

Braquiterapia episcleral no tratamento do melanoma da úvea – A nossa experiência

Cristina Fonseca^{1,3}, João Casalta-Lopes^{2,3}, Tânia Teixeira², Ana Cavaco², Paulo César Simões², Maria da Luz Cachulo^{1,3}, Júlia Veríssimo¹, Margarida Borrego²; Rui Proença^{1,3}

¹Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

RESUMO

Introdução: O objectivo deste trabalho é avaliar a resposta à terapêutica de doentes com o diagnóstico de melanoma da úvea (MU) submetidos a Braquiterapia Episcleral (BTE), desde o início do programa de tratamento no CHUC em Novembro.

Material e Métodos: Série prospectiva de doentes tratados entre Novembro de 2013 e Julho de 2015 e com pelo menos 2 meses de *follow-up*. A avaliação pré e pós-tratamento foi realizada com recurso a ecografia ocular. Foram avaliadas complicações agudas e tardias da terapêutica. O tempo decorrido até aparecimento de complicações foi estimado pelo método de *Kaplan-Meier*.

Resultados: Foram submetidos a BTE 22 olhos de 22 doentes, com mediana de idade de 62 anos. O diâmetro e espessura iniciais medianos foram, respectivamente, 11,87 mm (5,92-16,57 mm) e 6,10 mm (2,60-12,67 mm). Nenhum doente apresentava metastização à distância à data do diagnóstico. O tratamento teve uma duração mediana de 118,1 horas. Verificou-se diminuição significativa da espessura (1,13 mm, $p=0,001$) e do diâmetro (2,47 mm, $p=0,001$). Não ocorreu metastização nem necessidade de enucleação em nenhum dos doentes. A acuidade visual (AV) diminuiu de forma significativa após tratamento ($p=0,001$). Trinta e seis por cento dos doentes desenvolveram retinopatia da radiação (RR), com um intervalo de tempo mediano de 13 meses desde o tratamento.

Conclusões: A BTE permite preservação dos olhos e não apresenta complicações agudas significativas. Apesar do curto seguimento, verificamos uma redução significativa das dimensões do tumor. A taxa de complicações tardias, nomeadamente RR é sobreponível à da literatura.

Palavras chave

Melanoma da úvea; Braquiterapia episcleral; Enucleação; Retinopatia da radiação; Anti-angiogénicos.

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study is to evaluate the therapeutical response to episcleral brachytherapy (EBT) in patients diagnosed with uveal melanoma (UM), from the beginning of the treatment program in CHUC, since November 2013.

Materials and Methods: Prospective case series from patients treated between November 2013 and July 2015, with at least 2 months of follow-up. The pre and post treatment evaluation was conducted using ocular ultrasound. Acute and late complications after EBT were evaluated. The

elapsed time after treatment until the onset of complications was estimated by the Kaplan-Meier method.

Results: Twenty-two eyes from 22 patients underwent EBT, with a median age of 62 years. The initial median diameter and thickness were, respectively, 11.87 mm (5.92 to 16.57 mm) and 6.10 mm (2.60 to 12.67 mm). No patient presented distant metastasis at diagnosis. The treatment had a median duration of 118.1 h. A significant decrease in thickness (1.13 mm, $p = 0.001$) and diameter (2.47 mm, $p = 0.001$) was observed. There was no need for enucleation nor development of distant metastasis in any patients. The visual acuity (VA) decreased significantly after treatment ($p = 0.001$). Thirty-six percent of patients developed retinopathy of radiation (RR), with a median period of 13 months since treatment.

Conclusions: EBT allows globe preservation and does not show any significant acute complications. Despite the short follow-up, we found a significant reduction in tumour dimensions. The rate of late complications, including RR, is according to literature.

Key-words

Uveal melanoma; Episcleral brachytherapy; Enucleation; Radiation retinopathy; Antiangiogenic agents

INTRODUÇÃO

O melanoma da úvea (MU) é o tumor intra-ocular maligno mais frequente em adultos, com uma incidência ajustada à idade de 5,1/ 1 000 000 nos EUA, entre 1973 e 2008¹. Estes incluem melanomas da íris, corpo ciliar e coroideia, sendo estes dois últimos considerados de forma conjunta como “melanomas posteriores”². Os melanomas da úvea perfazem cerca de 5 a 12% de todos os melanomas, e mais de 90% são melanomas do corpo ciliar e coroideia³.

A enucleação foi o tratamento de escolha até meados do século XX. A partir dos anos 70, avivou-se a controvérsia relativamente ao seu papel, após a divulgação da “hipótese de Zimmerman”, dando espaço à exploração de outras alternativas para o tratamento do MU². A braquiterapia com placa episcleral (BTE) iniciou-se em Inglaterra, na década de 1940, com utilização do isótopo radioactivo cobalto-60². Modificações subsequentes introduziram novos isótopos até à utilização actual do ruténio-160 (¹⁶⁰Ru) e do iodo-125 (¹²⁵I)². A constituição do grupo americano COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*), que levou a cabo dois ensaios multicêntricos randomizados controlados no tratamento do MU, tornou a BTE no método de tratamento conservador mais utilizado, permitindo taxas de preservação do globo superiores a 95%². No ensaio para melanomas de médias dimensões (entre 2,5 e 10 mm de espessura e menos de 16 mm de diâmetro), os resultados demonstraram não haver diferenças na sobrevivência a 5 e 12 anos entre doentes submetidos a enucleação ou a BTE^{4,5}. Relativamente ao ensaio para melanomas de grandes dimensões (mais de 10 mm de espessura e/ou mais de 16 mm de diâmetro), as taxas

de mortalidade relacionadas com o melanoma não foram significativamente diferentes entre doentes submetidos a enucleação primária, ou que realizaram BTE previamente à enucleação⁶. Apesar destes primeiros ensaios do grupo COMS terem excluído melanomas com localização justapapilar (melanomas epipapilares e circumpapilares), melanomas da íris e corpo ciliar ou casos com extensão extra-ocular, estudos subsequentes demonstraram eficácia da BTE no controlo local destes tumores⁷⁻⁹.

Actualmente, a BTE permite a irradiação local com altas doses e efeitos secundários reduzidos sobre as estruturas extra-oculares adjacentes, apresentando uma taxa média de controlo local aos 5 anos de 89,5%¹⁰. Os resultados visuais são variáveis, dependendo do tamanho e localização do tumor, e 34% dos doentes apresentam melhor acuidade visual corrigida (MAVC) média inferior a 20/200 aos 5 anos pós-BTE².

A partir de Novembro de 2013, fruto de uma colaboração multidisciplinar entre os Serviços de Radioterapia e de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), iniciou-se um programa de tratamento conservador do MU com BTE.

O presente estudo pretende analisar a resposta terapêutica obtida em doentes submetidos a BTE, no nosso centro, e descrever as principais complicações decorrentes até à data.

MATERIAL E MÉTODOS

Série prospectiva de casos que incluiu 22 olhos de 22 doentes que iniciaram tratamento com BTE por MU entre

Novembro de 2013 e Julho de 2015, no CHUC. Foi construída uma base de dados prospectiva de forma a registar consecutivamente a MAVC., as dimensões do tumor e o desenvolvimento de complicações decorrentes da BTE, durante o seguimento dos doentes. As características demográficas pré-tratamento e relacionadas com o tratamento instituído foram igualmente registadas na avaliação inicial. Foram incluídos apenas os doentes que completaram pelo menos 2 meses de seguimento após o tratamento.

Todos os doentes foram submetidos, a avaliação oftalmológica inicial e subsequente, com realização de fundoscopia, retinografia (VisucamLite® Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemanha), tomografia de coerência óptica (OCT) macular (Spectralis HRA+OCT® Heidelberg Engineering, Alemanha), estudo ultrassónico das dimensões da lesão – espessura do tumor e diâmetro da base (Ultra Scan Imaging System™, ecografia de modo A e B e aparelho de biomicroscopia de ultrassons UBM Plus-P40™, Paradigm Medical Industries, Inc.) e, em alguns casos, ressonância magnética (RM) para melhor localização e obtenção das dimensões. A avaliação sistémica incluiu realização de hemograma completo, função renal e hepática, radiografia do tórax, ecografia ou RM hepática para estadiamento pré-tratamento, tendo todos os doentes realizado tomografia computadorizada das órbitas.

De acordo com o sistema de classificação COMS¹¹ e com as *guidelines* da Sociedade Americana de Braquiterapia¹⁰ foram selecionados para tratamento com BTE doentes com pequenos melanomas com crescimento documentado, melanomas médios e alguns casos com grandes melanomas (na presença de placas com tamanho adequado para circunscrever todo o tumor com margens adequadas e em olhos com potencial razoável para conservação de alguma visão). Nenhum doente apresentava patologia ocular ou outra co-morbilidade que aumentasse a taxa de complicações expectável. O estadiamento adoptado foi baseado no sistema de estadiamento do MU da 7ª Edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* de 2013¹².

Planeamento e preparação do implante: Para realização de reconstrução tridimensional do globo ocular e do tumor (comprimento, largura e espessura), bem como das relações topográficas com as estruturas em risco, foram considerados os dados da observação oftalmológica e os exames complementares de diagnóstico. O planeamento computadorizado foi realizado com recurso ao *Software Plaque Simulator*®, versão 5.3.9 (Eye Physics LLL, EUA), considerando a prescrição de dose de 85 Gy ao ápex tumoral. Deste modo, foi escolhida a dimensão da placa, a actividade, número e distribuição das fontes seladas de ¹²⁵I a utilizar, bem como o tempo de tratamento e a posição da placa relativamente a

estruturas oculares adjacentes, com o objetivo de cobrir toda a superfície do tumor e margem com isodose de 85 Gy. O tempo de tratamento foi optimizado por forma a variar entre 72h e 168h e ser possível colocar e retirar o implante em horário útil de bloco operatório. Foi ainda avaliada a necessidade de desinserção temporária dos músculos rectos, de acordo com a posição relativa da placa aos mesmos. Foram registadas, para cada doente, a dose e respectiva taxa de dose à esclera, cristalino, disco óptico e mácula.

Nos tratamentos dos doentes foram utilizadas placas COMS (IBT BEBIG, Inc) ou ROPESn (placa com entalhe; Radiation Oncology Physics and Engineering Services Ltd, Australia), tendo sido preparada a placa com sementes de ¹²⁵I (IBT BEBIG I25.S16 de classes A04 a A14) previamente à aplicação do implante, em condições de assepsia e com todos os procedimentos de radioprotecção necessários.

Procedimento operatório: Todos doentes foram submetidos a cirurgia sob anestesia geral. Foi realizada uma peritomia límbica com dissecação da cápsula de Ténon, de forma a expor a esclera na região da base do tumor. Se a lesão se encontrava numa área junto à inserção de um dos músculos rectos, estes foram temporariamente desinseridos. Foi realizada transiluminação pupilar para localização e marcação da base tumoral. Fios não absorvíveis foram passados na espessura parcial da esclera, tendo sido utilizado um anel de simulação com as mesmas dimensões da placa a colocar para marcação das posições, minimizando o tempo de exposição do oftalmologista à placa radioactiva. A placa foi posteriormente posicionada de forma definitiva e a conjuntiva encerrada. Após o procedimento cirúrgico foram realizadas medidas de dose em pontos de referência para controlo dosimétrico, sem e com utilização de óculos de vidro plumbífero pelo doente. No pós-operatório os doentes permaneceram internados no Serviço de Oftalmologia num quarto isolado e especialmente concebido para receber os doentes sob BTE, cumprindo as normas de radioprotecção necessárias. No primeiro dia pós-operatório, a localização da placa relativamente ao tumor foi confirmada por ecografia. No final do tratamento planeado, a placa foi retirada, sob anestesia geral e, quando aplicável, reinseridos os músculos desinseridos previamente.

Seguimento pós-tratamento: Todos doentes foram observados na consulta multidisciplinar de Tumores Oculares semanalmente no primeiro mês, de 3 em 3 meses no primeiro ano pós-tratamento e de 6 em 6 meses nos anos seguintes. A avaliação sistémica incluiu hemograma completo, função renal e hepática, radiografia do tórax, ecografia ou RM hepática, a cada 3 meses após o tratamento. Em cada consulta foi realizado exame oftalmológico completo e retinografia para avaliação tumoral e de toxicidade aguda ou crónica.

Análise estatística: Na análise descritiva as variáveis binárias foram apresentadas sob a forma de frequências absolutas e relativas e variáveis contínuas sob a forma de medidas de tendência central e medidas de dispersão. Na análise inferencial, a normalidade da distribuição de variáveis contínuas foi avaliada através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. O teste de *Wilcoxon* (*Wilcoxon signed-rank test*) foi utilizado para calcular associação entre variáveis contínuas emparelhadas. O tempo decorrido até aparecimento de complicações foi estimado pelo método de Kaplan-Meier. Todos os cálculos foram realizados utilizando o software estatístico IBM® SPSS® Statistics, versão 21.0 (International Business Machines Corp., Armonk, New York, EUA), considerando-se um erro tipo I (α) de 0,05.

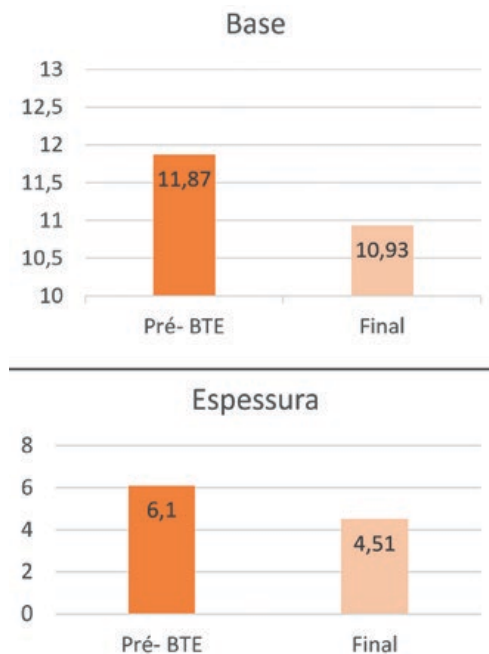
RESULTADOS

Entre Novembro de 2013 e Julho de 2015, foram tratados 27 doentes com BTE, mas apenas 22 cumpriram pelo menos 2 meses de seguimento pós-tratamento. A idade mediana foi de 62 anos (33-83), com predomínio do sexo feminino (59,1%). Em quinze doentes (68,2%) o olho direito foi o afectado e em 7 foi o olho esquerdo o envolvido (31,8%). Relativamente às dimensões tumorais, o diâmetro mediano inicial foi de 11,87 mm (5,92-16,57 mm) e a espessura mediana inicial de 6,10 mm (2,60-12,67 mm), determinadas por ecografia, com utilização de RM para um doente. O tumor era peripapilar ou macular em 9 doentes (40,9%).

No que diz respeito ao estadiamento pré-tratamento, metade dos doentes foram classificados como pertencendo ao estadio IIA e 45,5% dos doentes no estadio IIB. Apenas um doente foi classificado no estadio IA. Nenhum doente apresentava metastização à distância na avaliação antes do tratamento. Até ao final do seguimento nenhum doente foi submetido a enucleação. As placas tipo COMS utilizadas variaram em tamanho entre 12 e 18, sendo mais frequentemente utilizadas as placas ROPES15n (31,8% dos doentes).

O tratamento teve uma duração mediana de 118,1 h, tendo sido prescrita uma dose mediana de 86,45 Gy. As doses de irradiação das diferentes estruturas oculares são apresentadas no Quadro I.

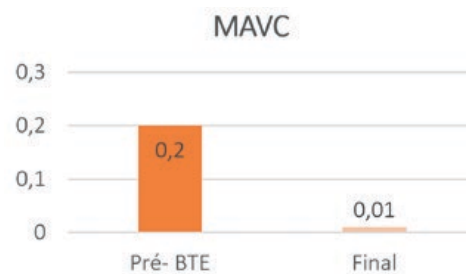
O seguimento mediano foi de 12 meses (2 a 19 meses), tendo-se verificado uma diminuição significativa da espessura (diferença mediana=1,13 mm; $p=0,001$) e do diâmetro (diferença mediana=2,47 mm; $p=0,001$) (Gráficos 1 e 2). Nenhum doente registou aumento das dimensões tumorais. Não houve diferenças na diminuição da espessura ou do diâmetro quando separados os doentes por dimensão inicial do tumor (médio ou grande). Foi observada uma correlação



Graf. 1 e 2 | Tamanho mediano da base e espessura mediana pré e pós tratamento.

positiva entre a taxa de dose administrada ao tumor e a diminuição do diâmetro tumoral ($p=0,464$; $p=0,034$).

A melhor acuidade visual corrigida (MAVC) diminuiu de forma significativa relativamente à AV pré-tratamento (mediana=0,2; $p=0,001$) (Gráfico 3). Vinte e sete por cento dos doentes perderam mais de 3 linhas de *Snellen* e 81,8% doentes apresentavam uma MAVC $\leq 20/200$ após tratamento.



Graf. 3 | Acuidade visual mediana pré e pós tratamento.

Trinta e seis por cento dos doentes desenvolveram retinopatia da radiação (RR), com um intervalo de tempo mediano de 13 meses a partir do final do tratamento. A maioria destes doentes apresentou lesões de isquémia retiniana, com aparecimento de manchas algodonsas, microaneurismas e exsudação lipoproteica (Figura 1).

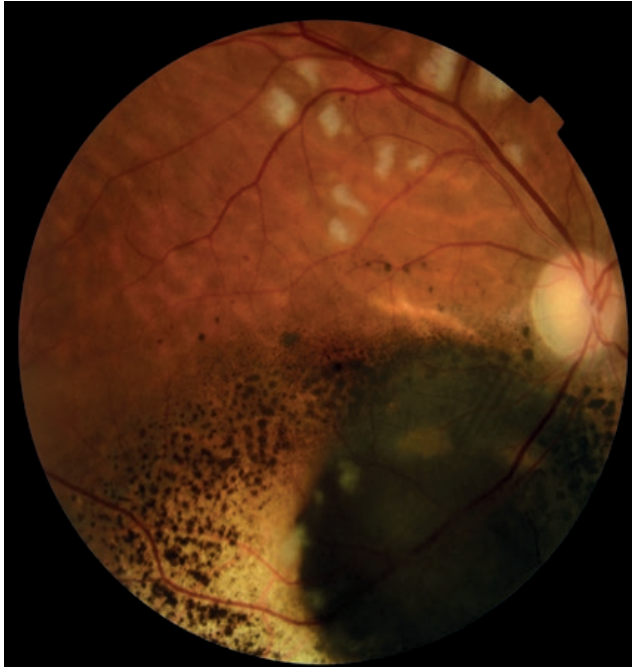


Fig. 1 | Lesões de retinopatia da radiação com presença de manchas algodonosas e involução tumoral após BTE.

A RR foi mais frequente nos doentes com tumores peripapilares/maculares do que nos doentes com tumores periféricos (66,7% vs. 15,4%; $p=0,026$; $OR=11,0$).

Um doente desenvolveu neuropatia óptica da radiação, juntamente com as lesões de RR, que se traduziu por edema do disco, hemorragias retinianas, descolamento neurosensorial e manchas algodonosas. Os doentes com RR foram submetidos a angiografia fluoresceínica para documentação dos achados e, subsequentemente, submetidos a injeção intravítrea de anti-angiogénico (Bevacizumab).

DISCUSSÃO

A enucleação como tratamento standard do MU foi questionada nos meados do século XX, dando lugar à preferência por outras alternativas terapêuticas com preservação do globo ocular. A BTE foi inicialmente realizada por Moore em 1930, com implantação de radão intratumoral¹³. A utilização actual de placas radioactivas com fontes seladas de ¹²⁵I baseia-se na emissão de radiação gama, a qual tem alta penetração tecidual e capacidade de tratar tumores com espessuras superiores a 6 mm¹³. O grupo COMS demonstrou, pela realização dos conhecidos ensaios randomizados, não existirem diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global (43% vs. 41%) e nas taxas de mortalidade (17% vs. 21%) aos 12 anos, entre os grupos

submetidos a BTE e a enucleação⁴. Além disso, as taxas de controlo local da doença com BTE são elevadas, permitindo à BTE com placas de ¹²⁵I tornar-se a abordagem *standard* no tratamento do MU².

A hadronterapia (radioterapia com feixe de prótons) é uma alternativa à BTE, mas está disponível em poucos centros mundiais. Esta modalidade terapêutica necessita de uma porta de entrada no olho, com conseqüente dano colateral dependente de dose às estruturas anteriores, embora exista uma preservação relativa das estruturas adjacentes posteriores e laterais ao feixe incidente¹⁰. Devido a esta irradiação das estruturas anteriores, a hadronterapia está mais relacionada com complicações do segmento anterior e enucleações subsequentes que a BTE¹⁰. As *guidelines* da Sociedade Americana de Braquiterapia defendem a utilização de radioterapia com feixe de prótons como abordagem preservadora do globo, quando um determinado tumor não cumpre as indicações para BTE (tumores muito grandes ou com envolvimento do NO)¹⁰.

A regressão tumoral após BTE ocorre de forma progressiva ao longo de vários meses, com uma latência média de 12 meses para detecção da redução das dimensões¹⁴. Fontanesi J. *et al* reportam uma série de 144 doentes tratados com BTE (placas de ¹²⁵I), com seguimento mediano de 46 meses, na qual 104 casos apresentaram redução das dimensões tumorais, com uma redução média do volume tumoral de 60% no primeiro ano¹⁵. Petrovich *et al*, na sua série de 85 doentes, demonstraram que a principal resposta ao tratamento consistia na redução da espessura da lesão, a qual ocorreu em 82% dos doentes (seguimento médio de 37 meses)¹⁶. Uma pequena série australiana de 50 doentes, com um seguimento médio de 39,5 meses e tumores com dimensões basais inferiores às do presente trabalho (espessura média de 5,5 mm e base média de 9,5 mm), reportou regressão satisfatória dos tumores em 87,5% dos casos¹⁴. Os nossos doentes apresentaram reduções nas dimensões tumorais quer na espessura quer no diâmetro da base, diferença essa estatisticamente significativa relativamente à mediana das dimensões iniciais.

Nos ensaios COMS, para melanomas médios, foi reportada uma percentagem de 18% de doentes com perda visual superior a 6 ou mais linhas de *Snellen*, no primeiro ano^{17,18}. A MAVC mediana inicial era de 20/32, 70% dos doentes apresentavam $MAVC \geq 20/40$ e 10% $MAVC \leq 20/200$. Ao primeiro ano a MAVC mediana era de 20/40 e 17% dos doentes apresentavam $MAVC \leq 20/200$. Aos 3 anos, a MAVC mediana era de 20/125 e apenas 34% dos doentes atingiram $MAVC \geq 20/40$. Os nossos resultados demonstraram uma diminuição significativa da MAVC com 18 doentes a apresentarem $MAVC \leq 20/200$ pós-tratamento.

No mesmo relatório do grupo COMS¹⁸, as características do tumor associadas a maior percentagem de doentes com perda de 6 ou mais linhas de *Snellen* foram: maior espessura e diâmetro da base e tumores localizados mais posteriormente. Maiores doses de radiação dirigida à mácula e nervo óptico também se relacionavam com maior percentagem de doentes com perda visual significativa¹⁸.

Um dos principais efeitos adversos do tratamento com BTE foi a diminuição da MAVC associada ao desenvolvimento de complicações como a RR. A RR ocorre em 10 a 63% dos doentes submetidos a BTE¹⁹. A radiação induz uma vasculopatia progressiva, com perda das células endoteliais e pericitos vasculares, culminando em transudação lipoproteica e oclusão microvascular¹⁹. O tempo médio reportado na literatura para desenvolvimento destas complicações é de 25,6 meses¹⁹, o que contrasta com um tempo mediano mais curto obtido na nossa série. Naturalmente doses de radiação mais elevadas e tumores com maiores espessuras aumentam o risco de desenvolvimento de RR. Além disso, tumores localizados posteriormente, próximos do NO e mácula, estão relacionados com um pior prognóstico visual e cerca de 40% dos tumores da presente série apresentavam localização no pólo posterior¹⁴.

A utilização de agentes anti-angiogénicos para tratamento da RR já foi amplamente reportada²⁰. O objectivo destes agentes é a supressão da transudação, diminuindo o edema, bem como a formação de neovascularização. Um estudo recente, com seguimento a longo prazo, demonstrou que a probabilidade de manutenção da MAVC final (com variação ≤ 2 linhas em relação à visão inicial) era de 69% aos 5 anos e 38% aos 8 anos, sendo estes tratamentos bem tolerados²¹. Vários autores utilizaram agentes anti-VEGF, nomeadamente o Bevacizumab, para tratamento da RR^{19,20}. Contudo, o esquema de tratamento a administrar e a frequência é controverso²⁰. Não existem ainda estudos randomizados ou em larga escala que sustentem a utilização destes agentes.

Os nossos doentes com lesões de RR com exsudados duros e manchas algodinosas foram submetidos a tratamento com injeção IV de *Bevacizumab*, mas o seguimento disponível não é suficiente para permitir retirar conclusões sobre o controlo destes efeitos secundários.

CONCLUSÃO

A BTE é uma alternativa à enucleação dos doentes com MU e, a instituição dessa terapêutica num centro de referência português, permitiu o tratamento dos doentes nacionais sem necessitar de envio para centros no estrangeiro. A nossa

série, apesar de pequena, representa um esforço de uma equipa multidisciplinar, na tentativa de oferecer aos doentes portugueses uma nova opção terapêutica em território nacional. Os nossos dados mostram eficácia da BTE com ¹²⁵I, com preservação do globo em todos os casos e preservação visual em alguns doentes.

REFERÊNCIAS

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1881-1885
2. Shields JA, Shields CL. Management of Posterior Uveal Melanoma: Past, Present, and Future. The 2014 Charles L. Schepens Lecture. *Ophthalmology*; 2015 Feb; 122(2): 414-428
3. Garcia-Valenzuela E, Pons ME, Puklin JE, Davidson CA, Law SK, Charles S, Roy H, Jayne RP. Choroidal Melanoma. *Medscape, Drugs & Diseases*. 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1190564-overview#a2>
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Archives of Ophthalmology*; 2006 Dec; 124 (12): 1684-1693
5. Jampol LM, Moy CS, Muray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat P, Diddie KR, Engstrom RE Jr, Finger PT, Hoyland KR, Joffe L, Olsen KR, Wells CG, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology*. 2002 Dec; 109(12): 2097-2206
6. Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *American Journal of Ophthalmology*. 2004 Dec; 138(6): 936-951
7. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady L. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *American Journal of Ophthalmology*. 2000 Jul 130(1): 97-102
8. Sago MS, Shields CL, Mashayekhi A, Freire J, Emrich J, Reiff J, Komarnicky L, Shields LA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma

- overhanging the optic disc in 141 consecutive patients. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Nov; 126(11): 1515-1522
9. Sagoo MS, Shiels CL, Mashayekhi A, Freire J, Emrich J, Reiff J, Komarnicky L, Shields LA. Plaque radiotherapy for choroidal melanoma encircling the optic disc (circumpapillary choroidal melanoma). *Archives of Ophthalmology*. 2007 Set; 125(9): 1202-1209
 10. The American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014 Jan-Feb; 13(1):1-14
 11. Margo C. The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview. *Cancer Control*. 2004 Sep-Oct; 11(5): 304-309
 12. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmology*. 2015 Apr; 133(4): 376-383
 13. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye*. 2012; 26: 1157-1172
 14. Sia S, Harper C, McAllister C, Perry A. Iodine-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000; 28: 409-413
 15. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai D. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*. 1993; 26: 619-623
 16. Petrovich Z, Luxton G, Langholz B, Astrahan MA, Liggett PE. Episcleral plaque radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*. 1992; 24: 247-251
 17. Perri P, Fiorca F, D'Angelo S, Lamberti G, Parmeggiani F, Martini A, Carpentieri F, Colosimo C, Miccuci M, Perazzini L, Guglielmo E, Berretta M, Sebastiani A, Cartei F. Ruthenium-106 eye plaque brachytherapy in the conservative treatment of uveal melanoma: a mono-institutional experience. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16: 1919-1924
 18. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Randomized Trial of I-125 Brachytherapy for Medium Choroidal Melanoma: I. Visual Acuity after 3 years: COMS report No. 16. *Ophthalmology*; 2001; 108(2): 348-366
 19. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2009 Jun; 23(6): 1254-1268
 20. Reichtein D. Current treatments and preventive strategies for radiation retinopathy. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2015, 26(3): 157-166
 21. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *European Journal of Ophthalmology*. 2015 Sep, 19:0
-
- Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.
Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

CONTACTO

Maria Cristina Fonseca
Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075, Coimbra, Portugal
e-mail: cristina_ffonseca@hotmail.com