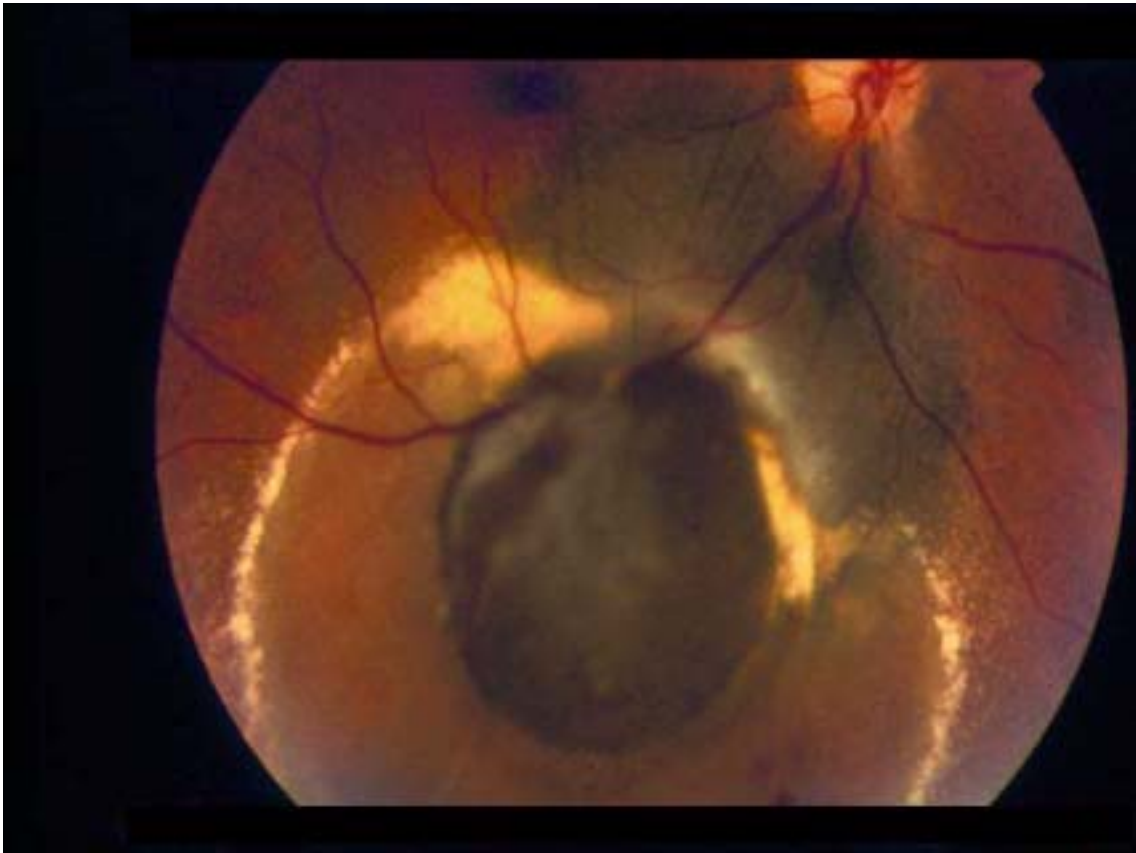


Fig 5. 20 . Caso 5. Imagen a los 14 meses postratamiento con ^{106}Ru



Caso 6. Melanoma en forma de domo pretratamiento.



Caso 6. A los 6 meses postratamiento I¹²⁵.

6. DISCUSIÓN

El tratamiento de los melanomas de coroides mediante placas de braquiterapia lo inició el Dr. García-Arumí en I.M.O (Instituto de Microcirugía Ocular de Barcelona) hace más de 10 años. Nuestra intención era poder actuar sobre el tumor respetando al máximo las estructuras oculares y disminuyendo el riesgo de metástasis.

Durante estos 10 años han aparecido opciones terapéuticas en el tratamiento de ésta patología y que pueden realizarse de forma complementaria, como es el caso de la termoterapia transpupilar.

En el tratamiento del melanoma maligno de úvea, el control local ha sido definido por los oftalmólogos y los oncólogos radioterapeutas como la detención del crecimiento tumoral o como la involución tumoral (252, 253), valoración que realizamos mediante la oftalmoscopia y la ecografía. Los estudios histopatológicos muestran como la radioterapia disminuye la actividad mitótica de las células tumorales e induce una marcada fibrosis (254-256) siendo por lo tanto una técnica eficaz en el control del crecimiento tumoral.

Para la presentación de ésta tesis hemos esperado a tener un grupo homogéneo, estadísticamente significativo, en el que todos los pacientes han sido tratados con placas de braquiterapia de I^{125} y/o Ru^{106} con un seguimiento mínimo de 6 meses.

6. 1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

6. 1. 1. FACTORES QUE JUSTIFICAN EL TRATAMIENTO CON PLACAS DE BRAQUITERAPIA EN LOS MELANOMAS DE UVEA

En medicina el tratamiento de una patología está indicado cuando los beneficios son mayores a los riesgos que entraña, por lo que para ello es fundamental conocer la historia natural de la enfermedad.

Los primeros datos sobre la evolución natural de esta tumoración se los debemos a Laennec (1) y a Lawrence (2).

La fiabilidad diagnóstica hasta hace no muchos años era problemática. Vemos en la serie publicada en 1964 por Ferry (257), tras el estudio histopatológico postenucleación de 100 ojos por sospecha de melanoma de úvea posterior, que un 20 % de los ojos presentaban otra patología. Con los métodos de diagnóstico actuales, la certeza es igual o superior al 99% en tumores de altura mayor de 4 mm (258).

El tratamiento de los melanomas de coroides todavía está envuelto en una cierta polémica, ya que hasta 1978 se consideró como único tratamiento la enucleación. En 1978, Zimmerman y col. (13) sugirieron que la enucleación podía incrementar el número de muertes al aumentar el número de metástasis, y a partir de entonces comienzan a surgir otros tratamientos alternativos como la observación, fotocoagulación, radioterapia con placas o con partículas cargadas o la resección local. Las razones de Zimmerman para justificar la relación “ enucleación-mortalidad ” eran básicamente el efecto traumático de la cirugía con liberación excesiva de células tumorales a la circulación general y

la disminución de la resistencia del huésped relacionada con la extirpación del tumor primario (pérdida de la inmunidad concomitante) (14 – 15).

Según Sato y col (259) el tiempo medio de aparición de metástasis después del diagnóstico es de 20 meses en el caso de pacientes varones de edad superior a 60 años y con un diámetro superior a 10 mm. En los pacientes sin estas características, éste periodo aumenta a 76 meses. Cuando se presentan las metástasis, la muerte del paciente ocurre en un período medio de 6 a 9 meses.

Raivio (260) publica en 1977, después de un amplio estudio realizado en Finlandia los siguientes resultados:

- 35 % mueren antes de los 5 años transcurridos post-enucleación
- 48 % fallecen a los 10 años
- 54 % decesan a los 15 años después de la enucleación

Como factores predictivos de metástasis tenemos: enucleación previa, tipo celular epitelioide, extensión extraescleral, melanomas de gran tamaño y la afectación del cuerpo ciliar por el tumor (261 – 264). La mortalidad a los 5 años postenucleación es de un 5-10 % en los melanomas formados por células de tipo fusiforme y de un 40 – 50 % para los mixtos y epiteliodes (265, 266).

Aunque existen pocas series de melanoma de úvea sin tratar, como las de Raivio y Sobansky, se admite que este tumor, salvo raras excepciones, origina metástasis espontáneas sólo muy tardíamente y en pacientes de edad muy avanzada, con tumores muy grandes (267, 268).

En este momento conocemos cifras relativas a la supervivencia de pacientes tratados con métodos alternativos y son similares a las de los pacientes a los que se les practicó la enucleación del globo ocular (269 –274).

Con éstas cifras de supervivencia y con el factor pérdida del globo ocular para el “ tratamiento “ de ésta neoplasia, surge la búsqueda de otros métodos terapéuticos que permitan mantener la función visual, especialmente en los casos de “ ojo único “ o tumoraciones que no estén causando glaucoma neovascular o invadiendo la esclera.

6. 1. 2. INDICACIONES DE TRATAMIENTO MEDIANTE PLACAS DE BRAQUITERAPIA EN LOS MELANOMAS DE UVEA

Creemos que el actuar de manera directa sobre el tejido afectado está indicado en aquellos casos que presenten un perfil (tamaño, localización...) susceptible de mejorar con el mismo. Para ello hemos de seleccionar unos pacientes que presenten esas características.

El principal criterio de inclusión ha sido que los pacientes presentasen dicha tumoración con un tamaño inferior a 16 mm de diámetro y una altura menor de 10 mm y que conservasen visión útil, aunque fuese baja (275). Nuestros criterios de inclusión han sido los del COMS en cuanto a las medidas tumorales, pero se ha hecho alguna excepción en algún tumor de mayor tamaño, en pacientes cuyo ojo contralateral la visión fuese muy reducida (DMAE, traumatismos...) o nula.

La presencia de desprendimiento de retina exudativo no ha sido un criterio de exclusión porque estos tumores pueden cursar con esta patología. Sí que ha sido un criterio de exclusión la proximidad a la papila de 2 mm con más del 90° circunscritos por el tumor, la invasión extraescleral o tener el ángulo o el iris

afectado por el tumor, así como no tener una buena visualización con oftalmoscopia de la tumoración por haber opacidad de medios de entrada (catarata, leucoma corneal importante...).

6. 1. 3. FACTORES LIMITANTES DEL TRATAMIENTO MEDIANTE PLACAS DE BRAQUITERAPIA

De origen técnico:

El hecho de manipular material radioactivo hace que este tipo de tratamiento sólo se pueda llevar a cabo en centros debidamente autorizados que cumplan las condiciones exigidas y que tengan una amplia experiencia en el manejo de estos productos (276). Los resultados sugieren que la manipulación de las placas radioactivas es segura para el cirujano y el ayudante, pero que el tiempo de manipulación debería ser minimizado y el cirujano no debería exceder de las 200 cirugías anuales (277).

La radioactividad ha atravesar una pared sin dañarla y llegar hasta el melanoma para destruir sus células, con la mínima afectación de los tejidos oculares adyacentes. Esto es técnicamente muy complicado, porque aunque se hagan todos los cálculos dosimétricos, reproducciones por ordenador de cómo se difundirá la radiación y se tomen todas las medidas necesarias al colocar la placa radioactiva (fantoma previo), no conseguimos irradiar solamente el tejido diana, también estamos irradiando tejidos adyacentes con los consiguientes efectos secundarios.

De origen físico

Evidentemente al comparar nuestro tratamiento con la enucleación, la técnica más utilizada hasta la actualidad, sabemos que como mínimo lograremos conservar la visión útil en un gran porcentaje de casos, lo cual ya por sí sólo es un gran avance en el manejo de estos tumores con respecto al panorama que se dibujaba para estos pacientes hasta hace muy pocos años. A esto hay que añadirle el componente psicológico de refuerzo que es para los pacientes seguir conservando su ojo en prácticamente todos los casos, a pesar del estrés mental que conlleva el diagnóstico de ésta patología en un elevado porcentaje de casos (278).

Por ahora no estamos todavía en condiciones de decir que esta técnica es mejor que la enucleación en cuanto a resultados de supervivencia, porque todos los estudios se refieren en estos casos a un seguimiento mínimo de 5 años, y en nuestra serie no todos los casos llevan un seguimiento mínimo de 5 años, aunque si hacemos una extrapolación de los resultados tampoco podemos decir que sean peores (279 – 285).

6. 1. 4. DISCUSIÓN SOBRE LAS DISTINTAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS MELANOMAS DE COROIDES

Si valoramos las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de ésta patología tumoral nos encontramos que los avances aparecidos no logran una mejoría de la supervivencia y que el abordaje sistémico (quimioterapia) no está justificado (286).

➤ **Observación**

La mayoría de los pequeños melanomas de úvea (< 2,5 mm altura y < 10 mm) derían ser observados para comprobar la existencia de crecimiento antes de iniciar cualquier tratamiento (287).

La ventaja de la observación es que sino hay crecimiento de la lesión no habrán efectos indeseables a nivel local. Un inconveniente es que no se puede descartar que aparezcan metástasis.

➤ **Termoterapia Transpupilar (TTT)**

Las ventajas de la TTT son varias. Se puede realizar con anestesia local, en la mayoría de los casos con gotas de prescaína tópicas, corta duración del tratamiento (1- 3 minutos), regresión del tumor con aparición de cicatriz en unos 4 meses, fácil manejo en el caso de tumores cercanos a la papila y / o mácula, complicaciones básicamente limitadas al área del tratamiento y puede utilizarse como coadyuvante en el tratamiento con braquiterapia

sobretudo en los tumores yuxtapapilares, ya que con la placa trataríamos la tumoración hasta unos 2 mm de la papila y la zona adyacente al nervio óptico se trataría mediante TTT, que es altamente selectiva y no provocaría la lesión directa de las fibras nerviosas de la papila (288 – 290).

Las limitaciones de uso de ésta técnica son la localización (han de ser tumores posteriores al ecuador) con unas dimensiones de ≤ 12 mm de base y ≤ 4 mm altura (291, 292). Actualmente no disponemos de suficiente bibliografía respecto a la recidiva tumoral a largo plazo (293).

➤ **Braquiterapia con Palladium 103**

Sus resultados en estudios a largo plazo comparados con el tratamiento mediante I¹²⁵ son equivalentes en el control local de la enfermedad, pero parece ser que serían mejores en cuanto al resultado visual final (294, 295).

➤ **Protones acelerados**

Entre las ventajas de ésta técnica están la amplia experiencia que tienen algunos centros en su manejo, ya que hace muchos años que se está utilizando. Sus ventajas son que permitiría tratar melanomas de mayor tamaño que con la braquiterapia, ya que el ojo puede tolerar radiaciones con dosis convencionales sobre masas que ocupen el 30 % del volumen del globo ocular, (296 – 302).

Los efectos secundarios son similares a los de la braquiterapia aunque con una mayor incidencia e importancia, pero además están los producidos a nivel

palpebral y de la glándula lagrimal que no ocurren en la braquiterapia (303, 304).

➤ **Endoresección**

Indicada en tumores de gran altura (≥ 9 mm) y poca base (≤ 10 mm) de localización posterior a la ora serrata. Los tumores de gran altura no pueden ser tratados con placas radioactivas porque consiguen una penetración máxima de 8-9 mm y cuanto mayor es la altura, la dosis que recibe la esclera es mayor que la que puede soportar (1200 Gy) produciendo necrosis tumoral. Tampoco conviene utilizar los protones acelerados porque producirían una radiotoxicidad ocular importante ya que las dosis a administrar deberían de ser muy altas, lo que originaría desprendimiento de la retina exudativo, retinopatía... con escasa viabilidad postratamiento (305).

Una de las ventajas de la endoresección frente a la braquiterapia en los melanomas de gran tamaño, es que conservarían mejor función visual y que tendrían menor incidencia de glaucoma secundario (306).

➤ **Enucleación**

Se reserva para melanomas de gran tamaño en ojos dolorosos, escasa viabilidad funcional, infiltración escleral..... (307) o pacientes que prefieren éste tratamiento frente a alternativas más conservadoras.

El hecho de eliminar el tumor puede ser un factor inductor de metástasis, y a su vez el enuclear el globo ocular no protege de la aparición de metástasis en un futuro.

6. 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

6. 2. 1. DISCUSION SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes sometidos a éste procedimiento era 58,85 años (rango 29-84) mientras que la edad media correspondiente al grupo de Kaiserman y cols (308) era de 61 años. La edad media en la serie del COMS (309) también era de 61 años, muy parecida a los 60,4 años del estudio de incidencia de melanomas de úvea en Estados Unidos con los datos recogidos entre 1973 – 1997 (310).

Las características demográficas en nuestra serie son muy similares a las de otros trabajos, lo que facilita posibles comparaciones.

6. 2. 2. DISCUSION CARACTERÍSTICAS GENERALES MÉDICAS

Dentro de los factores sistémicos que disminuirían el éxito del tratamiento hemos estudiado la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

No hemos podido demostrar que tener diabetes o ser hipertenso esté relacionado con un peor resultado visual (agudeza visual igual o menor de 0,10), a diferencia de los resultados del COMS (309), en que los diabéticos tenían peor AV final. Los porcentajes de diabetes e HTA del COMS eran similares a los nuestros.

La HTA estaba en el límite de la significación estadística, podría ser que con más casos lográsemos demostrar que los hipertensos conocidos obtienen peor resultado visual que los no hipertensos. La vasculopatía asociada a estas enfermedades podría sumarse a la que origina la radioactividad y de esta manera empeorar el pronóstico visual.

6. 2. 3. DISCUSIÓN CARACTERÍSTICAS TECNICA

La dosis media de radiación en el ápex tumoral en nuestra serie de tumores fue de 92,09 Gy, resultado similar al del COMS (276).

La dosis media que utilizamos para el tratamiento del tumor, nos permitió destruir en la mayoría de los casos la masa tumoral respetando la integridad de las estructuras oculares. No tuvimos ningún caso de necrosis escleral, ni tampoco de alteraciones a nivel de los tejidos u órganos extraoculares, aunque hay autores que las refieren (293).

No pudimos realizar una comparación entre los resultados obtenidos entre los dos tipos diferentes de braquiterapia que utilizamos, ya que el número de pacientes en los que empleamos I¹²⁵ no lo permitía. Los resultados de Wilson y Hungerford (311) comparando la eficacia de Ru¹⁰⁶, I¹²⁵ y haz de protones hacen sospechar que el tratamiento con Ru¹⁰⁶ tiene un mayor riesgo de recidiva local que los otros dos y curiosamente, eran los tumores de menor tamaño los que presentaban mayor índice de recurrencias.

6. 2. 4. DISCUSION CARACTERÍSTICAS TUMORALES

La localización tumoral en el COMS (309) respecto a la localización tumoral más próxima a la papila en mm era parecida a la nuestra. Ver la tabla 6.1 que sigue a continuación.

Tabla 6.1. Comparativa entre las localizaciones tumorales del COMS y nuestra serie.

DISTANCIA TUMOR A NERVIÓ ÓPTICO	COMS	NOSOTROS
0,0 - 2,0 mm	14,9 %	16,66 %
2,1 - 4,0 mm	31,1 %	33,33 %
4,1 - 6,0 mm	24,2 %	21,42 %
6,1 - 8,0 mm	14,8 %	16,66 %
> 8,1 mm	14,6 %	11,90 %

El COMS (309) respecto a la localización tumoral más próxima a la zona avascular de la fóvea (ZAF) en mm tenía unos tumores de localización parecida a la nuestra. Véase tabla 6.2.

Tabla 6.2. Comparativa de localización a ZAF entre COMS y nuestra serie.

DISTANCIA TUMOR A ZAF	COMS	NOSOTROS
0,0 mm	13,2 %	10,71 %
0,1 - 2 mm	24,9 %	19,17 %
2,1 - 5,0 mm	29,4 %	37,13 %
5,1 - 8,0 mm	16,4 %	20,23 %
> 8,1 mm	15,2 %	13,09 %

Entre los factores que originan una peor AV final media está la localización del tumor en el polo posterior, sobretodo los tumores peripapilares o perimaculares, ya que no sólo el tumor afecta estas estructuras, también lo hará la radioactividad con la consiguiente neuropatía por radiación.

El período de seguimiento de nuestros pacientes fue de 1383 días de media y hemos observado una reducción de la altura tumoral respecto de la inicial del 16,42 % a los 6 meses. En términos absolutos ésta reducción ha sido de 1,13 mm. Estos cambios de altura son parecidos a los publicados por Abramson et al (312) y Kaiserman et al (308). Abramson observa para tumoraciones de tamaño mediano un cambio medio de altura de 1,9 mm a los 48 meses (312).

En cuanto a la altura tumoral, en el 89,28 % de los pacientes ha disminuido al colocar la placa de braquiterapia, resultado inferior al 93,8 % de Wilson y Hungerford (311) y al 96,6 % de Kaiserman y col (308). Wilson y Hungerford (311) consiguieron una reducción de la altura en el 95,8 % de los tratados con I ¹²⁵ y en el 88,6 % con Ru ¹⁰⁶. Un dato que llama la atención es que el menor control local ocurre con el Ru ¹⁰⁶ que es el isótopo utilizado generalmente para tratar los tumores de menor altura (311). El hecho de que muchos autores prefieran el Ru ¹⁰⁶ al I ¹²⁵ es que produce con menos frecuencia efectos indeseables, por eso actualmente se utilizan placas de tamaños mayores y dosis superiores para evitar al máximo las recidivas (311).

6. 2. 5. DISCUSIÓN SOBRE LAS RECIDIVAS LOCALES

Cuando valoramos las recurrencias, en un 11,90 % de pacientes hemos observado una progresión tumoral tras el tratamiento. Este valor es peor al 2,3 % de Fontanesi et al. (313), al 7,8 % de Packer et al. (314), al 4,2 % con I¹²⁵, similar al 11,7 % de recurrencias tras tratamiento con Ru¹⁰⁶ (media entre I¹²⁵ y Ru¹⁰⁶ de 7,95 %) de Wilson y Hungerford (311) y, mejor que el 28,69 % de Quivey et al. (315, 316).

Ante los resultados anteriores, hay que recordar que en nuestra serie hay melanomas de diferentes tamaños (medio y grande) y que otros autores, como los participantes en el estudio del COMS, trabajan exclusivamente con melanomas de tamaño medio, lo que hace difícil valorar el éxito o el fracaso en cuanto al nivel de recurrencias si comparamos nuestros resultados con otros. Teniendo en cuenta que éstas recurrencias locales no han implicado peor pronóstico sistémico y que delante de una recurrencia se puede repetir el tratamiento o aplicar termoterapia transpupilar, estamos satisfechos con los resultados obtenidos, aunque nuestro objetivo continuará siendo llegar a mejorar al máximo los resultados.

6. 2. 6. DISCUSION SOBRE LAS RECIDIVAS SISTEMICAS

En cuanto a la supervivencia es muy difícil valorar la eficacia de la braquiterapia en un estudio en el que el seguimiento no es de más de 8 años en el caso en que lleva más tiempo.

Las metástasis pueden aparecer hasta 20 años después del tratamiento, pero al comparar nuestros resultados con los de otras series vemos que nuestro 5,95 % es parecido al 5,5 % de Fontanesi et al (313) y 6,5 % de Wilson y Hunferford (311) y ligeramente inferior al 15,6 % de Packer et al. (314) y el 19,4 % de Lommatzsch et al.(316).

Podemos decir que incluso el riesgo de muerte por metástasis en los melanomas tratados con braquiterapia es menor que el de la enucleación según Siegel (318) que trató melanomas de tamaños similares mediante esa técnica. También Brovkina (279) con 1150 pacientes obtuvo una mayor incidencia de metástasis después de enucleación con respecto a la braquiterapia, y éstas ocurrían más frecuentemente dentro de los tres primeros años postratamiento.

De los 5 casos en los que tuvimos metástasis, cuatro casos fueron hepáticas y en un caso óseas. Desde la colocación de la placa hasta la aparición clínica de las metástasis, el tiempo medio transcurrido era de 16,8 meses (rango 6-34 meses). Los 5 casos de metástasis correspondían a tumores de tamaño medio, sospechamos que sea así, no porque los tumores de ese tamaño tengan más metástasis que los de gran tamaño, sino porque de los 84 casos que teníamos, 82 casos eran medianos y 2 grandes. Eso también explicaría parcialmente porqué no encontramos mas metástasis en los tumores de mayor altura, cuando en la mayoría de series las metástasis ocurren más en

los tumores con mayor altura y diámetro (311). Los cinco pacientes con metástasis han fallecido.

Como esperábamos, el tener metástasis no dependía de ser o no diabético o hipertenso.

6. 2. 7. DISCUSION SOBRE AGUDEZA VISUAL

Respecto a la agudeza visual tras el tratamiento, evidenciamos que el 60,71 % de los pacientes con un seguimiento medio de 1383 días, presentaban una AV igual o superior a 0,1 en el ojo afecto. Estos resultados, mejores que los de Fontanesi (313), que con un seguimiento medio de 1380 días, el 41 % de sus pacientes consiguen una agudeza visual $\geq 0,1$ y a los publicados por el COMS (309), en donde el el 43 % de los pacientes presentaban una AV $\leq 0,1$ respecto de la agudeza visual en el momento del diagnóstico, con un seguimiento de 3 años.

Los ojos con peor AV final resultante generalmente eran ojos que de entrada ya tenían mala visión (menor de 0,10), con tumores de gran tamaño, cercanos a la papila o la mácula y con desprendimiento de retina. No hemos podido demostrar que ser diabético o hipertenso sea causa de una peor AV resultante, a pesar de la hipótesis que los trastornos vasculares sistémicos aumenten el daño que ocasiona la radiación (311).

El que un 21,4 % de los pacientes tratados mejorasen su AV final con respecto a la inicial pensamos que es debido a las técnicas para resolver las complicaciones, como en el caso de la catarata la cirugía de facoemulsificación o en el desprendimiento de retina la vitrectomía. No es de esperar que la

braquiterapia mejore la AV cuando es capaz de producir complicaciones que restan visión, en algunos casos de forma definitiva

6. 2. 8. DISCUSION SOBRE LAS COMPLICACIONES

Aunque la braquiterapia haya supuesto un avance en el tratamiento de los melanomas oculares, y que cada vez tengamos más experiencia en la colocación de las placas y en el manejo de la radiación, no ha impedido que tengamos complicaciones al realizar esta técnica. Además, no debemos olvidar que la incidencia de complicaciones aumenta con el tiempo de seguimiento y, que complicaciones que no estén presentes a los 6 meses posttratamiento pueden aparecer años después.

En cuanto a las complicaciones, hemos observado unos porcentajes bajos, aunque no por ello las complicaciones dejan de ser importantes para la función visual del globo ocular, como la neuropatía o en el caso de la retinopatía, dependiendo de la localización. Después de todo, hay complicaciones que se pueden atribuir probablemente más a la localización del tumor que al tratamiento, como la neuropatía y que difícilmente lograremos evitar con esta técnica cuando el tumor está cercano al nervio óptico, ya que en esos casos ocurre en el 100 % de los casos cuando se trata, pero que cuando no se trata también lo afecta por continuidad y ocasiona la pérdida de AV.

Otras complicaciones, en cambio, no tienen consecuencias a nivel de la AV final, como pueden ser atrofia de iris, las sinequias posteriores o la diplopia transitoria.

Las opacidades del cristalino o la hemorragia vítrea por necrosis tumoral serían un término medio, ya que limitan la AV, pero en cambio suelen tener solución, aunque sea quirúrgica.

Wilson y Hungerford (311) presentan en su serie como causas más frecuentes de pérdida de AV: catarata, retinopatía y neuropatía por radiación, y glaucoma neovascular. Tener en cuenta que compararon tres tratamientos: braquiterapia I¹²⁵, braquiterapia Ru¹⁰⁶ y haz de protones, de ahí que quizás la frecuencia de catarata y glaucoma neovascular sea más elevada que la nuestra.

Summanem et al. (321) obtuvieron como causas más frecuentes de pérdida de AV después de tratamiento con Ru¹⁰⁶ las cataratas y la hemorragia vítrea, seguidas de glaucoma neovascular, maculopatía por radiación y neuropatía óptica, todas ellas relacionadas en su serie con la localización tumoral. Packer et al. (322) encontraron que las cataratas eran la causa más frecuente de disminución de AV después de tratamiento con I¹²⁵, seguidas de retinopatía por radiación y glaucoma neovascular.

Foerster et al. (323) obtuvo en sus resultados la retinopatía y la neuropatía como las complicaciones más frecuentes postbraquiterapia, igual que nosotros. No tuvimos ni un solo caso de sequedad ocular, a diferencia de los tratamientos con protones (324, 325).

En nuestra serie no ocurrió ningún caso de glaucoma neovascular, aunque en las series de Fontanesi et al. (313) y Packer et al. (314) se describen porcentajes del 5,5 % y del 10,9 % respectivamente. En la de Caminal (326) el porcentaje era de 6,8 %. Estos porcentajes están por debajo de los publicados por Char et al. (324) y de Lindstadt et al. (214) que reportaron un 11,2 % y un 36 % de esta complicación. Parece por lo tanto que el tratamiento del melanoma de úvea mediante placas de I¹²⁵ o Ru¹⁰⁶ induce un

menor porcentaje de glaucoma neovascular, que el 29,1 % en el caso de tratamiento mediante partículas cargadas según Char et al. (324).

En el momento del diagnóstico, presentaban desprendimiento de retina el 36,90 % frente al 46,6 % de Caminal y col. (326) y se resolvió tras el tratamiento en el 89,66 %, porcentaje parecido al 81,5 % de Caminal persistiendo sólo en un 10,34 %. La aparición de un desprendimiento de retina de novo fue infrecuente, sólo en el 1,19 %, porcentaje inferior al 5,2 % de Caminal. Así, la aplicación de de los implantes radioactivos, ha permitido disminuir el desprendimiento de retina al controlar localmente la tumoración. De manera infrecuente ha aparecido un desprendimiento de retina tras el tratamiento.

En nuestra serie tampoco hemos observado eritema palpebral, pérdida de pestañas, queratoconjuntivitis sicca, atrofia de vías lagrimales, queratitis, ulceración corneal atrófica, iridociclitis...complicaciones que sí podemos encontrar en el tratamiento con partículas cargadas (311, 319, 324, 325).

6. 2. 9. DISCUSIÓN ENUCLEACIÓN

En 6 casos (7,14 %) realizamos enucleación del globo ocular afecto. Los porcentajes de enucleación postbraquiterapia, independientemente de la causa, varían entre los diferentes autores desde un 0 % a un 26 % (206 - 208, 211). Jampol et al. en su trabajo para el COMS postratamiento con I¹²⁵ ofreció un resultado de 10,81 % de enucleaciones (328), Shields tuvo un 6 % (327) y la serie de Wilson y Hungerford obtuvo un 5,78 % de ojos enucleados postratamiento con I¹²⁵, un 5 % con Ru¹⁰⁶ y un 10,86 % con haz de protones (311).

De nuestros seis ojos de enucleados, dos lo fueron por ptisis bulbi ocular y en ambos casos se trataba de tumores de gran tamaño, uno de ellos un melanoma amelanótico. Dos casos desarrollaron una extensión extraescleral, también eran tumores de gran tamaño. Otro paciente presentó persistencia de neuralgia del trigémino, la paciente ya había tenido episodios previos antes del tratamiento, y como refería que no veía y tenía dolor ocular, prefirió ser enucleada. La sexta enucleación se trataba de un melanocitoma, de diagnóstico anatomopatológico.

En la serie del COMS de Jampol et al. (328) la causa más frecuente de enucleación dentro de los tres primeros años postratamiento fue el fallo del tratamiento, lo cual era más frecuente en pacientes de edad avanzada, con tumores más cercanos a la ZAF y con peor AV basal, lo cual coincidía con nuestros resultados que también eran parecidos a los de Jampol et al. en cuanto a enucleación y edad (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Enucleación y edad.

	Jampol et al.	Nosotros
Menores 50 años	21,73 %	16,6 %
50 – 69 años	56,52 %	50 %
Mayores de 70 años	21,73 %	33,3 %

Llama la atención que en la mayoría de series la enucleación es más frecuente en el sexo masculino (328) y en la nuestra no fue así, siendo en el 83,3 % de los casos mujeres, hecho que quizás se explique por la mayor proporción del sexo femenino en nuestra serie.

Finalmente hemos de tener en cuenta que la comparación directa entre estudios es difícil, y por lo tanto hay que interpretar estos resultados con cautela, puesto que la distribución de los tumores tratados por los diferentes grupos de investigadores es diferente. Así en el estudio del COMS (309) los tumores son todos de tamaño mediano, siendo la altura media 4,2 mm. En nuestro trabajo tenemos tumores de tamaño mediano y grande, tratados con dos tipos diferentes de placas de braquiterapia (Ru ¹⁰⁶ y I ¹²⁵), siendo la altura media de 6,78 mm, por lo que hay un porcentaje importante de tumores grandes, que hacen aumentar la dosis total recibida por el globo ocular, y que por lo tanto nos incrementa el número de complicaciones asociadas, así como la morbilidad, y nos empeora el resultado visual final respecto al COMS (309) y con un resultado más parecido al de Shields (333).

En conclusión, los resultados de nuestro estudio sobre el tratamiento de los melanomas de úvea mediante placas de I-125 y Ru-106, nos indican que con esta técnica conseguimos un buen control local de dichas tumoraciones, con buena preservación de la agudeza visual, y con índices de morbilidad bajos. También hemos observado un porcentaje de metástasis similar a los publicados por otros autores. Los estudios del COMS (309) también avalan nuestros resultados, ya que no existe diferencias clínicas o estadísticas de supervivencia entre la enucleación o la braquiterapia.

La ventaja de la radioterapia mediante placas presenta la ventaja de mantener la fuente de irradiación directamente sobre la base tumoral, irradiando en menor proporción los tejidos adyacentes.

Aunque nuestros resultados son en la actualidad similares a los publicados por otros autores, es necesario introducir mayor número de pacientes y establecer un período de seguimiento más largo para dar mayor validez al estudio.

Queda por determinar en futuros estudios, qué factores clínicos han condicionado un peor control local, un mayor índice de complicaciones, o una peor agudeza visual tras el tratamiento con estos implantes radioactivos (333, 334).

7. CONCLUSIONES

1. Los factores que han demostrado influencia significativa en la eficacia del tratamiento de los melanomas de coroides y de cuerpo ciliar han sido el tamaño tumoral inicial y la localización, mostrando la localización nasal inferior el mejor índice de eficacia y la yuxtapapilar el peor.
2. Los efectos adversos locales y sistémicos de la braquiterapia han mostrado una dependencia significativa de la localización. Los tumores localizados a nivel de cuerpo ciliar han sido los que más complicaciones han originado, predominando la retinopatía y la catarata, mientras que la neuropatía ha predominado en los yuxtapapilares.
3. Ninguna de las variables analizadas ha demostrado relación con la frecuencia de recurrencia local o diseminación sistémica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. LAENNEC R.T.H. De l'auscultation mediate. Ou traite du diagnostic des maladies dus poumons et du coeur. Paris: Brosson & Chaude; 1817.
2. FUCHS E. Das Sarcom des Uvealtractus. Wien: Braumüller; 1882
3. LAWRENCE E.T. System of Ophthalmology. In: Duke Elder. Diseases of the uveal tract; London: Kimpton;1966. 1845
4. VIRCHOW R. Die krankhaften Geschwülste. Berlín: Hirschwald; 1964; II:1963
5. GRAEFE A V. Zusätze über intraoculare tumoren. Arch Ophthalmol 1868; 14: 103-144.
6. KNAPP D.M. Die intraoculären Geschwülste. Karlsruhe: C.F Müller. 1868
7. RECKLINGHAUSEN F.D. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlín: Hirschwald; 1882
8. LAWFORD, COLLINS. Sarcoma of uveal tract with notes of one hundred and three cases. In: Duke-Elder ; System of Ophthalmology. ; London: Kimpton; 1966; IX: 104
9. PANAS M, ROCHON-DUVIGNEAUD. Recherches anatomiques et cliniques sur le glaucome et les neoplasmes intraoculaires. In: Duke Elder. Diseases of the uveal tract; London: Kimpton;1966. 1898

10. RIBBERT H. Uber das Melanosarkom. Beitr Path Anat ; 1897;21: 471-499.
11. MASSON P. Les naevi pigmentaires. Tumeurs nerveuses. Ann Anat path med-chir 1926; 3: 417-453.
12. DVORAK-Theobald g. Neurogenic origin of choroidal sarcoma. Arch Ophthalmol 1937, 18: 972-997.
13. ZIMMERMAN LE, McLEAN IW. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma. Brit J Ophthalmol. 1978;62:420-425.
14. ZIMMERMAN LE, McLEAN IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal. Am J Ophthalmol. 1979; 87: 741-756.
15. STALLARD HB. Malignant melanoma of the choroid treated with radioactive. Trans Ophthalmol Soc UK. 1959; 79: 373-392
16. SEDDON J, MEGAN KM, GRAGOUDAS ES. Epidemiology of uveal melanoma. In: Ryan SJ. Retina, 2nd ed. Mosby , St Louis, 1994: 717-724.
17. WAARDENBURG PJ. Melanosarcoma van het oog bij verschillende leden eener zeldf familie. Ned Tijdschr Geneesk 1940, 84: 4718-4719
18. MARGO CE, MULLA Z, BILLIRIS K. Incidence of surgically treated uveal melanoma by race and ethnicity. Ophthalmology 1998, 105: 1087-1090.
19. ABRAHAMSON M. Malignant melanoma of the choroid and the ciliary body 1956-1975 in Holland and Gothenburg. Acta ophthalmol. 1983;61:600-610
20. KANEKO A. Incidence of malignant melanoma of the eye in Japan 1972-1976. Riusho Ganka. 1979: 941-947.

21. DORN HF, CUTLER SJ. Morbidity from cancer in the US. Public health monograph N°56, US Gov. Print. Office, Washington, 1959.
22. MORK T. Malignant neoplasms in the eye in Norway. Incidence, treatment and prognosis. *Acta Ophthalmol* 1961, 39 : 824-831.
23. GRONVALL H, MARK J. Malignant melanoma of the eye and its accessory organs. An analysis of a Swedish hospital material. *Acta Ophthalmol* 1963, 41: 659-670.
24. SCOTTO J, FRAUMENI JF, LEE JAH. Melanoma of the eye and other cutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Nat Cancer Inst* 1976, 56: 489-491.
25. SHAMMAS HF, WATZKE FC. Bilateral choroidal melanomas: case report and incidence. *Arch Ophthalmol* 1977, 95: 617-623.
26. WILKESS SR, ROBERTSON DM, KURLAND LT, CAMPBELL RJ. Incidence of uveal malignant melanoma in the resident population of Rochester and Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1979, 87: 639-641.
27. BIRDSELL JM, GUNTHER BK, BOYD TA. Ocular melanoma: a population-based study. *Can J Ophthalmol* 1980; 15: 9-12.
28. JENSEN OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952. A clinical, histopathological and prognostic study. *Acta ophthalmol* 1963, suppl. 75.
29. ISCOVICH J, ACKERMAN C, ANDREEV H, PEÉR J, STEINITZ R. An epidemiological study of posterior uveal melanoma in Israel, 1961-1989. *Int J Cancer* 1995, 61: 291-295.
30. LOMMATZSCH PK, DIETRICH B. Surgical rate of patients with choroidal melanoma. *Ophthalmologica* 1976, 173 : 453-462.

31. VIDAL JL, BACIN F, ALBUISSON E, ROZAR R ET AL. "Melanome 92 ". Étude épidémiologique des mélanomes uvéaux en France. J Fr Ophthalmol 1995, 18: 520 – 528.
32. COLLABORATIVE OCULAR MELANOMA STUDY GROUP. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study Group, COMS report n° 6. Am J Ophthalmol 1998, 125: 745-766.
33. GISLASON I, MAGNUSSON B, TULINIUS H. Malignant melanoma of the uvea in Iceland 1955-1979. Acta ophthalmol 1985, 63: 389-394.
34. MAHONEY MC, BURNETT WS, MAJEROVICS A, TANENBAUM H. The epidemiology of ophthalmic malignancies in New York state. Ophthalmology 1990, 97 : 1143-1147.
35. RAIVIO I. Uveal melanoma in Finland: an epidemiological, clinical, histopathological and prognostic study. Acta Ophthalmol 1977, suppl. 133.
36. TIMM G. Zur koinzidenz von intraokularem melanoblastom und gravidat. Folia Ophthalmol 1976, 1 : 254-264.
37. VIDAL JL, BACIN F, ALBUISSON E, ROZAN R, DESJARDINS L, D'HERMIERS F, GRANGE JD, CHAUVEL P, CAUJOLLE JP, SAHEL J, DIALLO-ROSIER L. " Mélanome 92 " . Etude épidémiologique des mélanomes uvéaux en France. J Fr Ophthalmol 1995, 18: 520-528.
38. SEREGARD S. Posterior uveal melanoma: the Swedish perspective. Acta Ophthalmol Scand 1996, 74: 315-329.
39. JENSEN OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952. A clinical, histopathological and prognostic study. Acta ophthalmol 1963, suppl.75.
40. OSTERLIND A. trends in incidence of ocular malignant melanoma in Denmark 1943-1982. Int J Cancer 1987, 40: 161-164.

41. JENSEN OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952. A clinical, histopathological and prognostic study. Acta ophthalmol 1963, suppl. 75.
42. MORK T. Malignant neoplasms in the eye in Norway. Incidence, treatment and prognosis. Acta Ophthalmol 1961, 39 : 824-831.
43. SWERDLOW AJ. Epidemiology of eye cancer in adults in England and Wales, 1962-1977. Am J Epidemiol 1983, 118: 294-300.
44. ALBERT DM, NIFFENEGGER AS, WILSON JKW. Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations. Surv Ophthalmol 1992; 36: 428-438.
45. GONDER JR, EZELL PC, SHIELDS JA, AUGSBURGER JJ. Ocular melanocytosis: a study to determine the prevalence rate of ocular melanocytosis. Ophthalmology 1982; 89: 950-952.
46. GONDER JR, SHIELDS JA, ALBERT DM, AUGSBURGER JJ. Uveal malignant melanoma associated with ocular melanocytosis. Ophthalmology 1982; 89: 953-960.
47. BERCHER L, ZOZOGRAFOS L, EGGER E. Mélanocytose oculaire, mélanocytose oculodermique et mélanomes de la choroïde. Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 198: 361-364.
48. SINGH AD, BOGHOSIAN-SELL L, WARY KK ET AL. Cytogenetic findings in primary uveal melanoma. Cancer Genet Cytogenet 1994; 72: 109-115.
49. TOBAL K, WARREN W, COOPER CS, McCARTNEY A. Increased expression and mutation of p53 in choroidal melanoma. Br J Cancer
50. HORSMAN DE, PRESHER G, BORNFIELD N, BECHER R. Loss of chromosome 3 alleles and multiplication of chromosome 8 alleles in uveal melanoma. Genes Chromosomes Cancer 1992; 4 : 217-221.

51. MONARREZ-ESPINO J, STANG A, BROWMEN K, MERZENICH H, ANASTASSIOU G, JOCKEL KH. Occupation as a risk factor for uveal melanoma in Germany. *Scand J Work Environ Health* 2002. Aug; 28 (4): 270-7.
52. McLEAN IW, FOSTER, ZIMMERMAN ET AL. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Amer J Ophthal.* 1978; 96: 502-509.
53. ZIMMERMAN LE, SOBIN LH. Histological typing of tumours of the eye and its adnexa. *International Classification of tumours. Nr 24. World Health Organization. Geneva* 1980.
54. EGAN KM, SEDDON JM, GLYNN RJ ET AL. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1988;32:239-251.
55. UICTNM. Classification des tumeurs malignes. P Hermaneck and LH Sobin. 4^a éd. Springer, Paris, 1988.
56. SHIELDS JA, SHIELDS CL. *Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphi:Saunders; 1992; 11-24.*
57. SERVOVIDIO CA, ABRAMSON DH. Presenting Signs and Symptoms of choroidal melanoma: What do they mean? *Ann Ophthalmol.* 1992;24:190-194.
58. REESE AB. *Tumours of the eye. 3rd ed. Hagerstown MD, Harper and Row. 1976.*
59. FONT RL, ZIMMERMAN LE, ARMALY MF. The nature of the orange pigment over a choroidal melanoma. Histochemical and electron microscopical observations. *Arch Ophthalmol.* 1974; 91 : 359-362.
60. SMITH LT, IRVINE AR. Diagnostic significance of orange pigment accumulation over choroidal tumors. *Am J Ophthalmol.* 1973; 76: 212-216.

61. ZOGRAFOS L. Présentation clinique des mélanomes de la chorïde et du corps ciliaire. Tumeurs intraoculaires. Société Française d'Ophthalmologie et Masson, Paris, 2002; p 120-130.
62. COLLABORATIVE OCULAR MELANOMA STUDY. Manual of Procedures. COMS Coordinating Center. The Wilmer Ophthalmological Institute. U.S. Department of Commerce. National Technical Information Service, 1989.
63. SHIELDS JA, SANBORN GE, AUGSBURGER JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. Ophthalmology. 1983; 90: 716-20.
64. OSSOINIG KC, BIGAR F, KEAFRING SL. Malignant melanoma of the choroid and ciliary body: a differential diagnosis in clinical echography. Bibl Ophthalmol 1975; 83:141.
65. PAVLIN CJ, HARASIEWICZ KA, SHERAR MD, FOSTER FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. Ophthalmology 1991; 98: 287-285.
66. CHAR DH, DUDLEY STONE R, IRVIN AR. The diagnosis of uveal malignant melanoma in eyes with opaque media. Am J Ophthalmol 1977; 83: 95-105.
67. SHIELDS JA, MCDONALD PR. The diagnosis of uveal malignant melanoma in eyes with opaque media. Am J Ophthalmol 1977; 83: 95-105.
68. ZOGRAFOS L. Présentation clinique des mélanomes de la chorïde et du corps ciliaire. Tumeurs intraoculaires. Société Française d'Ophthalmologie et Masson, Paris, 2002; p 161.
69. PAVLIN CJ, MCWHAIE JA, MCGOWAN HD, FOSTER FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. Ophthalmology 1992;99: 1200-8.
70. FULLER DG, SNYDER WB, HUTTON WL ET AL. Ultrasonographic features of choroidal malignant melanoma. Arch ophthalmol 1979; 97: 1465-1472

71. VAN GOOL CA, THIJSSSEN JM, VERBEEK AM. B- mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. *Int ophthalmol* 1991; 112:590-593.
72. FURTADO A. Ecografía tridimensional en los tumores intraoculares. Tesis doctoral. UAB. 2001.
73. CORCÓSTEGUI B, BUILL JA, GOMEZ-ULLA F. Tumores de la retina y de la coroides. In: Gómez-Ulla F, Corcóstegui B. *Angiografía fluoresceínica y láser. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de fondo de ojo*. Imprenta Universitaria. Santiago de Compostela 1988; 305-338.
74. GÓMEZ-ULLA F, CORCÓSTEGUI B. Angiografía fluoresceínica, su realización. In: Gómez-Ulla F, Corcóstegui B. *Angiografía fluoresceínica y láser. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de fondo de ojo*. Imprenta Universitaria. Santiago de Compostela 1988; 15-25.
75. AUGSBURGER JJ, GOLDEN MI, SHIELDS JA. Fluorescein angiography of choroidal malignant melanoma with retinal invasion. *Retina* 1984; 4: 231-241.
76. EDWARDS WE, LAYD WE, MACDONALD R. Fluorescein angiography of malignant melanoma of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 797-807.
77. PETTIT TH, BARTON A, FOOS RY. Fluorescein angiographic and histopathologic study. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 145-160.
78. FRANÇOIS P, TURUT P, DELANNOY C. L'angiofluorographie choroïdienne a l'indocyanine. *Bull Soc Ophthal Fr* 1977; 77: 971-972.
79. MARÍN F. Angiografía digitalizada con verde de indocianina en otras patologías. In: Gómez-Ulla F. *Nuevos métodos de exploración retiniana*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 1994; 165-182.

80. SALLET G, AMOAKU WMK, LAFAUT BA, BRABANT P, DE LACY JJ. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995; 233:677-89.
81. SHIELDS CL. Clinical evaluation of choroidal tumors. In: Yanuzzi LA, Flower RW, Slakter JS. Indocyanine green angiography. St. Louis: Mosby; 1997; 279-296.
82. PIERMAROCCHI S, BERTOJA E, MIDENA E. Características de los melanomas coroides en la videoangiografía con verde de indocianina. In: Gómez-Ulla F. Nuevos métodos de exploración retiniana. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 1994; 79: 237-245.
83. SHIELDS CL, SHIELDS JA, DE POTTER P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. Br J Ophthalmol 1995; 79: 237-245.
84. SALLET G, AMOAKU WMK, LAFAUT VA, BRABANT P, DE LAEY JJ. Indocyanine green angiography . Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233: 677-689.
85. MAFEE MF, PEYMAN GA, MCKUSICK. Malignant uveal melanoma and similar lesion studied by computed tomography. Radiology 1985; 156: 403-408.
86. MAFEE MF, PEYMAN GA, PEACE JH, COHEN ST B, MITCHELL MW. Magnetic resonance imaging in the evaluation and differentiation of uveal melanoma. Ophthalmology 1987; 94:341-348.
87. KEIZER R.J.W. DE, VIELVOYE GJ, WOLFF-ROUENDAAL D. Nuclear magnetic resonance imaging of intraocular tumors. Amer. J. Ophthalmol 1986; 102; 438-441.
88. SHIELDS JA, SHIELDS CL. Diagnostic approaches to intraocular tumors. Fine needle aspiration biopsy. In: Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors. A text and atlas. Philadelphia: Saunders, 1992: 20-2.

89. SHIELDS JA. Introduction to orbital diagnostic techniques. Needle aspiration biopsy. In: Shields JA. Diagnosis and management of orbital tumors. Philadelphia; Saunders, 1989: 41-42.
90. SHIELDS JA, SHIELDS CL, EHYA H ET AL. Fine needle aspiration biopsy for suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick lecture. Ophthalmology 1993.
91. AUGSBURGER JJ, SHIELDS JA, FOLBERG R ET AL. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intraocular cancer. Cytologic-histologic correlations. Ophthalmology 1985; 92:39-49.
92. JAKOBIEC FA, COLEMAN DJ, CHATTOCK A, SMITH M. ultrasonically guided needle biopsy and cytologic diagnosis of solid intraocular tumors. Ophthalmology 1979; 86: 1662-1678.
93. PALMA O, CANALI N, SCARONI P, TORRI AM. Fine needle aspiration: its use in the management of orbital and intraocular tumors. Tumori 1989; 75: 489-493.
94. BOND BJ, HAIK BG, MIHARA F, GUPTA KL. Magnetic resonance imaging of choroidal melanoma with and without gadolinium contrast enhancement. Ophthalmology 1995; 233: 677-89.
95. AUGSBURGER JJ, GAMEL JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. Cancer 1990; 66: 1596-1600.
96. ALBERT DM, WAGONER MD, SMITH ME. Are metastatic evaluations indicated before enucleation of ocular melanoma? Am J Ophthalmol. 1980; 90: 429-431.
97. GAMEL JW, MCCURDY JB, MCLEAN IW. A comparison of prognostic covarities for uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992; 33: 1919-22.
98. SHIELDS JA. Diagnosis and management of intraocular tumors. St. Louis, CV Mosby 1983, 210-254.

99. GASS JDM. Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* 87: 523-525, 1980
100. MANSCHOT WA, VAN PEPERZEEL HA. Choroidal melanoma. Enucleation or observation ? A new approach. *Arch Ophthalmol* 98: 71-77, 1980.
101. MEYER – SCHWICKERATH G. Further progress in the field of light coagulation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1957.77: 440.
102. SHIELDS JA, GLAZER LC, MIELER WF ET AL. Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 109. 647-655, 1990.
103. BORNFIELD N, WESSING A. Photocoagulation of choroidal melanoma. In Ryan SJ (ed): *Retina*. St Louis, CV Mosby 1989, 721-727
104. COLEMAN DJ, SILVERMAN RH, URSEA R, RUNDEAU MJ, LIZZI FL. Ultrasonically induced hyperthermia for adjunctive treatment of intraocular malignant melanoma. *Retina* 1997; 17 (2): 109-17.
105. JOURNÉE-DE KORVER HG, VERBURG-VAN DER MAREL EH, OOSTERHUIS JA ET AL. Tumorcidal effect of hyperthermia by near infrared irradiation on pigmented hamster melanoma. *Lasers Light Ophthalmol* 1992; 4: 175-180.
106. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, DE WOLFF-ROUENDAAL D, KEMME H. Histopatological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol* 1997, 81: 234-239.
107. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, KAKABEEKE-KEMME ,DE WOLFF-ROUENDAAL D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992, 82: 185-191.

108. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, VAN BEST JA, FAKKEL J. Xenon arc photocoagulator used for transpupillary hyperthermia. *Doc Ophthalmol* 1991, 78 ; 183-187.
109. ROBERTSON DM, BUETTNER H, BENNET SR. Transpupillary thermotherapy as a primary treatment for small choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1999, 117: 1512- 1519.
110. SCHENEIDER H, FISHER K, FIERKAU R, GUTHOFF R. Transpupillare Thermotherapie des malignen aderhautmelanoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999, 214: 90-95.
111. SEREGARD S, LANDAU I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2001, 79: 19 – 22.
112. COLEMAN DJ, , LIZZI FL, BURGESS SEP, SILVERMAN RH, SMITH ME, DRILLER J, ROSADO A, ELLSWORTH RM, HAIK BG, ABRAMSON DH, MCCORMICK B. Ultrasonic hyperthermia and radiation in the management of intraocular malignant melanomas. *Am J Ophthalmol* 1986; 101 (6): 635-642.
113. NUIJS-BEEMS EM, OOSTERHUIS JA, VERBURG-VAN DER MAREL EH ET AL. Tumor destruction by intermediate level hyperthermia. *Curr Eye Res* 1990; 9: 771-80.
114. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, VAN BEST JA, FAKKEL J. Xenon arc photocoagulation used for transpupillary hyperthermia. *Doc. Ophthalmol* 1991; 78: 183-7.
115. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, KAKEBEEKE-KEMME HM, DE WOLF ROUENDAAL D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992; 82: 185-91.
116. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, DE WOLF-ROUENDAAL D, KEMME H. Hystopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 234-9.

117. OOSTERHUIS JA, HANNEKE G, JOURNÉE-DE KORVER HG, KAKEBEEKE-KEMME HM, BLEEKER JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. Arch Ophthalmol 1995; 113: 315-21.
118. SHIELDS CL, SHIELDS JA, PÉREZ N, SINGH AD, CATER J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases. Ophthalmology 2002;109;2: 225-234.
119. SHIELDS CL, SHIELDS JA , CARTER J, LOIS N, EDELSTEIN CH, GÜNDOZ K, MERCADO G. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma, tumor control and visual results in 100 consecutive cases. Ophthalmology 105,4: 581-590. 1988.
120. SHIELDS CL, SHIELDS JA, DONOSO LA. Management of posterior uveal melanoma. Surv Ophthalmol 1991; 36: 161-95.
121. SHIELDS CL, SHIELDS JA, DE POTTER P. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. Ophthalmology 1996; 103: 1642-50.
122. CALATAYUD M. Termoterapia transpupilar en el tratamiento de los tumores intraoculares. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. 1999.
123. SIEGEL D, MEYERS M, FERRIS R, STEINHORN S C. Survival rates after enucleation of eyes with malignant melanomas. Amer. J. Ophthal. 87 (1979) 761-765.
124. AUGSBURGER JJ, DAMATO BE, BORNFIELD N. Malignant intraocular tumors. In: Yanoff M; Ophthalmology; Philadelphia: Mosby; 1999: 9 3.7.
125. STRAATSMA BR, FINE SL, EARLE JD. The collaborative Ocular Melanoma Study Research Group. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. Ophthalmology 95: 1000-1004, 1988.

126. FRAUNFELDER FT, BOOZMAN FW FW, WILSON RS, THOMAS AH. No touch technique for intraocular malignant tumors. Arch ophthalmol 95: 1616-1620, 1977.
127. KREISSIG I. Gas-no touch Enucleation. Klin. Mbl Augenheilk. 1988; 193: 489-492.
128. AUGSBURGER JJ, EAGLE RC, CHIU M, SHIELDS JA. The effect of pre-enucleation radiotherapy on mitotic activity of choroidal and ciliary body melanomas. Ophthalmology 94: 1627-1630, 1987.
129. CHAR DH, PHILIPS TL. Pre-enucleation irradiation of uveal melanoma. Br J Ophthalmol 69: 177-179, 1988
130. CHAR DH, PHILIPS TL, Andejesky Y, et al. Failure of pre-enucleation radiation to decrease uveal melanoma mortality. Am J Ophthalmol 106: 21-26, 1988.
131. AFFELDT JC, MICKLER DS, AZEN SP, YEH L. Prognosis in uveal melanoma with extraescleral extension. Arch Ophthalmol 98: 1975-1979, 1979.
132. RINI FJ, JACOBIEC FA, HORNBLASS A ET AL. The treatment of advanced choroidal melanoma with extraescleral extension. Am J Ophthalmol 104: 634-640, 1987.
133. KERSTEN RC, TSE DT, ANDERSON RL, BLODI FC. The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extraescleral extension. Ophthalmology 92: 436-443, 1985
134. AFFELDT JC, MINCKLER DS, AZEN SP ET AL. Prognosis in uveal melanoma with extraescleral extension. Arch Ophthalmol 1979; 98 1975.
135. STARR HJ, ZIMMERMAN LE. Extraescleral extension and orbital recurrence of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. Internat Ophthalmol Clin 1962; 2: 369-384.

136. SHIELS JA, SHIELDS CL, DONOSO LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv ophthalmol* 1991. 36 (3): 161-195.
137. PEYMAN GA, DODICH NA. Full-thickness eye wall resection: An experimental approach for treatment of choroidal melanom. I. Dacron graft. *Invest Ophthalmol* 1972; 11: 115-121.
138. PEYMAN GA, MAY DR, ERICSSON ES Y COL. Full-thickness eye wall resection: An experimental approach for treatment of choroidal melanom. II. Homo –and heterograft . *Invest Ophthalmol* 1972; II: 688-674.
139. PEYMAN GA, ERICSON ES, AXELROD AJ Y COL. . Full-thickness eye wall resection in primates. An experimental approach for treatment of choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1973; 89: 410-412.
140. PEYMAN GA, NELSEN PT, AXELROD AJ. Full-thickness eye wall resection in primates. Evaluation of preoperative photocoagulation. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 262-266
141. PEYMAN GA, AXELROD AJ, GRAHAM RO. Full-thickness eye wall resection in primates. An experimental approach for treatment of choroidal melanomas. Evaluation of cryotherapy, diatermy and photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1974; 6: 1347-1352.
142. PEYMAN GA, DIAMOND JG, AXELROD AJ. Schero-chorioretinal (SCR) resection in humans. *Ann Ophthalmol* 1974; 6: 1347-1352
143. PEYMAN GA, KOZIOL J. Limitation of eye wall resection. *Can J Ophthalmol* 1974; 9: 328-337.
144. PEYMAN GA, SANDERS DR. Advances in uveal surgery. *Vitreous Surgery and the treatment of endophthalmitis*. Appleton-Century-crofts. New York 1975
145. PEYMAN GA, MEISELS HI, BATKO A Y COLS. Full-thickness eye wall biopsy. An experimental approach to the tissue diagnosis and study of choroidal and retinal lesions. *Invest Ophthalmol* 1975; 14: 484-487.

146. PEYMAN GA, HOMER P, KASBEER R Y COLS. Full-thickness eye wall biopsy. II. In primates. Invest Ophthalmol 1975; 14: 565-567.
147. PEYMAN GA, FISHMAN GA, SANDERS DR Y COLS. Biopsy os human scleral –chorioretinal tissue. Invest Ophthalmol 1975; 14: 707-710.
148. PEYMAN GA, RAYCHMAND M. Full-thickness eye wall resection of choroidal neoplasms. Ophthalmology 1979; 99: 767-774.
149. PEYMAN GA, JUAEZ CP, DIAMOND JG Y COLS. Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas. . Ophthalmology 1984 91: 1720-1725.
150. SHIELDS JA, SHIELDS CL, SHAH P, SIVALINGAM V. Partial lamellar sclerouectomy for ciliary body and choroidal tumors. Ophthalmology 1991; 98: 971-83.
151. DAMATO BE, FOULDS WS: Surgical resection of choroidal melanomas. In: Ryan SJ, ed. Retina, 2nd edition, St. Louis: CV Mosby. 1994.
152. GARCÍA-ARUMÍ J, SARAROLS L. Cirugía vitreoretiniana en los tumores intraoculares. In: Corcóstegui. Cirugía vitreorreteiniana. Indicaciones y técnicas. Tecimedia editorial; 1999; 327-330.
153. DAMATO BE, PAUL J, FOULDS WS: Risk factors for metastasic uveal melanoma after trans-scleral local resection. Br. J Ophthalmol 1996; 80: 109-116.
154. DAMATO BE, PAUL J, FOULDS WS: Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. Br J Ophthalmol 1993; 77: 616-623.
155. PEYMAN GA & BARRADA A: Retinochoroidectomy ab interno. Ophthalmic Surg 1984; 15: 749-751.
156. PEYMAN GA & HINDI M: Ab interno retinochoroidectomy in primates. Arch Ophthalmol 1985; 103: 572-575.

157. PEYMAN GA & COHEN SB: Ab interno resection of uveal melanoma. *Int ophthalmol* 1986; 9: 29-36.
158. DAMATO BE, GROENEWALD C, MCGALLIARD J Y COL: Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1992; 16: 439-44.
159. GARCÍA-ARUMÍ J, SARAROLS L. Cirugía vitreoretiniana en los tumores intraoculares. In: Corcóstegui. Cirugía vitreoretiniana. Indicaciones y técnicas. Tecnimedia editorial; 1999; 330-340.
160. SHIELDS JS. The diagnosis and management of intraocular tumors. St. Louis 1983. Mosby-Year-Book, Inc.
161. GRAGOUDAS ES, GOITIEN M, VERHEY L ET AL. Proton beam irradiation of uveal melanomas: results of a 5 ½-year study. *Arch. Ophthalmol. (Chicago)* 100. 928-934. 1982.
162. GRAGOUDAS ES, GOITIEN M, VERHEY L ET AL. Proton beam irradiation of choroidal melanomas: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1978, 96: 1583 – 1591.
163. ZOGRAFOS L, BERCHER L, EGGER E, CHAMOT L, GAILLOUD C, UFFER S, PERRET C, MARKOVITS C. Le traitement des tumeurs oculaires par faisceau de protons accélérés: 7 ans d'expérience. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992, 200: 431 – 435.
164. GRAGOUDAS ES, GOITIEN M, VERHEY L , MUNZENREIDERS J, SUIT HB. Proton beam irradiation : an alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Optthalmol* 1980; 87: 571 – 581.
165. ZOGRAFOS L. Présentation clinique des mélanomes de la choride et du corps ciliaire. *Tumeurs intraoculaires. Société Française d'Ophthalmologie et Masson, Paris, 2002; p 51.*
166. GRAGOUDAS ES, GOITIEN M, GOITIEN M, GLYNN ET AL. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 94, 349-353. 1987.

167. FOULDS WS, DAMATO BE. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. *Eye* 1: 676-679; 1989.
168. SHEEN M. Eye plan proton therapy planning program. internal report Douglas Cyclotron Unit, Center for Oncology , Clattebridge, 1995.
169. AUGSBURGER. Matched group study of surgical resection versus Cobalt 60 plaque radiotherapy for primary choroidal ciliary body melanomas. *Ophthalm surgery* 21: 683-688, 1990.
170. KERST DW. The betatron. *Radiology* 1943, 40: 115 – 119.
171. CAPEANS C, BLANCO MJ, COPENA MJ, POMBAR M, VÁZQUEZ JM, BLANCO MC. Tratamiento con radioterapia de los melanomas de coroides. Braquiterapia con Yodo-125. In: Capeans C. Actualización en tumores intraoculares. Tecnimedia editorial. Madrid. 1999; 87-89.
172. MOORE RF: Choroidal sarcoma treated by intra-ocular insertion of radon seeds, *Br J Ophthalmol* 14: 145-152, 1930.
173. BRADY LW, SHIELDS JA, AUGSBURGER JJ AND DAY JL. Malignant intraocular tumors. *Cancer* 49: 578-585,1982.
174. SHIELDS JA, AUGSBURGER JJ, BRADY LW, DAY JL. Cobalt plaque therapy of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 89: 1201-1207, 1982.
175. GARRETSON BR, ROBERTSON DM, EARLE JD. Choroidal melanoma treatment with iodine 125 brachitherapy. *Arch Ophthalmol* 105: 1394-1397, 1987.
176. FINGER P, BERSON A, SZSCHTER A. Palladium 103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmol* 1999; 106: 606-613.
177. PACKER S, ROTMAN M, SALANITRO P. Iodine 125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experiences. *Ophthalmol* 91: 1700-1708, 1984.

178. PACKER S, STOLLER S, LESSER ML, MANDEL FS, FINGER PT. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 99: 767-774, 1992.
179. AUSGSBURGER JJ, SCHENEIDER S, FREIRE J, BRADY LW. Survival following enucleation versus plaque brachiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas; results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999 Jul; 237 (7): 558-567.
180. ASTRAHAM MA, LUXTON G, JOZSEF G. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 679-687.
181. LOMMATZSCH PK, KIRSCH IH. 106-Ru/106-Rh plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid with follow-up results more than 5 years. *Doc Ophthalmol* 68: 225-238, 1988.
182. MULLER RP, BUSSE H, POTTER R, KROLL P, HAVERKAMP U. Results of high dose 106 Ruthenium irradiation of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1749-1755, 1986.
183. BORNFIELD N, LOMMATZSCH PK, HIRCHE, FOERSTER MH, WESSING A, LOMMATZSCH R, GROTE A. Metastasis after brachiotherapy of uveal melanomas with Ru-106/ Rh-106 plaques. In Bornfeld N, Gragoudas ES, Höpping W, Lommatzsch PK, Wessing A, Zografos I. Tumors of the eye: proceeding of the International Symposium on Tumors of the Eye, Essen. Kugler, Amsterdam, 1991: 419-423.
184. BUSSE H, MULLER RP. Techniques and results of 106Ru / 106Rh radiation of choroidal tumours. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983, 103: 72-77.
185. FOERSTER MH, BORNFIELD N, WESSING A, SCHULZ U, SCHIMITT G, MEYER-SCHWICKERATH G. Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit 106-Ruthenium-Applicatorem. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1984, 185: 490-494.

186. GRANGE JD, GERARD JP, RAGAB M, DELAROCHE G, JEAN-LOUIS BIEVELEZ B, SENTENAC I, BAUTE B. Place de la bêta-curiothérapie de contact dans le traitement des mélanomes de la choroïde et du corps ciliaire. *Ophthalmologie* 1989, 3: 175-179.
187. GRANGE JD, JOSHI G, GERARD JP, JEAN-LOUIS BIEVELEZ B, SENTENAC I, AYZAC L. Bilan de dix années d'expérience de la bêta-curiothérapie de contact par applicateur de ruthénium 106, pour mélanome de l'uvée: revue de 207 cas et hommage à P.K. Lommatzsch. *Ophthalmologie* 1995, 9: 317-323.
188. GUTHOFF R, VON DOMARUS D, STEINHORST U, HALLERMANN D. 10 Jahre Erfahrung mit der Ruthenium-106-106-Behandlung des malignen Melanomas der Aderhaut-Bereich über 264 bestrahlte Tumoren. *Klin Monatsbl Augenheild* 1986, 188: 576-583.
189. LAATIKAINEN L, TARKKANEN A. Experience with Ruthenium 106-treatment of uveal malignant melanoma. *Acta Ophthalmol* 1987, 65, suppl.: 148-150.
190. LOMMATZSCH PK, WERSCHNICK C, SCHUSTER E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior, uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000, 238: 127-137.
191. PERRI P, POLICE G, PASTENE B, RAVALLI L, GRANDE L, ROSSI A. Echographic evaluation of choroidal melanomas treated with ruthenium-106 plaques: the treatment failures. *Ophthalmologica* 1998, 212 Suppl. 1: 33-36.
192. SEREGARD S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1066 patients. *Acta ophthalmol Scand* 1999, 77: 414-417.
193. SEREGARD S, TRAMPE E, LAX I, KOCK E, LUNDELL G. Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. The Swedish experience. *Acta ophthalmol Scand* 1997, 75: 11-16.

194. HALL EJ. Dose-response relationships for normal tissues. In: Hall EJ (ed): Radiobiology for the radiologist. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994; 45-74.
195. KROLL S, CHAR DH, KALETA-MICHAELS S. A stochastic model for dual label experiments: an analysis of the heterogeneity of S-phase duration. Cell Prolif 1995; 28: 545-567.
196. AUGSBURGER JJ, GAMEL JW, SHIELDS JA ET AL. Post-irradiation regression of choroidal melanoma as a risk factor for death from metastatic disease. Ophthalmology 1987; 94: 1173-1177.
197. SCHWABE K, LASSMANN G, DAMERAU W, NAUNDORF H. Protection of melanoma cells against superoxide radicals by melanins. J Cancer Res Clin Oncol 1989; 115: 597-600.
198. KRISHNAN L, KRISHNAN EC, JEWELL WR. Immediate effect of irradiation on the microvasculature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 147-150.
199. FONTANESI J, MEYER D, TAI DL, ET AL. Effect of dose rate on local control and complications in ocular melanomas treated with high intensity I-125 plaques. Endocr Relat Cancer 1999; 6: 249.
200. GRAGLOUDAS ES, EGAN KM, SAORMA ET AL. The time course of irradiation changes in proton-beam treated uveal melanomas. Ophthalmology 1993; 100: 1555-1560.
201. MULLER RP, BUSSE H, POTTER R, KROLL P, HAVERKAMP U. Results of high dose I-125 ruthenium irradiation of choroidal melanomas, Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 1749-1755, 1986.
202. PACKER S, STOLLER S, LESSER MI, MANDEL FS, FINGER PT. Long term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology 99: 767-774, 1992.
203. COMS. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. Ophthalmology 2001; 108: 348-366.

204. ZOGRAFOS L. Brachytherapie. Tumeurs intraoculaires. Masson Paris 2002; 42-47.
205. FOERSTER MN, BORNFIELD N, SCHULTZ V. Complications of local beta radiation of uveal melanomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 224: 336-340, 1986
206. KARLSSON VL, AUGSBURGER JJ, SHIELDS JA, MARKOE AM. Recurrence of posterior uveal melanoma after 60 Co episcleral plaque therapy. Ophthalmol 96: 382-388, 1989.
207. KINDY-DEGNAN NA, CHAR DH, CASTRO JR. Effect of various doses of radiation for uveal melanoma on regression visual acuity, complications and survival. Am J Ophthalmol 107 (2): 114-120, 1989.
208. LEAN EK, COHEN DM, LIGGET, LUXTON G. Episcleral radioactive plaque therapy: initial clinical experience with 56 patients. Am J Clin Oncol 13: 185-190, 1990.
209. SPECIFICATIONS OF GAMMA-RAY BRACHITHERAPY SOURCES, NCRP. Report No 41. Washington DC, 1974, National Council on radiation protection and Measurements.
210. TROTT K-R. The optimal radiation dose per fraction for the of malignant melanomas. Int J Radioat Oncol Biol Phys 20: 905-907, 1991.
211. CHAR DH, QUIVEY JM, CASTREO J ET AL. Helium ion versus iodine 125 brachitherapy in the management of uveal melanoma: a prospective randomized dynamically balanced trial. Ophthalmol 1993; 100: 1547-1554.
212. ROTMAN M, PACKER S, ALBERT D, FAIRCHILD R, CHAN B. Removable iodine-125 ophthalmic applicators in the treatment of ocular tumors. Int J Radiat Oncol Phys 4 (Suply 2): 238-239, 1978.
213. ROBERTSON DM, FOUNTAIN KS, ANDERSON JA, POSTHUMUS GW. Radioactive iodine 125 as a therapeutic radiation source for management of intraocular tumors. Trans Am Ophthalmol Soc 79: 294-306, 1981.

214. LOMMATZSCH PK. Results after beta-irradiation (^{106}Ru / ^{106}Rh) of choroidal melanoma: 20 years experience. Br J Ophthalmol 1986; 70: 744-851.
215. RYAN SJ, SHIELDS JS ET AL. Introduction to management of posterior uveal melanoma. Retina. Second edition. Volume one. Pag 762 – 764. Mosby - Year book, 1994. Inc. St Louis, Missouri.
216. BOSWORTH JL, PACKER S, ROTMAN M, HO T, FINGER PT. Choroidal melanoma: I-125 plaque therapy. Radiology 169: 249-251, 1988.
217. MULLER RP, BUSSE H, POTTER R, KROLL P, HAVERKAMP U. Results of high dose ^{106}Ru irradiation of choroidal melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 1749- 1755, 1986.
218. CRUESS AF, AUGSBURGER JJ, SHIELDS JA, BRADY IW, MARKOC AM, DAY JJ. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. Ophthalmology 91: 1716-1719, 1984.
219. MACFAUL PA, MORGAN G. Histopatological changes in malignant melanoma of the choroid after cobalt plaque therapy. Br J Ophthalmol 61: 221-228, 1977.
220. ROTMAN M, LONG RS, PACKER S, MOROSON H, GALIN MA, CHAN B. Radiation therapy of choroidal melanoma. Trans Ophthalmol Soc UK 97: 431-435, 1977.
221. GARRETSON BR, ROBERTSON DM, EARLE JD. Choroidal melanoma treatment with iodine 125 brachithery. Arch Ophthalmol 105: 1394-1397, 1987.
222. PACKER S, ROTMAN M, SALANITRO P. Iodine 125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experiences. Ophthalmol 91: 1700-1708, 1984.
223. LOMMATZSCH PK , WERSCHNICK C, SCHUSTER E. Long-term follow-up of $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ brachithery for posterior , uveal melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000, 238: 127-137.

224. FOERSTER MN, BORNFIELD N, SCHULTZ V. Complications of local beta radiation of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 336-340, 1986.
225. VALVERDE S, ENCINAS JL. Tratamiento del melanoma de coroides con iridio 192. Revisión de 36 casos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1991; 60: 411-418.
226. VALCARCEL F, VALVERDE S, CARDENES H, CAJIGAL C, DE LA TORRE A, MAGALLON R ET AL. Epiescleral iridium 192 wire therapy for choroidal melanomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30: 1091-1097.
227. ESCALADA C, CUTANDA f, PIFARRÉ X, VALCARCEL F, VALVERDE S, PAREDES MC. Dosis en manos de profesionales que realizan implantes oculares de iridio con fines terapéuticos. *Radioprotección* 1996; nº extraordinario.
228. VALVERDE S, ENCINAS JL. Tratamiento de los melanomas uveales posteriores con Hilos de Iridio. In: Capeans C .Actualización en tumores intraoculares; Tecnimedia Editorial SL. Madrid; 1999: 111-115.
229. AUGSBURGER JJ, CORREA Z, FREIRA J, BRADY LW. Long term survival in choroidal melanoma and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology* 98; 105; 1670 – 1678.
230. FINGER P, BERSON A, SZECHTER A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 606 – 613.
231. FINGER PT, LU D, BUFFA A ET AL. Palladium-103 versus iodine-125 for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 849-54.
232. FINGER PT, ROMERO JM, ROSEN RB ET AL. Three-dimensional ultrasonography of choroidal melanoma: localization of radioactive eye plaques. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 305-312.

233. CRUESS AF, AUGSBURGER JJ, SHIELDS JA, BRADY IW, MARKOC AM, DAY JJ. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 91: 1716-1719, 1984.
234. CAPEANS C. Melanomas de coroides tratamiento mediante placas de Cobalto-60. Experiencia personal. Melanomas de coroides. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid 1993. 174-176.
235. CRUESS AF, AUSBURGER JJ, SHIELDS JA ET AL. Regression of posterior uveal melanomas following Cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology*. 1984; 91: 1716 – 1719.
236. LING GC, CHEN GT, BOOTHBY JW ET AL. Computer assisted treatment planning for 125 I ophthalmic plaque radiotherapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 405-410.
237. QUIVEY J, AUGSBURGER J, SNELLING L, BRADY L. 125-plaque therapy for uveal melanoma: analysis of the impact of time and dose factors on local control.
238. CAMINAL JM, QUINTAN M, PERA J, CINOS C, GUEDEA F. Resultados de la radioterapia con placas de yodo-125 en el tratamiento del melanoma de úvea. *Archivos de la sociedad española de oftalmología* 2002; enero.
239. ROTMAN M, LONG RS, PACKER S, MOROSON H, GALIN MA, CHAN B. Radiation therapy of choroidal melanoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 97: 431-435, 1977.
240. ROBERTSON DM, EARLE J, ANDERSON JA. Preliminary observations regarding the use of iodine-125 in the management of choroidal melanoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983; 103: 155-160.
241. BROWN GC, SHIELDS JA, SANDBORN G, AUGSBURGER JJ, SEVINO PJ, SCHATZ NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 89: 1494-1501, 1982.
242. CRAWFORD JB, CHAR DH. Histopathology of uveal melanomas treated with charged particle radiation. *Ophthalmology* 1987; 94: 639-643.

243. KAISERMAN I, ANTEBY I, CHOWERS I, BLUMENTHAL E, KLIERS I, PE'ER J. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after ruthenium 106 brachytherapy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1137- 1141.
244. ROBERTSON DM, EARLE J, ANERSON JA. Preliminary observations regarding the use of iodine-125 in the management of choroidal melanoma. *Trans Ophthalmic Soc UK* 1983; 103: 155-160.
245. LING CC, CHEN GT, BOOTHBY JW ET AL. Computer assisted treatment planning for 125-I ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 405-410.
246. CHAR DH, QUIVEY JM, CASTRO J ET AL. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma: a prospective randomized dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993; 100: 1547-1554.
247. BROWN GC, SHIELDS JA, SANDBORN G, AUGSBURGER JJ, SEVINO PJ, SCHATZ NJ. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 89: 1489-1493, 1982.
248. GRANGE JD, JOSHI G, GERARD JP, JEAN-LOUIS BIEVELEZ B, SENTENAC I, AYZAC L. Bilan de dix années d'expérience de la bêta-curiothérapie de contact par applicateur de ruthenium 106, pour mélanome de l'uvée: revue de 207 cas et hommage à P.K. Lommatzsch. *Ophthalmologie* 1995, 9: 317-323.
249. LOMMATZSCH PK, WERSCHNICK C, SCHUSTER E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior, uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000, 238: 127-137.
250. BORNFIELD N, LOMMATZSCH PK, HIRCHE, FOERSTER MH, WESSING A, LOMMATZSCH R, GROTE A. Metastasis after brachytherapy of uveal melanomas with Ru-106/ Rh-106 plaques. In Bornfeld N, Gragoudas ES, Höpping W, Lommatzsch PK, Wessing A, Zografos I. *Tumors of the eye: proceeding of the International Symposium on Tumors of the Eye, Essen. Kugler, Amsterdam, 1991: 419-423.*

251. ZOGRAFOS L. Brachytherapie. Tumeurs intraoculaires. Masson Paris 2002; 42-47.
252. CHAR DH, KROLL S , MILLER T QUIVEY JM, CASTRO JR. Irradiated uveal melanomas: cytopathologic correlation with prognosis. Am J Ophthalmol 1996, 122 : 509-513.
253. RYAN SJ, KINCAID MC, GREEN RW. Pathology of choroidal melanoma. Retina. Second edition. Volume one. Pag 753 – 760. Mosby - Year book, 1994. Inc. St Louis, Missouri.
254. CHAR DH, STONE RD, IRVINE AR ET AL. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 1980; 89: 223-230.
255. ZIMMERMAN LE, MCLEAN IW , FOSTER WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? Brit. J . Ophthalmol. 1978; 62: 420-425.
256. RYAN SJ, ROBERTSON DM, EARLE JD, KLINE RW. Brachithery for choroidal melanoma. Retina. Second edition. Volume one. Pag 772 – 784. Mosby - Year book, Inc. St Louis, Missouri.
257. FERRY AP. Lesions mistaken for malignant melanomas of the posterior uvea. A clinicopathologic analysis of 100 cases with ophthalmoscopically visible lesions. Arch. Ophthalmol. 1964; 72: 463-469.
258. RYAN SJ, SCHACHAT AP, HAWKINS BS. Collaborative ocular melanoma Study. Retina. Second edition. Volume one. Pag 828 – 830. Mosby - Year book, Inc. St Louis, Missouri.
259. SATO T, BABAZONO A, SHIELDS JA, SHIELDS CL, DE POTTER P, MASTRANGELO MJ. Time to systematic metastasis in patients with posterior uveal melanoma. Cancer Invest. 1997; 15: 98 – 105.
260. RAIVIO I. Uveal melanoma in Finland: an epidemiological, clinical, histological and prognostic study. Acta Ophthalmol. Scand Suppl. 1977; 133: 1-64.

261. SEDDON JM, ALBERT DM, LAVIN PT, ROBINSON N. A prognostic factor study of disease free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. Arch. Ophthalmol. 1983; 101: 1894-1899.
262. ZOGRAFOS L. Brachytherapie. Tumeurs intraoculaires. Masson Paris 2002; 42-47.
263. SOBANSKI J, ZEIDLER L. Decreased mortality of patients with intraocular malignant melanoma after enucleation of the eyeball followed by orbit x-ray irradiation. Polish. Med J. 1972; 11: 1512-1516.
264. DIENER-WEST M, HAWKINS BS, MARKOWITZ JA, SCHACHAT AP. A Review of mortality from choroidal melanoma. A meta-analysis of 5 year mortality rates following enucleation: 1966-1988. Arch. Ophthalmol. 1992; 110: 245-250.
265. JENSEN OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952. A clinical, histopathological and prognostic study. Acta ophthalmol 1963, suppl. 75.
266. GUO L, WU Z, ZHANG S, CHEN J, AI S, ZHENG H. Research on the relationship between pathological features of the uveal melanoma and prognosis. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2002 Dec; 31 (6); 518-521.
267. RAIVIO I. Uveal melanoma in Finland: an epidemiological, clinical, histological and prognostic study. Acta Ophthalmol. Scand Suppl. 1977; 133: 1-64.
268. SOBANSKI J, ZEIDLER L. Uber die therapie des intraokularen melanoma malignum. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1965; 146: 70 – 75.
269. CAPEANS ET AL. Evolución de los melanomas de coroides. Pronóstico. Melanomas de la úvea. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. 1993. Pág 92-96.
270. SHIELDS CL, SHIELDS JA, KARLSSON U, MENDUKE AM, BRADY LW. Enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Histopathological findings. Ophthalmology 1990; 97: 1665-1670.

271. ABRAMSON DH, SERVODIDIO CA, MCCORMICK B, FASS D, ZANG E. Changes in height of choroidal melanomas after plaque therapy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 359-362.
272. FONTANESI J, MEYER D, XU S, TAI DL. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 619-623.
273. NAG S, QUIVEY JM, EARLE JD, FOLLOWILL D, FONTANES, FINGER PT. The American Brachitherapy Society recommendations for brachitherapy of uvea melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Jun 1 ; 56 (2): 544-555.
274. JAMPOL LM, MOY CS, MURRAY TG, REYNOLDS SM, ALBERT DM, SCHACHAT AP, DIDDIE KR, ENGSTROM RE Jr, FINGER PT, HOVLAND KR, JOFFE L, OLSEN KR, WELLS CG. The COMS randomized trial of iodine 125 brachitherapy for choroidal melanoma: IV. The treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachitherapy. COMS report No. 19 *Ophthalmol* 2002 Dec; 109 (12) : 2197-2206.
275. STRASSTNSA BR. Golden Jubilee Lecture. Randomised clinical of choroidal melanoma treatment. *Indian J Ophthalmol* 2003 Mar; 51 (1): 17-23.
276. JAMPOL LM, MOY CS, MURRAY TG, REYNOLDS SM, ALBERT DM, SCHACHAT AP, DIDDIE KR, ENGSTROM RE Jr, FINGER PT, HOVLAND KR, JOFFE L, OLSEN KR, WELLS CG. The COMS randomized trial of iodine 125 brachitherapy for choroidal melanoma: IV. The treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachitherapy. COMS report No. 19 *Ophthalmol* 2002 Dec; 109 (12) : 2197-2206.
277. LAUBE T, FLÜHS D, KESSLER C, BORNFIELD N. Determination of surgeon's absorbed dose in Iodine 125 and Ruthenium 106 Ophthalmic plaque surgery. *Ophthalmol* 2000; 107: 366 – 369.
278. REIMER J, ESSER J, FLEISS A, HESSEL A, ANASTASSIOU, KRAUSZ M, BORNFIELD N, FRANKE GH. Quality of life in patients with malignant choroidal melanoma after radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 Apr; 23.

279. BROVKINA AF, VAL'SKII VV, ZARUBEI GD. Metastatic involvement of liver in patients with uveal melanoma. *Vestn Oftalmol* 1998 Jan-Feb; 114 (1): 21-23.
280. PACKER S, STOLLER S, LESSER ML, MANDEL FS, FINGER PT. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 767-774.
281. AUGSBURGER JJ, LAURITZEN K, GAMEL JW ET AL. Matched group study of preenucleation radiotherapy versus enucleation alone for primary malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Am J Clin Oncol*. 1990; 13: 382-7.
282. CHAR DH, CASTRO JR, KROLL SM, IRVINE AR, QUIVEY JM, STONE RD. Five-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 209-214.
283. CHAR DH, QUIVEY JM, CASTRO JR, KROLL S, PHILLIPS T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993, 100: 1547-1554.
284. GAMEL JW, MCCURDY JB, MCLEAN IW. A comparison of prognostic covarities for uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33: 1919-22.
285. SHIELDS CL, SHIELDS JA, KARLSSON U, MARKOE AM, BRADY LW. Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. *Ophthalmology* 1989; 96: 919-924.
286. SINGH AD, TOPHAM A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973 – 1997. *Ophthalmology* 2003; 110: 962 – 965.
287. NAG S, QUIVEY JM, EARLE JD, FOLLOWILL D, FONTANES, FINGER PT. The American Brachitherapy Society recommendations for brachitherapy of uvea melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Jun 1 ; 56 (2): 544-555.

288. SEREGARD S, LANDAU I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2001, 79: 19 – 22.
289. SHIELDS JA. Management of posterior uveal melanoma: past, present, future. *Retina* Apr; 22 (2): 139 – 42.
290. JOURNÉE-DE KORVER HG, OOSTERHUIS JA, KAKABEEKE-KEMME ,DE WOLFF-ROUENDAAL D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992, 82: 185-191.
291. ROBERTSON DM, BUETTNER H, BENNET SR. Transpupillary thermotherapy as a primary treatment for small choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1999, 117: 1512- 1519.
292. SHIELDS CL, SHIELDS JA, PÉREZ N, SINGH AD, CATER J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases. *Ophthalmology* 2002;109;2: 225-234.
293. ZOGRAFOS L. Tumeurs intraoculaires. Traitment conservateur des mélanomes. Société Française d' Ophthalmologie et Masson, Paris, 2002. Pag 247-248.
294. FINGER PT, BERSON A, NG T, SZECHTER A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 dec 1; 54 (5): 1438-1445.
295. FINGER P, BERSON A, SZSCHTER A. Palladium 103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmol* 1999; 106: 606-613.
296. FINGER PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 2000 sep; 84 (9): 1068-70.
297. GRAGOUDAS ES, LANE AM, MUNZENRIDER J, EGAN K. Long term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 43-8; 48-9.

298. LI W, GRAGOUDAS ES, EGAN KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 2003 Jan; 121 (1): 68 – 72.
299. EGAN K, GRAGOUDAS ES, SEDDON JM ET AL. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology. 1989; 96: 1377-83.
300. CHAR DH, QUIVEY JM, CASTREO J ET AL. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma: a prospective randomized dynamically balanced trial. Ophthalmology 1993; 100: 1547-1554.
301. LINDSTADT D, CASTRO JR, CHAR D, DECKER M AHN D, PETTI P ET AL. Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 613-618.
302. CHAR DH, QUIVEY JM, CASTRO JR, KROLL S, PHILLIPS T. Uveal melanoma radiation. 125 I brachytherapy versus helium ion irradiation. Ophthalmology 1989; 96; 1708-1715.
303. GOODMAN ES, CHAR DH, CRAWFORD JB, STONE RD, CASTRO JR. Uveal melanoma necrosis after helium ion therapy. Am J Ophthalmol 1986; 101: 643-645.
304. CAPEANS C. Melanomas de úvea. Comunicación solicitada. LXIX Congreso de la SEO. Santiago de Compostela. 1993. Pág 130-132.
305. GARCÍA-ARUMÍ J, SARAROLS L. Cirugía vitreoretiniana en los tumores intraoculares. In: Corcóstegui. Cirugía vitreoretiniana. Indicaciones y técnicas. Tecnimedia editorial; 1999; 330-340.
306. BECHRAKIS N, BORNFIELD N, ZÖLLER I, FOERSTER M. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. Ophthalmol 2002; 109: 1855 – 1861.
307. CAPEANS C. Actualización en tumores intraoculares. Melanoma de coroides. Introducción al diagnóstico y tratamiento. Mesa redonda 75

Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología Torremolinos 1999.
Pág 81-83.

308. KAISERMAN I, ANTEBY I, CHOWERS I, BLUMENTHAL E, KLIERS I, PE'ER J. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after ruthenium 106 brachytherapy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1137- 1141.
309. COMS. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of I – 125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. *Ophthalmol* 2001; 108: 348 – 366.
310. SINGH A, TOPHAM A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973 – 1997. *Ophthalmol* 2003; 110: 956 – 961.
311. WILSON M, HUNGERFORD J. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmol* 1999; 106 : 1579 – 1587.
312. ABRAMSON DH, SERVODIDIO CA, McCORMICK B ,FASS D, ZANG E. Changes in height of coroidal melanomas after plaque therapy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 359 – 362.
313. FONTANESI J, MEYER D, XU S, TAI DL. Treatment of choroidal melanoma with I - 125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 619 – 623.
314. PACKER S, STOLLER S, LESSER ML, MANDEL FS, FINGER PT. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmol* 1992; 99: 767 – 774.
315. QUIVEY JM, CHAR DH, PHILIPS TL ET AL. High intensity 125-Iodine plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 26; 613 – 618.
316. QUIVEY JM, AUGSBURGER J, SNELLING L, BRADY LW. 125-Iodine plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of the time and dose factors on local control. *Cancer* 1996; 77: 2356 – 62.

317. LOMMATZSCH PK. Results after beta irradiation (^{106}Ru / ^{106}Rh) of choroidal melanoma: 20 years experience. Br J Ophthalmol 1986; 70 : 744 – 851.
318. SIEGEL AR, KREMER I, BEN-SIRA, WEISS J. Radiation retinopathy treated with the krypton red laser. Ann Ophthalmol 1989; 21: 272 – 276.
319. GRAGOUDAS ES, WENJUN L, LANE AM, MUNZENRIDER J, EGAN K M. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. Ophthalmol 1999; 106: 1571 – 1578.
320. McMILLAN DE. Development of vascular complications in diabetes. Vasc Med 1997; 2: 132 – 142.
321. SUMMANEM P, IMMONEM I, KIVELA T ET AL. Radiation related complicated after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. Br J Ophthalmol 1996; 80: 732 - 9.
322. PACKER S. Iodine – 125 radiation of posterior uveal melanoma. Ophthalmology 1987; 94 : 1621 – 6.
323. FOERSTER MH, BORNFIELD N, SCHULZ U ET AL. Complications of local beta radiation of uveal melanomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986; 224: 336 – 40.
324. CHAR DH, CASTRO JR, QUIVEY JM ET AL. Uveal melanoma radiation I 125 brachitherapy versus helium ion irradiation. Ophthalmology 1989; 96: 1708 – 15.
325. CHAR DH, QUIVEY JM, CASTRO JR ET AL. Helium ions versus iodine 125 brachitherapy in the management of uveal melanoma. A prospective , randomized, dynamically balanced trial. Ophthalmology 1993; 100: 1547 – 54.
326. CAMINAL JM, QUINTANA M, PERA J, CINOS C, GUEDEA F. Resultados de la radioterapia con placas de yodo – 125 en el tratamiento del melanoma de úvea. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2002; 01 ene 02.

327. SHIELDS CL, SHIELDS JA, KARLSSON ET AL. Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. Ophthalmology 1989; 96: 919 – 24.
328. JAMPOL LM, MOY CS, MURRAY TG, REYNOLDS SM ET AL. The COMS randomized trial of Iodine 125 brachitherapy for choroidal melanoma IV local treatment failure and enucleation in the first five years after brachitherapy. COMS Report No. 19. Ophthalmology 2002; 109: 2197 – 2206.
329. ALBERT DM, NIFFENEGER AS, WILSON JKW. Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recomendations. Surv Ophthalmol 1992; 36: 428-438.
330. RANKIN SJA, JOHNSTON PB. Metastatic disease from untreated choroidal and ciliary body melanomas. Int Ophthalmol. 1991; 15: 75-8.
331. ASTRAHAN MA, LUXTON G, JOZSEF G, LIGGET PE, PETROVICH Z. Optimization of 125I ophthalmic plaque brachytherapy. Med Phys 1990; 17: 1053 – 1057.
332. SEFTOR EA, MELTZER PS, KIRSCHMAN DA. Molecular determinants of uveal melanoma invasion and metastasis. Clin Exp Metastasis 2002; 19 (3): 233-46.
333. SHIELDS CL, NASERIPOUR M, CATER J, SHIELDS JA, DEMIRCI H, YOUSSEF A, FREIRE J. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 mm thick) in 354 consecutive patients. Ophthalmology 2002; 109: 1838 – 1849.
334. GAMEL JW, MCCURDY JB, MCLEAN IW. A comparison of prognostic covarities for uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992; 33: 1919-22.