

## CAPÍTULO

## 4.14

## Melanoma uveal. Braquiterapia epiescleral

María José Blanco Teijeiro, Manuel Bande Rodríguez, Antonio Piñeiro Ces

## INTRODUCCIÓN

La braquiterapia constituye el tratamiento de elección en el melanoma uveal (MU) de tamaño mediano y en melanomas pequeños con signos de actividad y/o progresión, en los que se pretende mantener el globo ocular y la función visual. El uso de la braquiterapia en estos tumores se basa en los resultados obtenidos por el único ensayo clínico prospectivo randomizado realizado en MU, «Collaborative Ocular Melanoma Study» (COMS) (1,2), que demostró porcentajes equivalentes de supervivencia a los 5 y 12 años en ambos grupos (enucleación y braquiterapia con  $^{125}\text{I}$ ) de pacientes con melanoma de coroides de tamaño mediano (2,5 mm de altura y  $\leq 16$  mm de base).

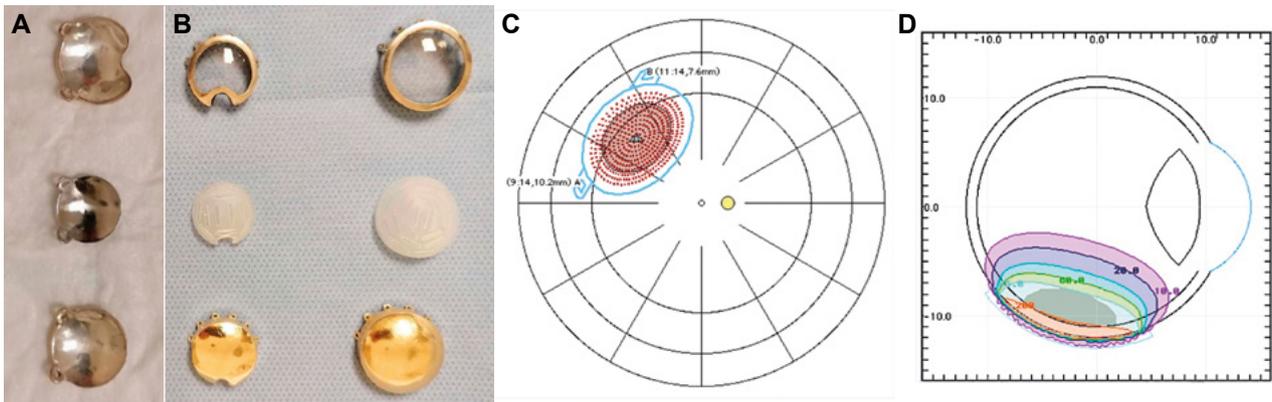
La braquiterapia epiescleral consiste en la aplicación de una fuente radioactiva (placa) en la base escleral de un tumor intraocular. La braquiterapia emplea radioisótopos, un material radiactivo que emite constantemente radiación ionizante debido a su desintegración. Ésta provoca roturas en el ADN de doble cadena y formación de radicales libres, lo que unido a mecanismos de reparación de ADN deficitarios presentes en células tumorales provoca estrés oxidativo, inflamación, daño neuronal y vascular, conduciendo a la muerte celular por necrosis o apoptosis.

## Isótopos

En 1930, en un intento de preservar el globo ocular, Moore utilizó por primera vez la braquiterapia para el tratamiento del MU mediante la inserción intralesional de  $^{222}\text{Radón}$ . Posteriormente Stallard, en los años 60, popularizó el empleo de  $^{60}\text{Co}$

en placas epiesclerales para el tratamiento de estos tumores. Desde entonces, en la braquiterapia para el MU, se han utilizado diferentes isótopos radiactivos ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{198}\text{Au}$  y  $^{103}\text{Pd}$ ) sin que existan ensayos clínicos randomizados que comparen la eficacia clínica o los efectos secundarios relacionados con las distintas fuentes.

El  $^{125}\text{I}$  (ampliamente utilizado en EEUU) y el  $^{106}\text{Ru}$  (isótopo más empleado en Europa) son los más extendidos en la actualidad, ya que ambos han demostrado adecuado control tumoral con menor repercusión sobre tejidos circundantes. El  $^{125}\text{I}$  ha sido el radioisótopo empleado por el COMS. Emite radiación gamma, tiene una vida media de 60 días y una energía que permite el tratamiento de lesiones de gran altura (10 mm). La mayoría de las placas son redondeadas, cóncavo-convexas, con una cubierta de oro para su blindaje y miden de 10 a 22 mm de diámetro. Existen también placas de forma asimétrica, para el tratamiento de tumores peri y/o yuxtapapilares (placas con escotadura) y de cuerpo ciliar (placas con forma *boomerang*). En su superficie interna se inserta un molde de silicona provisto de hendiduras en las que se sitúan las semillas de  $^{125}\text{I}$  con una distribución uniforme. Permiten adaptar la dosimetría individualmente para cada paciente y ajustar el número y posición de las semillas. En las placas de  $^{106}\text{Ru}$ , la fuente radiactiva está integrada en la propia placa, encapsulada en plata. El  $^{106}\text{Ru}$  emite radiación beta, tiene una vida media de 374 días y una energía idónea para el tratamiento de lesiones de hasta 5 mm de altura. Las placas están disponibles en 15 formas y tamaños diferentes, lo que facilita el tratamiento individualizado. En ambos tipos de placa, 2 o más ojales en el borde de las mismas, permiten su fijación a la esclera (fig. 1).



**Fig. 1:** Placas para braquiterapia episcleral y planificación de tratamiento. **A.** Placas de  $^{106}\text{Ru}$  encapsuladas en plata. **B.** Placas de  $^{125}\text{I}$  con cubierta externa de oro y molde de silicona donde se insertan las semillas. En la parte superior aparecen las correspondientes placas de simulación para la comprobación de correcto centrado mediante ecografía intraoperatoria. **C.** Diagrama de fondo de ojo para localización del tumor tras transferencia de información clínica. **D.** Planificación: selección de placa y curvas dosimétricas.

## TÉCNICA DEL PROCEDIMIENTO

### Evaluación preoperatoria

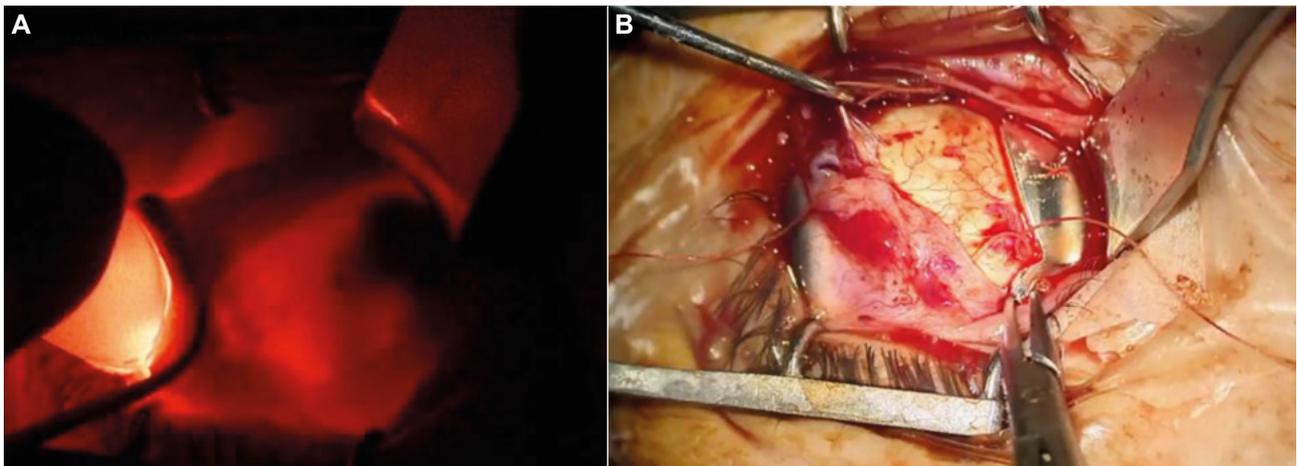
Esta incluye la realización de una exploración oftalmológica completa y evaluación de rastreo metastásico pretratamiento, aunque la presencia de enfermedad metastásica no es una contraindicación absoluta para la braquiterapia.

El objetivo del tratamiento es el control local de la enfermedad con mínimo daño a estructuras oculares circundantes. Así, el estudio ecográfico debe recoger la altura y diámetros tumorales en sus proyecciones transversa y longitudinal pero también las distancias del vértice y base tumorales a la esclera, nervio óptico, fovea y cristalino, lo que posibilitará el cálculo de dosis de radiación a estas estructuras críticas.

### Planificación del tratamiento

Requiere de una colaboración estrecha entre oftalmólogo, oncólogo radioterapeuta y radiofísico. Incluye los siguientes pasos (fig. 2):

- *Transferencia de información clínica a un sistema de planificación informatizado.*
- *Selección de la placa y el radioisótopo.* El tamaño de la placa deberá tener en cuenta un margen libre de 2-3 mm alrededor de la base del tumor (la placa deberá exceder en 4-6 mm el diámetro tumoral máximo). Antes de seleccionar la fuente de radiación, se debería realizar una comparación de distribución de dosis intraocular entre los isótopos disponibles en cada Centro.
- *Dosimetría: Prescripción y tasa de dosis.* El punto de prescripción es el vértice del tumor pero



**Fig. 2:** Localización de base tumoral e implante de placa radiactiva. **A.** Localización de base tumoral mediante transiluminación. **B.** Placa de  $^{106}\text{Ru}$  suturada a la superficie escleral sobre la base tumoral.

las líneas de isodosis deben abarcar todo el tumor. Aunque la dosis de radiación necesaria para el tratamiento del MU constituye motivo de controversia, las directrices internacionales de consenso recomiendan una prescripción de dosis al ápex tumoral en el rango de 70 a 100 Gy con una tasa de dosis no inferior a 0,60 Gy/h (3,4). Una dosis más alta tiende a aumentar la morbilidad ocular, mientras que una dosis más baja puede causar un control local inadecuado del tumor.

– *Planificación dosimétrica provisional.* En función del isótopo seleccionado y la carga de la fuente radiactiva, se planifica la duración del tratamiento (3-7 días). Se programan fechas y horas de implantación y de retirada de la placa (fig. 1).

### Procedimiento quirúrgico

La cirugía debe ser realizada por un oftalmólogo entrenado, con experiencia en braquiterapia oftálmica. Generalmente se emplea la anestesia loco-regional.

Tras realizar una peritomía conjuntival, se localiza la base tumoral mediante transiluminación (puede realizarse con una luz endoocular de 20G y alta intensidad), y se marca el borde tumoral con un margen de seguridad de 2-3 mm, según el isótopo empleado. En los tumores posteriores es posible que solamente podamos visualizar el borde anterior. Por otro lado, durante la transiluminación de tumores de más de 5 mm, se pueden proyectar sombras excéntricas, dando como resultado falsos diámetros de la base tumoral. Si alguno de los músculos extraoculares interfiere con la colocación de la placa, se cortan y suturan lejos de su posición original para no interferir con la radiación. Si hay dificultades en la localización por transiluminación (tumores pequeños posteriores, amelanóticos y casos de nevus de Ota) se puede recurrir a la oftalmoscopia indirecta combinada con indentación. De forma habitual, se sutura una placa de simulación (transparente y sin carga radiactiva) y mediante ecografía intraoperatoria se comprueba su correcta localización. En aquellos Centros en los que se realice biopsia pronóstica de rutina, es en este punto en que se procederá a la toma de muestra bien sea vía transeccleral o endoocular. Finalmente, se sutura la placa radiactiva y se ocluye el ojo con un parche de plomo (fig. 2) (vídeo 1). Una vez liberada la dosis de radiación prescrita, se retira la placa y se emite el informe dosimétrico definitivo.



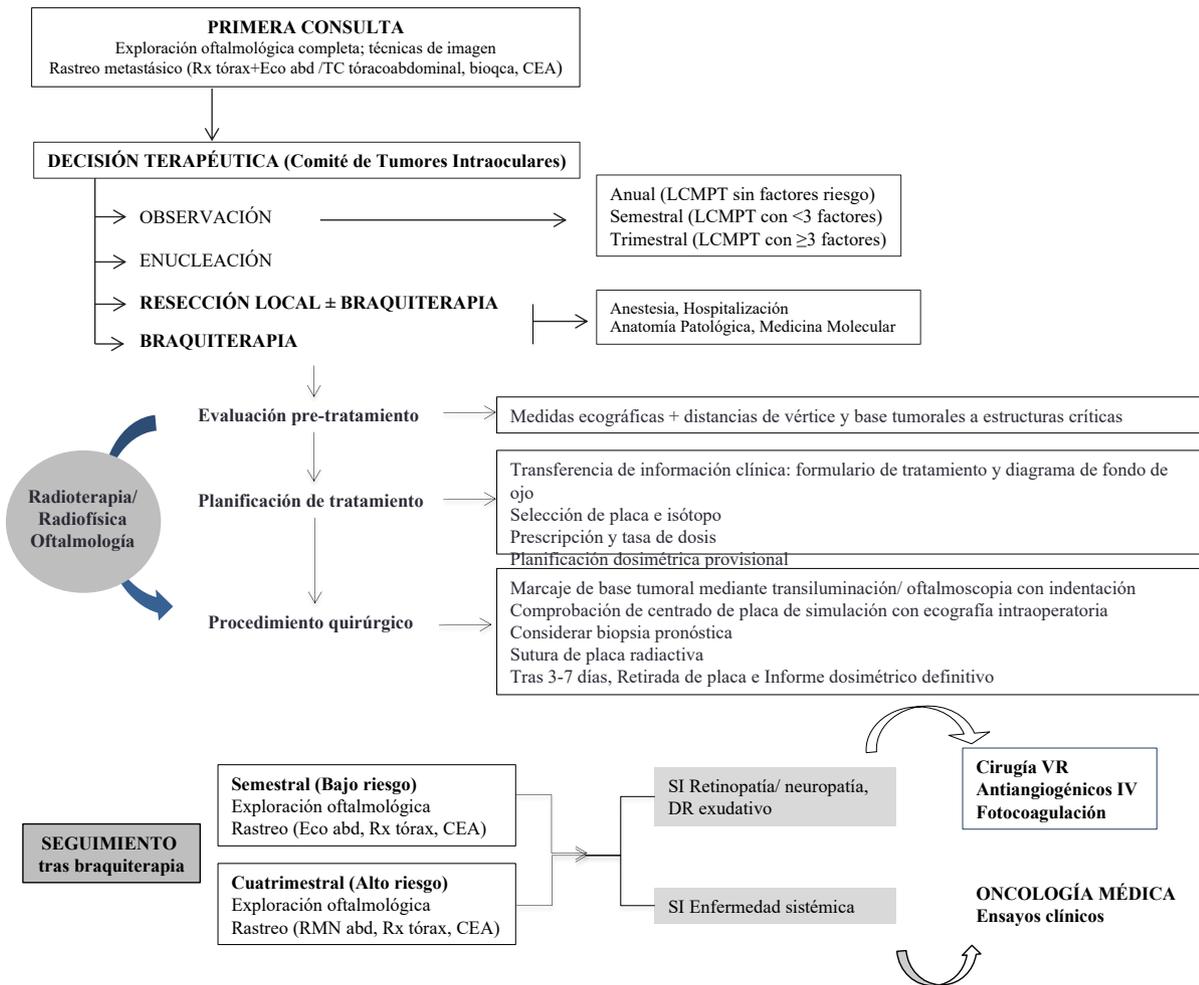
**Vídeo 1:** Procedimiento quirúrgico para Braquiterapia episcleral: Localización y marcado con margen de 3 mm de seguridad de la base tumoral mediante transiluminación, sutura de placa de simulación, comprobación de centrado de la placa sobre la base tumoral mediante ecografía intraoperatoria, retirada de placa de simulación y sutura de placa radiactiva de Rutenio.

### Seguimiento

De forma general, se recomiendan revisiones oftalmológicas y rastreos metastásicos semestrales, durante los 5 primeros años, tras el tratamiento conservador con Braquiterapia. Posteriormente, pueden realizarse anualmente. La frecuencia varía en los distintos centros en función de la disponibilidad y la experiencia con tratamientos específicos para las metástasis, especialmente la cirugía hepática, y en función del paciente, dependiendo del riesgo individual de diseminación, informado por el estadio del tumor, la histología y las características genéticas del tumor primario.

El seguimiento oftalmológico tiene como objetivo evaluar la respuesta local (regresión/recidiva tumoral) y la aparición de complicaciones derivadas del tratamiento. Es esperable que la regresión tumoral y/o los primeros signos de respuesta ecográfica no aparezcan hasta pasados 3-6 meses del tratamiento.

El rastreo sistémico (bioquímica hepática y CEA junto con pruebas de imagen: Ecografía abdominal/TC tóraco-abdominal/RNM/PET) permite la detección precoz de enfermedad metastásica. No existe acuerdo unánime sobre la modalidad de imagen a utilizar en la vigilancia de enfermedad metastásica hepática ni en el tiempo que ésta debe de prolongarse. En Europa, se utiliza la ecografía abdominal tanto en el rastreo inicial como en el seguimiento, que generalmente continúa durante 10 a 15 años, reservándose la RNM para el diagnóstico de nuevas lesiones. En Estados Unidos, la vigilancia a menudo se realiza con RNM del hígado y TC del tórax, abdomen y pelvis, y la frecuencia varía en función del riesgo molecular personalizado, pudiendo realizarse a intervalos de 3-4 meses en los primeros años tras el tratamiento (fig. 3) (5).



**Fig. 3:** Esquema diagnóstico, terapéutico y de seguimiento para braquiterapia en melanoma uveal. Tras la evaluación y decisión terapéutica de braquiterapia por parte de un Comité de Tumores Intraoculares se procede de forma secuencial. a: Evaluación pre-tratamiento, planificación y procedimiento quirúrgico. En la figura se esquematizan las actividades realizadas en cada una de las 3 fases. El seguimiento oftalmológico tiene como objetivo evaluar la respuesta local y la aparición de complicaciones derivadas del tratamiento. El rastreo sistémico (bioquímica hepática y CEA junto con pruebas de imagen permite el diagnóstico de enfermedad metastásica. La aparición de complicaciones a nivel local puede requerir de terapia intravítrea, fotocoagulación y/o cirugía vitreoretiniana. La aparición de enfermedad sistémica requiere la valoración y tratamiento por parte del Servicio de Oncología. LCMPT: Lesión corioidea melanocítica de pequeño tamaño; Rx: radiografía; ECO abd: Ecografía abdominal; RNM: Resonancia nuclear magnética; TC: Tomografía computarizada; CEA: Antígeno carcinoembrionario; Cirugía VR: Cirugía vitreoretiniana; IV: Intravítrea.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Las indicaciones principales son:**

- Tumores medianos según la clasificación COMS (<16 mm base/2,5-10 mm altura) y T2 según la clasificación «Tumor Node Metastasis» (TNM) (6).
- Tumores pequeños según la clasificación COMS (>5 mm base/1-2,5 mm altura) y T1 según clasificación TNM que han sido sometidos a observación y demuestran signos de actividad y/o crecimiento.

**Los criterios de exclusión son:**

- Tumores con extensiones extraoculares >5 mm o estadio T4e.
- Ojos ciegos dolorosos sin percepción visual.

**Indicaciones especiales**

Las mejoras en el diseño de las placas, la técnica quirúrgica y la planificación dosimétrica han permitido la ampliación de indicaciones (7). La braquiterapia se utiliza actualmente en tumores de iris, cuerpo ciliar y coroides pero también en 2 grupos de tumores clásicamente no candidatos a esta mo-

dalidad de tratamiento: los tumores grandes y los peri y/o yuxtapapilares.

La braquiterapia con  $^{125}\text{I}$  y/o  $^{106}\text{Ru}$  ha demostrado altas tasas de control local (<10% de recidiva local) en tumores grandes, aunque esto suponga un mayor compromiso visual debido a complicaciones derivadas de las altas dosis de radiación administradas (8). Igualmente, la braquiterapia con  $^{125}\text{I}$  y placas de diseño personalizado ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de melanomas peri y/o yuxtapapilares (9) aunque con resultados pobres en AV debido a neuropatía por radiación.

La braquiterapia puede ser utilizada también como terapia adyuvante en la endoresección y la resección transescleral para prevenir las recurrencias postquirúrgicas (10). Por último, resaltar el papel de la braquiterapia como una alternativa viable a la enucleación en pacientes con recidiva local de MU (11).

## RESULTADOS

### Control local y conservación del globo ocular

El COMS publicó estimaciones Kaplan-Meier de control tumoral local en el 89,7% de los pacientes y de conservación del globo ocular en el 87,5% de los mismos, a los 5 años de tratamiento (12). Los factores de riesgo para el fracaso del tratamiento fueron la edad avanzada, mayor tamaño tumoral y su extensión posterior próxima a la fóvea. Otros autores han publicado tasas de control local superiores al 90% y de conservación del globo ocular próximas al 90% (13) utilizando el mismo isótopo. El control local para los tumores yuxtapapilares tratados con  $^{125}\text{I}$  es más bajo, del 80% (12), mientras que para los melanomas pequeños es significativamente mayor, con una tasa de recidiva del 3% a los 7 años de tratamiento y de conservación del globo ocular del 98% (figs. 4 y 5) (14).

La braquiterapia con  $^{106}\text{Ru}$  ha demostrado tasas de control local a los 5 años superiores al 95% para tumores de hasta 7 mm (15), aunque hay datos que sugieren que la recidiva en tumores de más de 5 mm puede ser más frecuente con  $^{106}\text{Ru}$  que con  $^{125}\text{I}$ . La combinación con termoterapia transpupilar (terapia en sándwich) parece mejorar el control local en tumores de más de 7 mm.

La recidiva local después de la braquiterapia está asociada con una reducción de la supervivencia (12).

Diferentes estudios han demostrado que el centrado correcto de la placa episcleral y la ausencia de inclinación reducen el riesgo de recidiva local y de enfermedad metastásica, enfatizando la importancia de la ecografía intraoperatoria en el correcto posicionamiento de la placa episcleral (fig. 6) (16,17).

### Resultados visuales

Los resultados de agudeza visual, evaluados en diferentes estudios, son difíciles de comparar porque dependen de muchos factores: mayor base y altura tumoral, menor distancia entre el tumor y la zona foveal avascular, presencia de desprendimiento de retina asociado, forma no nodular e historia de diabetes.

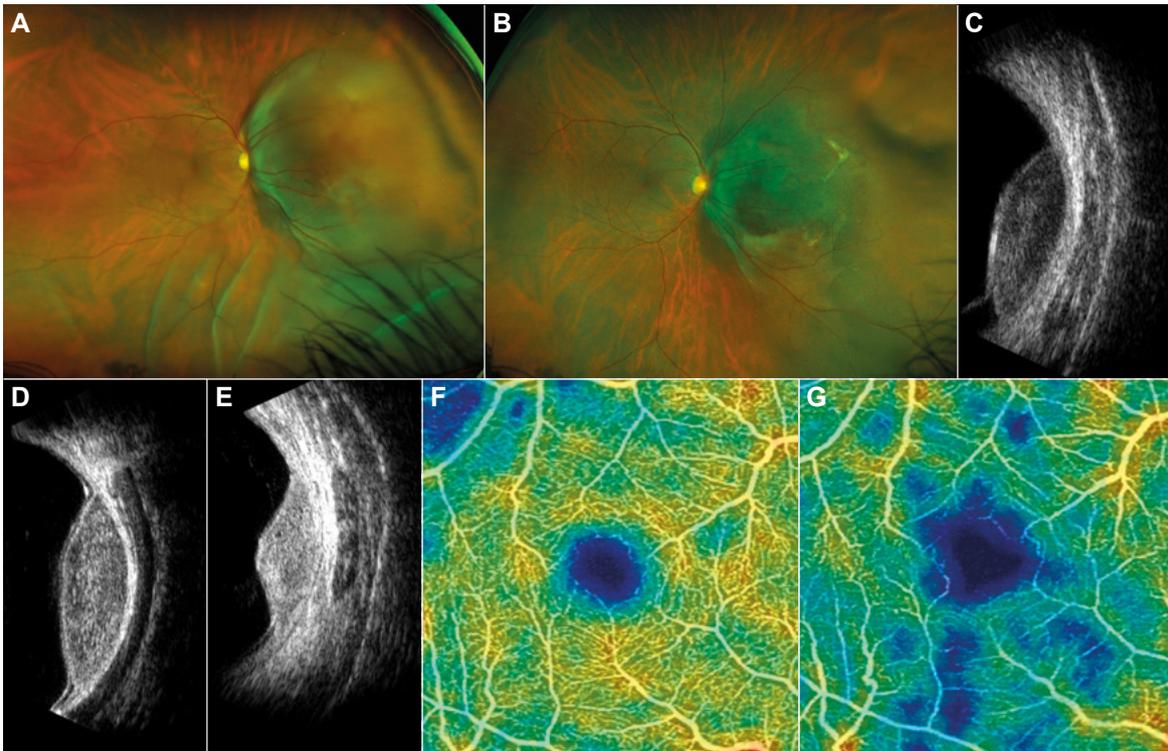
En un estudio de 1106 pacientes con MU radiados, Shields y cols (18) encontraron que la AV a los 5 años fue igual o inferior a 20/200 en el 24% de los ojos con MU de tamaño pequeño, en el 30% con MU de tamaño mediano y en el 64% con MU de tamaño grande. El COMS publicó resultados similares, el 43% de los pacientes con AV superior a 20/200 antes del tratamiento, finalmente se deterioró a 20/200 o peor a los 3 años de la braquiterapia (19).

### Supervivencia

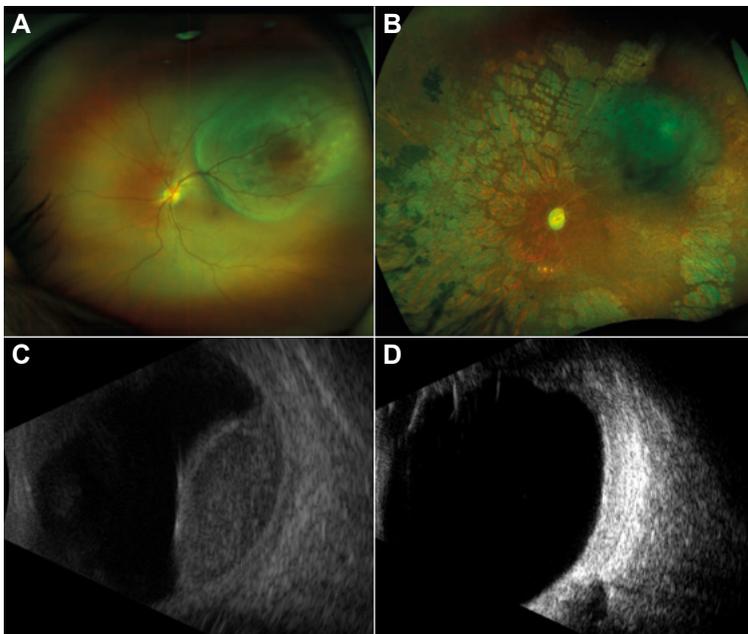
La supervivencia global y específica para melanomas de coroides de tamaño mediano ha sido evaluada en el estudio randomizado (enucleación vs braquiterapia) realizado por el COMS no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos (1,2). En pacientes con tumores coroides pequeños, la mortalidad melanoma-específica fue del 3,9% a los 5 años (14). No existen estudios randomizados para el  $^{106}\text{Ru}$ , aunque las series publicadas sugieren resultados similares (15).

### Complicaciones

Las complicaciones derivadas de la braquiterapia dependen de factores relacionados con la radiación (dosis, tasa de dosis, radiación a estructuras críticas), tamaño y localización tumoral, así como de la variabilidad biológica individual en la respuesta a la radiación.



**Fig. 4:** Adecuada respuesta local a los 9 meses de braquiterapia episcleral. **A.** Retinografía de campo amplio mostrando un melanoma corioideo nodular yuxtapapilar con desprendimiento de retina exudativo inferior en el ojo derecho de un varón de 42 años. **B.** Imagen de la lesión 9 meses después del tratamiento mediante braquiterapia con  $^{125}\text{I}$  utilizando una placa con escotadura. Masa corioidea nodular, pigmentada, sin desprendimiento exudativo. Se realizó biopsia pronóstica endocular (MLPA, alto riesgo de metástasis). **C.** Ecografía en modo B pretratamiento, proyección transversa. Reflectividad media, presencia de excavación corioidea, altura 5,45 mm x base 15,25 mm. **D.** Ecografía intraoperatoria que muestra el correcto posicionamiento de la placa episcleral (sombra lineal oscura, posterior a línea escleral). **E.** Respuesta ecográfica a los 9 meses del tratamiento: aumento de la reflectividad interna, umbilicación en ápex tumoral, altura 4,48 mm x base 13,87 mm. **F.** Angio-OCT pretratamiento: se mantiene el plexo vascular superficial perifoveal. **G.** Angio-OCT a los 9 meses del tratamiento: Disminución de plexo vascular superficial perifoveal.



**Fig. 5:** Control local a los 6 años de braquiterapia episcleral. **A.** Retinografía de campo amplio mostrando un melanoma corioideo nodular en cuadrante temporal superior, próximo a fóvea y nervio óptico, en el ojo izquierdo de un varón de 30 años. **B.** Imagen de la lesión 6 años después del tratamiento mediante braquiterapia con  $^{125}\text{I}$ . Se realizó biopsia pronóstica endocular (MLPA, bajo riesgo de metástasis). La imagen muestra la presencia de una lesión corioidea pigmentada plana. Se realizó tratamiento mediante terapia intravítrea y fotocoagulación debido a la aparición de neuropatía y retinopatía por radiación. Se observa palidez papilar con presencia de vasos hialinizados. **C.** Ecografía en modo B pretratamiento, proyección longitudinal. Reflectividad media, estructura interna discretamente irregular, presencia de excavación corioidea, altura 6,76 mm x base 13,61 mm. **D.** Respuesta ecográfica a los 6 años del tratamiento: masa corioidea plana, reflectividad alta, altura 1,55 mm x base 12,90 mm.

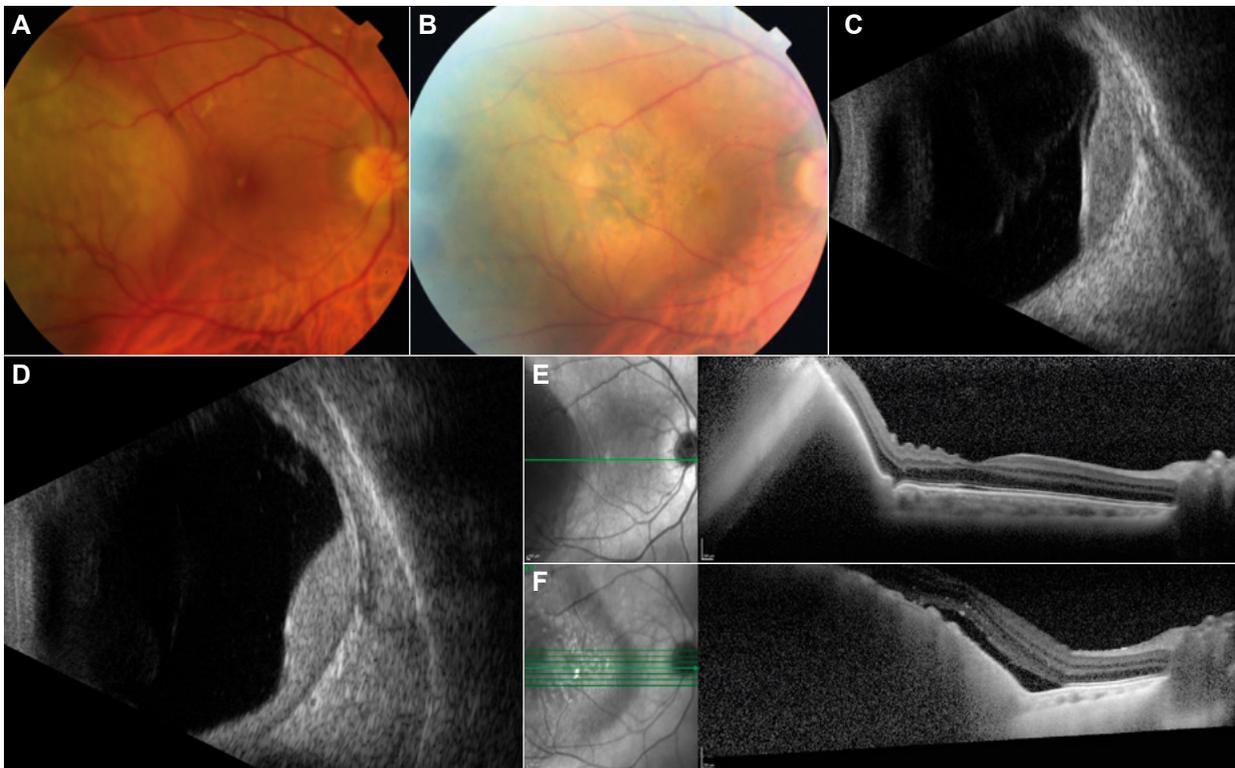
La catarata es una complicación frecuente y tratable quirúrgicamente que aparece especialmente en el tratamiento de tumores grandes y anteriores.

La lesión por radiación del segmento posterior implica una microangiopatía de los pequeños vasos retinianos, coroideos y de nervio óptico secundaria a la pérdida de células endoteliales y pericitos y a la obliteración capilar. La retinopatía-maculopatía y neuropatía óptica constituyen las principales causas de pérdida de visión. La maculopatía se traduce clínicamente en la aparición de microaneurismas, manchas algodonosas y hemorragias; edema macular cistoide y/o engrosamiento macular, en estadios iniciales y cambios atróficos, en estadios avanzados de la enfermedad, detectables en la OCT y angio-OCT. La incidencia acumulada a los 5 años para esta complicación es del 30-52% dependiendo del tamaño y localización, así como del isótopo utilizado, apareciendo entre los 6 meses y los 5 años tras el tratamiento.

La neuropatía se caracteriza por hiperemia y edema del disco óptico asociados a manchas algodonosas peripapilares, exudados y hemorragias. Es una complicación casi inevitable en el tratamiento de tumores yuxtapapilares y aparece en el 45% de los pacientes con tumores grandes a los 5 años tras el tratamiento con  $^{125}\text{I}$ . Este porcentaje se reduce al 12%, a los 5 años, en el tratamiento con  $^{106}\text{Ru}$  de tumores más pequeños.

El tratamiento mediante fotocoagulación y terapia con antiangiogénicos intravítreos y/o triamcinolona consigue frenar la pérdida de visión en fases iniciales.

El glaucoma neovascular y el síndrome de tumor tóxico constituyen las complicaciones más graves. Las alternativas de tratamiento en estos casos incluyen: la resección del tumor irradiado, panretinofotocoagulación y/o ciclofotocoagulación y la enucleación.



**Fig. 6:** Recidiva local a los 12 meses de braquiterapia episcleral. **A.** Retinografía mostrando la porción posterior de un melanoma corioideo nodular, próximo a fovea, en el ojo derecho de una mujer de 69 años. **B.** Imagen de la lesión 12 meses después del tratamiento mediante braquiterapia con  $^{125}\text{I}$ . Se realizó biopsia pronóstica endoocular (MLPA, disomía de cromosoma 3, con bajo riesgo de metástasis). La imagen muestra la recidiva local con extensión posterior de la lesión y afectación foveal. La paciente fue tratada mediante enucleación. El estudio citogenético de la extensión posterior mostró la presencia de mosaicismo (disomía/ monosomía de cromosoma 3). **C.** Ecografía en modo B pretratamiento, proyección longitudinal. Reflectividad media, estructura interna discretamente irregular, presencia de excavación corioidea, altura 3,85 mm x base 12,38 mm. **D.** Respuesta ecográfica a los 12 meses del tratamiento: evidencia de crecimiento, altura 3,40 x base 15,07 mm. **E.** Imagen de OCT pretratamiento. Se observa la proximidad de la lesión a fovea con conservación de depresión foveal. **F.** Imagen de OCT a los 12 meses del tratamiento. Se observa el crecimiento de la lesión con afectación foveal.

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La braquiterapia constituye el tratamiento de elección en el MU de tamaño mediano y en melanomas pequeños con signos de actividad y/o progresión
- La braquiterapia constituye una alternativa segura y eficaz a la enucleación en términos de supervivencia y control local de la enfermedad con la posibilidad de conservación del globo ocular y la función visual útil.
- En la braquiterapia episcleral, los isótopos radiactivos más utilizados son el  $^{125}\text{I}$  y el  $^{106}\text{Ru}$ .
- En la actualidad, el uso de la braquiterapia se ha extendido también a tumores grandes y peri y/o yuxtapapilares con altas tasas de control local, aunque con importante compromiso de la función visual.
- La braquiterapia puede ser utilizada en combinación con la termoterapia transpupilar y como terapia adyuvante en la resección quirúrgica para prevenir las recurrencias.
- Las complicaciones más frecuentes son: catarata, maculopatía y retinopatía por radiación y glaucoma neovascular.

### BIBLIOGRAFÍA

- Diener-West, M.; Earle, J.D.; Fine, S.L.; Hawkins, B.S.; Moy, C.S.; Reynolds, S.M.; Schachat, A.P.; Straatsma, B.R.; Collaborative Ocular Melanoma Study, G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 969-982.
- Collaborative Ocular Melanoma Study, G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1684-1693.
- American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address, p.e.c.; Committee, A.O. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
- Nathan, P.; Cohen, V.; Coupland, S.; Curtis, K.; Damato, B.; Evans, J.; Fenwick, S.; Kirkpatrick, L.; Li, O.; Marshall, E.; et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2404-2412.
- Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, Grossniklaus HE, Kivelä TT. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res.* 2022; 90: 101041.
- Edge, S.B.; American Joint Committee on Cancer; American Cancer Society. *AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual, 7th ed.*; Springer: New York, 2010; pp. xix, 718 p.
- Reichstein, D.; Karan, K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 191-198.
- Puusaari, I.; Damato, B.; Kivela, T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 522-533.
- Hegde, J.V.; McCannel, T.A.; McCannel, C.A.; Lamb, J.; Wang, P.C.; Veruttipong, D.; Almanzor, R.; Demanes, D.J.; Kamrava, M. Juxtapapillary and circumpapillary choroidal melanoma: globe-sparing treatment outcomes with iodine-125 notched plaque brachytherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 1843-1850.
- García-Arumi, J.; Leila, M.; Zapata, M.A.; Velazquez, D.; Dinares-Fernandez, M.C.; Tresserra, F.; Corcostegui, B. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina* 2015; 35: 628-637.
- King, B.; Morales-Tirado, V.M.; Wynn, H.G.; Gao, B.T.; Ballo, M.T.; Wilson, M.W. Repeat Episcleral Plaque Brachytherapy: Clinical Outcomes in Patients Treated for Locally Recurrent Posterior Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol* 2017; 176: 40-45.
- Jampol, L.M.; Moy, C.S.; Murray, T.G.; Reynolds, S.M.; Albert, D.M.; Schachat, A.P.; Diddie, K.R.; Engstrom, R.E., Jr.; Finger, P.T.; Hovland, K.R.; et al. 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* 2020; 127: S148-S157.
- Sánchez-Tabernero S, García-Alvarez C, Muñoz-Moreno MF, Diezhandino P, Alonso-Martínez P, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F, Saornil MA. Pattern of Local Recurrence After I-125 Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma in a Spanish Referral Ocular Oncology Unit. *Am J Ophthalmol.* 2017 Aug; 180: 39-45.
- Sobrin, L.; Schiffman, J.C.; Markoe, A.M.; Murray, T.G. Outcomes of iodine 125 plaque radiotherapy after initial observation of suspected small choroidal melanomas: a pilot study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1777-1783.
- Seregard, S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 414-417.
- Tabandeh, H.; Chaudhry, N.A.; Murray, T.G.; Ehli, F.; Hughes, R.; Scott, I.U.; Markoe, A.M. Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 199-204.
- Ces, A.P.; Rodriguez, M.B.; Sueiro, J.M.; Castro, A.M.C.; Busto, R.L.; Rodriguez, P.S.; Perez, M.P.; Oliva-Ruiz, F.R.; Teijeiro, M.J.B. Intra-operative ocular ultrasonography of iodine-125 brachytherapy plaques in patients with uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy* 2021; 13: 126-134.
- Shields, C.L.; Shields, J.A.; Cater, J.; Gunduz, K.; Miyamoto, C.; Micaily, B.; Brady, L.W. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1219-1228.
- Melia, B.M.; Abramson, D.H.; Albert, D.M.; Boldt, H.C.; Earle, J.D.; Hanson, W.F.; Montague, P.; Moy, C.S.; Schachat, A.P.; Simpson, E.R.; et al. 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: 348-366.