



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO ALEXANDRE MACHADO QUARESMA COELHO

***RETINOPATIA DA RADIAÇÃO APÓS BRAQUITERAPIA EPISCLERAL PARA O
MELANOMA DA ÚVEA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR^a. MARIA CRISTINA DIAS FERRÃO FONSECA

PROFESSOR DOUTOR RUI DANIEL MATEUS BARREIROS PROENÇA

ABRIL de 2021

**RETINOPATIA DA RADIAÇÃO APÓS BRAQUITERAPIA EPISCLERAL PARA O
MELANOMA DA ÚVEA**

PEDRO COELHO ¹, EMMANUEL NEVES ², CRISTINA FONSECA ^{1,2}, RUI PROENÇA ^{1,2}

¹FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

² CENTRO DE REFERÊNCIA DE ONCO-OFTALMOLOGIA, CENTRO HOSPITALAR E
UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, PORTUGAL

antopedro1@hotmail.com

ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Palavras-chave.....	5
Introdução.....	6
Métodos.....	10
Resultados.....	13
Discussão.....	21
Referências bibliográficas.....	24

ABREVIATURAS

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

BTE – Braquiterapia Episcleral

COMS – *Collaborative Ocular Melanoma Study*

Gy – Grays

Gy/h – Grays por hora

^{125}I – Iodo 125

IV – Intravítreo

logMAR – *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*

MAVC – Melhor Acuidade Visual Corrigida

MU – Melanoma da Úvea

OCT - Tomografia de Coerência Ótica

PRN – *Pro re nata*

ROPES – *Radiation Oncology Physics and Engineering Services*

RR – Retinopatia da Radiação

^{106}Ru – Ruténio 106

UBM - Biomicroscopia Ultrassónica

VEGF – Vascular Endotelial Growth Factor

RESUMO

Objetivos: Avaliar o desenvolvimento de retinopatia da radiação (RR), bem como os principais preditores do seu aparecimento nos doentes com melanoma da úvea (MU) submetidos a braquiterapia episcleral (BTE) no Centro de Referência Nacional de Onco-Oftalmologia.

Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu 147 doentes com MU tratados com ¹²⁵I BTE no Centro de Referência Nacional entre Novembro de 2013 e Outubro de 2020. Foram analisados os principais fatores preditivos da Retinopatia da Radiação (RR) após BTE e calculadas as incidências e respetivas taxas de incidência. Foram também avaliadas as taxas de recorrência tumoral, metastização e mortalidade relacionada com o MU.

Resultados: Entre os 147 doentes com MU tratados com BTE, 63 (43,2%) desenvolveram RR, objetivando-se uma taxa de incidência de 27,7/100 pessoas-ano. Com base numa análise multivariada, a localização peripapilar, a espessura do tumor, a idade e a dose de radiação ao cristalino foram os principais preditores do desenvolvimento da RR. A taxa de incidência de descolamento da retina foi de 11,7/100 pessoas-ano, a de rubeose foi de 5,3/100 pessoas-ano e a de glaucoma neovascular foi de 4,2/100 pessoas-ano. Relativamente às complicações relacionadas com o tumor, a taxa de incidência de metastização foi de 5,2/100 pessoas-ano e a de mortalidade relacionada com o MU foi de 4,7/100 pessoas-ano. O controlo local foi atingido em 94,6% dos doentes. Oito doentes (5,4%) foram submetidos a enucleação secundária, a qual teve uma taxa de incidência de 2,3/100 pessoas-ano, motivada por complicações da RR em dois doentes e por recorrência tumoral em seis doentes.

Conclusões: O tratamento com ¹²⁵I BTE tornou-se o tratamento de escolha para os doentes com MU. No entanto, esta modalidade terapêutica está associada ao desenvolvimento complicações locais, nomeadamente a retinopatia da radiação e consequente perda acrescida da acuidade visual. Neste estudo, o desenvolvimento de RR relacionou-se com a espessura e localização do tumor, a idade do doente e a dose de radiação ao cristalino.

Palavras-chave: Melanoma da úvea; Braquiterapia episcleral; Retinopatia da Radiação

INTRODUÇÃO

O melanoma da úvea (MU) é o tumor maligno intra-ocular mais comum no adulto, representando 3-5% de todos os melanomas.(1) Tendo a sua origem nos melanócitos da úvea, pode surgir na íris, no corpo ciliar e na coróide.(2) Mais de 90% dos MUs atingem a coróide, apresentando-se restritos ao corpo ciliar ou à íris em apenas 6% e 4% dos casos, respetivamente.(1, 2) .

Na Europa, a incidência anual estimada varia entre 2 casos por milhão, em países de latitudes mais baixas, como Espanha, e mais de 8 casos por milhão de habitantes em latitudes superiores, nomeadamente países como a Dinamarca e Noruega, o que denota a existência de um gradiente de incidência decrescente norte-sul.(1-4) Este gradiente tem relação com fatores de risco tais como olhos e pele clara (fotótipos 1 e 2), o que explica a maior incidência deste tumor na raça caucasiana.(4) No entanto, apesar de partilharem inúmeros fatores de risco, a relação com a radiação ultravioleta não é suportada pela evidência, ao contrário do que acontece com o melanoma mucocutâneo.(5, 6) Além dos fatores de risco referidos, outros associados são a melanocitose congénita ocular e óculo-cutânea, nevus displásicos e a presença de mutações no gene BAP1.(2, 4, 7)

Apesar da idade média de apresentação variar entre 50 e 70 anos, existe uma tendência de aumento na idade do diagnóstico que pode ser justificada pelo incremento da esperança média de vida.(3, 4) Por outro lado, e contrariamente à maioria das neoplasias, há uma estabilização da incidência para idades acima dos 75 anos.(4)

No que diz respeito ao género, apesar de alguns autores reportarem uma distribuição semelhante entre sexos, outros sugerem que o MU apresenta uma incidência ligeiramente superior no sexo masculino.(3, 4)

Em relação ao tratamento do MU, os resultados do ensaio randomizado e controlado do grupo COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) mostraram que para os tumores de média dimensão (espessura entre 2.5 e 10mm e diâmetro inferior a 16mm, não existiam diferenças nas taxas de mortalidade relacionadas com o MU, aos 5 e 12 anos, nos doentes tratados por enucleação ou submetidos a Braquiterapia Episcleral (BTE), estabelecendo-se esta última como terapêutica de escolha neste grupo de doentes.(8, 9) Estudos posteriores em MUs de grandes dimensões (espessura superior a 10 mm e/ou mais de 16 mm de maior diâmetro basal) e em tumores não incluídos nos ensaios da COMS, nomeadamente MUs de pequenas dimensão, melanomas com localização justapapilar, melanomas da íris ou com extensão extra-escleral, revelaram que a BTE é igualmente eficaz no controlo local destes tumores.(10-14)

Poucas comparações foram feitas entre as modalidades terapêuticas existentes de forma a estabelecer uma conduta padrão universal.(2) Neste sentido, a abordagem terapêutica ao doente com MU deve ser individualizada, ponderando fatores inerentes ao tumor, tais como a localização, dimensões, forma, a extensão extra-ocular ou a presença de metástases, bem como o estado do olho adelfo, a reserva fisiológica, as co-morbilidades e a vontade do próprio doente.(2, 15, 16) Fatores adicionais, como o custo e a consequente disponibilidade das opções terapêuticas também condicionam a escolha em cada centro.(2)

Tumores de pequena dimensão, ou seja, de espessura inferior a 2 mm, com tamanho estável ou de crescimento lento, podem ter indicação para vigilância com observação periódica, particularmente se localizado perto da fóvea ou do disco óptico ou em doentes com olho único funcionante.(17)

No caso de haver indicação para tratamento, as modalidades mais comumente utilizadas dividem-se globalmente em tratamentos conservadores e não conservadores do globo ocular, nos quais se incluem, respetivamente, a radioterapia e a enucleação.(2) A enucleação é uma abordagem primária para tumores grandes, com fraco potencial de conservação da visão ou com moderada extensão extraocular.(4, 18) A radioterapia engloba diversas técnicas que podem ser agrupadas consoante a localização da fonte de radiação. As modalidades de radioterapia externa, estão muitas vezes associadas a lesões colaterais, dose-dependentes, das estruturas anteriores do olho, sendo comum o desenvolvimento de complicações do segmento anterior do olho.(17) A mobilidade do olho constitui outro fator limitante do uso das técnicas de radiação externa, devido à diminuição da previsibilidade das doses de radiação entregues no volume-alvo e nos tecidos adjacentes.(17)

A BTE é uma forma de radioterapia interna que, nos dias de hoje, se impõe como o paradigma do tratamento do MU. Esta técnica é caracterizada pela utilização de uma placa, onde são incorporadas sementes de isótopos radioativos que é fixada à esclera em posição adjacente ao tumor.(2, 17) Esta metodologia permite minimizar a radiação que atinge as estruturas anteriores, bem como as possíveis complicações associadas, e aumentar a previsibilidade das doses de radiação entregues, dada a menor interferência da mobilidade ocular.(17) Todavia, a localização anatómica pode ser um fator limitante para a fixação da placa, nomeadamente nos tumores justapapilares, para os quais existem placas com entalhe, de forma a acomodar o nervo óptico.(17)

Com uma seleção cuidadosa dos doentes, a BTE permite atingir controlo tumoral em 98%, dos casos.(2, 17) Apesar da variabilidade dos resultados visuais com o tamanho e localização do tumor, entre diversos outros fatores, aos 5 anos após tratamento com BTE, cerca de 34%

dos doentes apresentam melhor acuidade visual corrigida (MAVC) média igual ou inferior a 20/200.(16)

Atendendo à variabilidade interisótopo das taxas de penetração, escolha do radionuclídeo passa frequentemente pela espessura do tumor.(6) Apesar de o isótopo mais utilizado na Europa ser o Ruténio¹⁰⁶ (¹⁰⁶Ru), em Portugal, à semelhança do que acontece nos Estados Unidos, a preferência recai sobre o Iodo¹²⁵ (¹²⁵I).(6) Contrastando com os emissores de radiação beta, com destaque para o ¹⁰⁶Ru, os emissores de radiação gama, como o ¹²⁵I têm maior poder de penetração tumoral, porém, à custa de maior toxicidade para os tecidos normais adjacentes.(6) Contudo, a disponibilidade, versatilidade, e a possibilidade de reutilização fazem com que o ¹²⁵I seja o radionuclídeo mais utilizado no nosso país.(5) Mesmo não existindo padrões internacionais definidos relativos à dosimetria de cada isótopo, a dose prescrita para o ¹²⁵I varia tipicamente de 70-100 Gy para o ápex tumoral, a uma taxa não inferior a 0.60 Gy/h, durante 5 a 7 dias.(6, 17)

É possível exprimir a tolerância tecidual como as doses totais de radiação que resultam em taxas de complicações de 5% (TD₅) e 50% (TD₅₀) aos 5 anos.(19) Sendo estes valores, para a retina, de 45 e 65 Gy, respetivamente, e considerando que o intervalo de doses terapêuticas no ápex tumoral varia entre 70-100Gy, facilmente são atingidos os limiares de tolerância dos tecidos.(19)

A retinopatia da radiação (RR) ocorre em até 63% dos doentes, sendo uma das complicações mais comuns da BTE, surgindo os primeiros sinais tipicamente entre os seis meses e os três anos após o tratamento.(2, 4, 18) A radiação origina inicialmente uma lesão do endotélio vascular da retina e conseqüente inflamação.(18, 20) Alguns dos achados mais precocemente identificáveis são o edema retiniano, microaneurismas e ectasias vasculares.(20) A isquémia retiniana progressiva associada a esta vasculopatia oclusiva microvascular constitui um estímulo importante para processos de neoangiogénese.(20) Os principais fatores de risco para a retinopatia da radiação são tumores de localização posterior, com margens próximas da fóvea, bem como elevadas taxas de radiação à base do tumor.(20). A progressão para retinopatia proliferativa pode ainda ser coadjuvada pela presença de co-morbilidades, como a Diabetes Mellitus.(20-22) Nesta doença, como os pericitos são afetados em maior proporção, a combinação com a radiação, que por sua vez afeta preferencialmente e mais precocemente as células endoteliais, contribui para uma maior fragilização dos capilares, o que facilita a progressão para retinopatia proliferativa.(20, 21)

A afeção específica da mácula pela radiação, também designada por maculopatia da radiação, cujos mecanismos são semelhantes aos descritos anteriormente, deve ser destacada pela significativa diminuição da acuidade visual associada.(20) De forma

semelhante, pode ocorrer neuropatia óptica da radiação caso haja lesão do nervo óptico.(23) Em ambos os casos a localização do tumor próximo destas estruturas é um dos principais fatores de risco.(23)

Múltiplas outras complicações secundárias podem advir do recurso à BTE no tratamento do UM, tais como glaucoma neovascular, rubeose, catarata, hemorragia do vítreo, descolamento da retina, estrabismo e necrose escleral.(23) A rubeose, corresponde ao aparecimento de neovasos na superfície anterior da íris e pode culminar em glaucoma neovascular, caso ocorra extensão ao ângulo iridocorneano, provocando a sua oclusão.(24) A maior proximidade anatómica da placa de BTE ao cristalino para tumores de localização anterior favorece o desenvolvimento de cataratas, sobretudo para tumores de grandes dimensões, para os quais são necessárias placas maiores.(23) A hemorragia do vítreo e descolamento da retina podem ocorrer por efeito de massa do tumor, pela necrose tumoral como consequência da BTE ou no contexto de retinopatia proliferativa pós-tratamento.(23) A manipulação cirúrgica durante a colocação da placa de braquiterapia e a própria radiação podem lesar os músculos extra-oculares ou comprometer a sua vascularização, culminando em estrabismo.(23) A necrose escleral, apesar de rara, pode ocorrer, principalmente por efeito direto da radiação ou indiretamente pela inflamação.(23)

Apesar de atualmente não existir uma estratégia universalmente aceite para tratamento da RR, a similaridade patofisiológica com outras doenças que cursam com neovascularização da retina, nomeadamente a retinopatia diabética, suportou a utilização de agentes anti-angiogénicos, como o Bevacizumab.(18) A injeção intravítrea destes agentes revelou ser eficaz no tratamento da RR, existindo atualmente uma tendência crescente na sua utilização profilática de forma a diminuir a perda de visão associada ao seu aparecimento.(25)

O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) iniciou, em 2013, um programa pioneiro, de tratamento do MU com recurso à BTE. Assim, o presente trabalho tem como principal objetivo avaliar as complicações decorrentes da BTE, nomeadamente o desenvolvimento de retinopatia da radiação, bem como os principais preditores do seu aparecimento, nos doentes submetidos a esta terapêutica no CHUC.

MÉTODOS

Participantes e avaliação pré-BTE

Foram analisados os registos dos doentes com MU tratados com BTE, no CHUC, entre Novembro de 2013 e Outubro de 2020. Foram considerados para tratamento os doentes que cumpriam os critérios definidos pelas guidelines da Sociedade Americana de Braquiterapia (17) e pelo sistema de classificação do grupo COMS,(26) nomeadamente MUs de pequenas dimensões com crescimento comprovado, MUs de dimensões médias, bem como MUs de grandes dimensões, caso fosse previsível a preservação de algum grau de visão. Foi criada uma base de dados com registo das características demográficas dos doentes à data do diagnóstico, nomeadamente a idade, o sexo, a MAVC e presença ou ausência de comorbilidades. Também foram registadas características da avaliação pré-tratamento do tumor, tais como a localização, tipo de tumor, dimensões (maior diâmetro basal e espessura apical), estadiamento, segundo a 7ª edição da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)(27) e a presença ou ausência de metástases. Todos os doentes foram submetidos a uma avaliação oftalmológica pré-tratamento que incluiu avaliação da MAVC, fundoscopia, retinografia, tomografia de coerência ótica (OCT) e ecografia, sendo que para os tumores do corpo ciliar se recorreu a biomicroscopia ultrassónica (UBM) para um estudo mais preciso das dimensões e da localização dos mesmos. Os doentes foram sujeitos a uma avaliação sistémica com hemograma completo, funções hepática e renal e ecografia ou tomografia computadorizada (TC) abdominal.

Planeamento pré-BTE

Após reconstrução computacional a três dimensões do globo ocular e do tumor, integrando dados obtidos na avaliação oftalmológica pré-tratamento, foi feito o planeamento da BTE de forma a obter cobertura do tumor e margens com a mesma dose de 85 Gy prescrita ao ápex tumoral. Este planeamento inclui parâmetros como a forma e dimensão da placa, incluindo a necessidade ou não de entalhe para o nervo ótico, o número e a distribuição das fontes seladas de ¹²⁵I, a atividade, a duração do período de permanência da placa. Foram também determinadas as doses e taxas de dose da radiação para a restante retina, mácula, nervo ótico, cristalino e esclera.

As placas utilizadas foram do tipo COMS e ROPES, preparadas com sementes de ¹²⁵I.

Protocolo de seguimento pós-BTE

Todos os doentes foram avaliados 2 semanas após o tratamento, ao primeiro mês, trimestralmente até ao fim do primeiro ano e semestralmente nos anos seguintes até completarem 5 anos após BTE. A partir dessa altura a avaliação tornou-se anual. Em consulta, todos os doentes foram submetidos a avaliação da MAVC, pressão intraocular, fundoscopia, retinografia, OCT e ecografia ou UBM. Adicionalmente, foi requisitada uma avaliação sistémica com hemograma completo, funções hepática e renal e ecografia ou TC abdominal, de forma semestral nos primeiros 5 anos e anual nos anos seguintes.

Variáveis estudadas

Durante o seguimento foram registadas a MAVC, as dimensões do tumor e o desenvolvimento de complicações da BTE, nomeadamente retinopatia da radiação, rubeose, glaucoma neovascular e descolamento da retina. Registaram-se também casos de recorrência tumoral, surgimento de metástases e mortes relacionada com o MU. Foi igualmente avaliada a necessidade de enucleação secundária motivada por RR ou por recorrência tumoral.

A retinopatia da radiação foi definida pela presença de dilatações vasculares, microaneurismas, exsudatos lipoproteicos, manchas algodinosas, hemorragias ou edema retinianos na região macular ou fora desta. A rubeose foi definida pela presença de neovasos na superfície anterior da íris. O glaucoma neovascular foi diagnosticado na presença de rubeose com hipertensão ocular e neovasos no ângulo iridocorneano. O descolamento da retina foi definido perante achados compatíveis à fundoscopia e documentação por ecografia.

A MAVC foi avaliada pela escala numérica de *Snellen* e posteriormente convertida numa escala logarítmica (logMAR), bem como categorizada segundo os critérios seguintes: <20/200; 20/40-20/200 e >20/40, com a respetiva correspondência de >1; 0,3-1 e <0,3 logMAR.

Para a definição de recorrência tumoral, considerou-se significativo qualquer aumento do maior diâmetro basal ou da espessura do tumor residual. Na presença de recorrência tumoral o doente foi proposto para enucleação secundária.

Todos os doentes que desenvolveram lesões compatíveis com RR foram tratados com injeções intravítreas (IV) de anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) (*Bevacizumab*), tendo recebido como dose de carga um total de 3 injeções intravítreas (IV) em regime mensal, após o qual se seguiu um esquema de tratamento de acordo com critério clínico de necessidade PRN.

O desfecho primário considerado no presente estudo foi o desenvolvimento de retinopatia da radiação. Desfechos secundários incluíram desenvolvimento de glaucoma neovascular, rubeose, descolamento da retina, recorrência tumoral local, metastização, mortalidade relacionada com o MU e a necessidade enucleação secundária.

Análise estatística

Na análise estatística descritiva, as variáveis discretas são apresentadas através das suas frequências absoluta e relativa. As variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas sob a forma de média \pm desvio-padrão e as variáveis contínuas com distribuição não normal apresentadas sob a forma de mediana e âmbito interquartil 25-75. A distribuição das variáveis foi avaliada por observação gráfica de histograma.

Foram calculadas para os *outcomes* primários e secundários as respectivas taxas de incidência, apresentando os correspondentes intervalos de confiança a 95%

Na análise inferencial, foram contruídos modelos de regressão univariados de Cox para avaliar o efeito de variáveis clínicas individuais no desenvolvimento da RR, de forma a identificar aquelas que isoladamente se relacionassem de forma significativa com o outcome primário. A partir deste modelo, as variáveis identificadas como preditores significativos ($p < 0,25$), foram incluídas num modelo multivariado *stepwise* (*Cox Proportional Hazard Model*), de forma a identificar aquelas que mantinham a significância ($p < 0,05$) enquanto preditores de RR.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software STATA (14.0, StataCorp LLC, College Station, TX, USA) e valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Entre Novembro de 2013 e Outubro de 2020, foram tratados 147 doentes (147 olhos) com BTE. Destes 147 doentes, 83 eram mulheres (56,5%) e 64 eram homens (43,5%). A idade média ao diagnóstico foi de 61,5 ($\pm 13,4$ anos).

Cento e trinta e dois doentes (89,8%) apresentavam um tumor da coróide, localizando-se mais frequentemente na região pós-equatorial (37,4%). Relativamente às dimensões tumorais, o diâmetro médio inicial era 11,3 ($\pm 3,0$ mm) e a espessura média inicial era 6,1 ($\pm 2,2$ mm). As características pré-tratamento dos doentes e dos tumores são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Características pré-tratamento dos doentes e dos tumores

Variável		Frequência relativa (%)
Sexo		
Homens	64	43,5
Mulheres	83	56,5
Idade (anos)	61,5 ±13,4*	
Olho afetado		
Olho direito	77	52,4
Olho Esquerdo	70	47,6
MAVC pré-tratamento (logMAR)	0,4 (0,2-2,0) ⁺	
Tipo de Tumor		
Coróide	132	89,8
Corpo ciliar	12	8,2
Íris + Corpo ciliar	3	2,0
Localização do Tumor		
Pós-equatorial	55	37,4
Macular	46	31,3
Pré-equatorial	20	13,6
Peripapilar	13	8,8
Corpo ciliar	13	8,8
Dimensões do tumor		
Maior diâmetro basal (mm)	11,3 ±3,0*	
Espessura apical (mm)	6,1 ±2,2*	
Estadio AJCC		
I	22	14,9
II	67	45,6
III	54	36,7
IV	4	2,7

* Médias ±DP

+ Medianas (âmbito interquartil 25-75)

MAVC, melhor acuidade visual corrigida

AJCC, *American Joint Committee on Cancer*

Na Tabela 2 são apresentadas as características da BTE, incluindo as doses, as taxas de dose de radiação prescritas, as doses e respectivas taxas de dose de radiação ao ápex, à esclera interna, ao nervo ótico, à retina, ao cristalino e à mácula.

Foram utilizadas placas tipo COMS em 78,9% dos doentes e tipo ROPES 21,1%, com tamanhos variáveis entre 12 e 20, tendo sido mais frequentemente usadas placas de 15 mm (20,4%). A duração mediana do tratamento com BTE foi de 120 horas (120-168).

O seguimento mediano foi de 24 meses (12-44), tendo sido perdido o seguimento em dois doentes.

Tabela 2 Características dosimétricas da BTE

Variável		Frequência relativa (%)
Tipo de Placa		
COMS	116	78,9
ROPES	31	21,1
Tamanho da placa (mm)		
12	29	19,7
14	28	19,0
15	30	20,4
16	25	17,0
18	28	19,1
20	7	4,8
Doses de (cGy) e Taxas de dose de radiação (cGy/h)*		
Dose prescrita	85,9 (85,1-87,2)	
Percentagem de dose prescrita	101,0 (100,1-102,6)	
Taxa de dose prescrita	75,5 (58,7-90,1)	
Ápex tumoral		
Dose	86,9 (85,2-100,6)	
Taxa de dose	86,2 (85,0-93,3)	
Esclera interna		
Dose	306,8 (225,6-458,7)	
Taxa de dose	280,7 (190,9-389,9)	
Nervo ótico		
Dose	49,0 (30,0-69,0)	
Taxa de dose	39,4 (24,0-59,3)	
Retina		
Dose	9,8 (7,9-13,0)	
Taxa de dose	8,6 (6,9-10,8)	
Cristalino		
Dose	21,4 (15,0-32,8)	
Taxa de dose	18,2 (12,7-25,8)	
Mácula		
Dose	63,6 (31,1-127,8)	
Taxa de dose	55,4 (27,8-119,9)	
Duração da BTE (horas)*	120 (120-168)	

* Medianas (âmbito interquartil 25-75)

BTE, braquiterapia episcleral

cGy, centigray; cGy/h, centigray por hora

Na Tabela 3 são apresentadas as frequências absolutas e relativas das complicações relacionadas com o MU, das complicações tumorais e de enucleação secundária, sendo calculadas as respectivas taxas de incidência na Tabela 4.

Tabela 3 Frequência de complicações relacionadas com a BTE e com tumor

Variável	N	Frequência relativa (%)
Complicações da BTE		
Retinopatia da radiação	63	43,2
Glaucoma neovascular	15	10,2
Rubeose	19	13,0
Descolamento da retina	42	28,6
Complicações relacionadas com o MU		
Recorrência	8	5,4
Metastização	18	12,2
Morte relacionada com o MU	17	11,6
Enucleação secundária		
Por retinopatia da radiação	2	
Por recorrência tumoral	6	

MU, melanoma da úvea

BTE, braquiterapia episcleral

Tabela 4 Taxas de incidência de complicações relacionadas com a BTE e com o MU

Evento	Taxa de incidência (/100 pessoas-ano)	Intervalo de confiança 95%
Complicações da BTE		
Retinopatia da radiação	27,7	21,6-35,4
Glaucoma neovascular	4,2	2,5-6,9
Rubeose	5,3	3,4-8,3
Descolamento da retina	11,7	8,7-15,9
Complicações tumorais		
Recorrência	2,2	1,1-4,5
Metastização	5,2	3,3-8,3
Morte relacionada com o MU	4,7	2,9-7,5
Enucleação secundária	2,3	1,1-4,5

MU, melanoma da úvea

BTE, braquiterapia episcleral

A RR foi a complicação terapêutica mais frequente, tendo sido diagnosticada em sessenta e três doentes (43,2%), com uma taxa de incidência de 27,69 /100 pessoas-ano. O Glaucoma neovascular foi diagnosticado em 10,2% dos doentes, 13,0% dos doentes desenvolveram rubeose e em 28,6% ocorreu descolamento da retina.

Após o diagnóstico de RR, os doentes receberam uma mediana de 3 (3-6) injeções IV de Bevacizumab.

Obteve-se um controlo tumoral local adequado em 94,6% dos doentes. A taxa de incidência de recorrência tumoral foi 2,24/100 pessoas-ano. Relativamente a outras complicações relacionadas com o tumor, 12,2% dos doentes desenvolveram metastização à distância durante o seguimento, apresentando este evento um risco de 5,21%/ano. Em dezassete doentes (11,6%) foi registada morte diretamente relacionada com o MU, relacionada com complicações da metastização sistémica. Dois doentes foram submetidos a enucleação secundária motivada por complicações da RR.

Os resultados da análise univariada (Tabela 5) mostraram que as variáveis contínuas que, isoladamente, se relacionavam de forma significativa com o desenvolvimento de RR eram a idade do doente à data do diagnóstico ($P = 0,037$), as dimensões tumorais iniciais, especificamente o maior diâmetro basal ($P = 0,043$) e a espessura apical ($P = 0,004$) e as características dosimétricas da BTE, como a dose de radiação ao ápex tumoral ($P = 0,032$), à retina ($P = 0,031$) e à mácula ($P = 0,002$) Revelaram-se igualmente significativas para o desenvolvimento da RR as taxas de dose de radiação fornecidas à retina ($P = 0,010$) e à mácula ($P = 0,004$). O teste Log-Rank para avaliação das variáveis discretas revelou que o tipo de tumor ($P = 0,027$) e a localização do tumor ($P = 0,039$) apresentavam significância na análise univariada (Tabela 5).

Tabela 5 Regressões de Cox univariadas para variáveis clínicas

Evento	Variáveis	P	Hazard Ratio	Intervalo de Confiança 95%
Retinopatia da Radiação	Características demográficas dos doentes			
	Idade	0,037	0,981	0,963-0,999
	Sexo	0,953*		
	Características dos tumores			
	Tipo de tumor	0,027*		
	Localização do tumor	0,039*		
	Maior diâmetro basal inicial	0,043	1,097	1,003-1,201
	Espessura apical inicial	0,004	1,157	1,047-1,279
	Características dosimétricas da BTE			
	Dose de radiação prescrita	0,249	0,942	0,851-1,043
	Percentagem da dose de radiação prescrita	0,249	0,951	0,872- 1,036
	Taxa de dose prescrita	0,920	1,000	0,988-1,014
	Ápex tumoral			
	Dose	0,032	0,977	0,956-0,998
	Taxa de dose	0,541	0,996	0,982-1,009
	Nervo ótico			
	Dose	0,486	1,001	0,997-1,006
	Taxa de dose	0,341	1,003	0,997-1,009
	Esclera interna			
	Dose	0,053	1,001	0,999-1,002
	Taxa de dose	0,055	1,001	0,999-1,003
	Retina			
	Dose	0,031	1,052	1,005-1,102
	Taxa de dose	0,010	1,093	1,022-1,168

* Valores obtidos por teste Log-rank

Tabela 5 Regressões de Cox univariadas para variáveis clínicas (continuação)

Evento	Variáveis	<i>P</i>	<i>Hazard Ratio</i>	Intervalo de Confiança 95%
Retinopatia da Radiação	Características dosimétricas da BTE			
	Cristalino			
	Dose	0,221	0,989	0,973-1,006
	Taxa de dose	0,221	0,987	0,968-1,008
	Mácula			
	Dose	0,002	1,004	1,001-1,006
	Taxa de dose	0,004	1,004	1,001-1,007
	Tipo de placa	0,075*		
	Duração da BTE	0,963	1,000	0,994-1,007

* Valores obtidos por teste Log-rank

Os resultados da análise multivariada (Tabela 6) demonstraram que a idade do doente à data do diagnóstico ($P = 0,039$), a espessura apical do tumor ($P < 0,001$), a dose de radiação ao cristalino ($P = 0,008$) e a localização peripapilar do tumor ($P = 0,039$) foram preditores significativos para o desenvolvimento de RR.

Tabela 6 Fatores preditivos de desenvolvimento de Retinopatia da Radiação

Evento	Variáveis	<i>P</i>	<i>Hazard Ratio</i>	Intervalo de Confiança 95%
Retinopatia da radiação	Idade	0,039	0,981	0,963-0,999
	Espessura apical inicial	<0,001	1,395	1,180-1,649
	Dose de radiação ao cristalino	0,008	0,957	0,926-0,989
	Localização peripapilar do tumor	0,039	2,128	1,038-4,362

DISCUSSÃO

O tratamento do MU tem como principais objetivos a erradicação tumoral e manutenção de controlo local, bem como, quando possível, a conservação do globo ocular com alguma visão.(2) A BTE apresenta-se como uma modalidade terapêutica conservadora do globo ocular, com excelentes taxas de controlo tumoral, apesar dos efeitos adversos e compromisso visual adicional. (2)

A RR é uma das complicações mais frequentes da BTE, estando descrita na literatura uma incidência que pode chegar aos 63%.(4) Esta complicação tem como fator precipitante a lesão do endotélio vascular da retina mediada pela radiação, o que despoleta uma vasculopatia oclusiva microvascular com isquemia progressiva da retina, que culmina no crescimento de neovasos.(20) Algumas das alterações mais precocemente detetáveis incluem edema retiniano, microaneurismas e ectasias vasculares.(20)

Os resultados do presente estudo demonstram a eficácia da BTE no controlo do tumor, conseguindo-se controlo local em 94,6% dos casos, estando de acordo com a literatura mais atual, que reporta que, com uma seleção criteriosa dos doentes, é possível atingir controlo tumoral em 98% dos casos. (2)

A RR foi a complicação mais frequente, tendo surgido em 43,2% dos doentes com uma taxa de incidência de 27,7/100 pessoas-ano. A partir de uma análise multivariada, concluiu-se que o preditor mais importante para o desenvolvimento de RR era a localização peripapilar do tumor. Outras variáveis identificadas como significativas com preditores desta complicação foram a idade do doente à data do diagnóstico, a espessura apical do tumor e a dose de radiação ao cristalino.

Gündüz *et al* reportaram uma série de 1300 doentes com MUs posteriores tratados com BTE, na qual uma análise multivariada num subgrupo de 329 doentes tratados com ¹²⁵I BTE revelou que os preditores mais importantes para desenvolvimento de retinopatia da radiação eram a espessura tumoral superior a 5mm ($P = 0,001$), localização coroideia ($P = 0,03$) e uma taxa de dose de radiação à base tumoral superior a 260 cGy/h ($P = 0,05$). (20) Atendendo aos preditores de RR para a coorte do nosso estudo, observa-se que a espessura tumoral e localização posterior do tumor são coincidentes com os preditores apresentados no trabalho de Gündüz *et al*.

A significância da dose de radiação ao cristalino enquanto preditor do desenvolvimento de RR poderá ser interpretada como traduzindo a localização do tumor e, por conseguinte, a posição mais posterior da placa. O facto de se apresentar como uma variável protetora (HR, 0,96; IC

95%, 0,93-0,99), poderá significar que o cristalino foi exposto a menos radiação por estar mais distanciado da placa, tendo em conta a maior frequência de MU com localização posterior.

Para tumores de maiores dimensões, nomeadamente maior espessura, doses superiores de radiação vão atingir as estruturas oculares, as quais, estão associadas a um aumento da incidência de RR.(28) Poderemos então inferir que, parte da incidência de RR que registámos será também explicável pelas doses de radiação prescritas às várias estruturas oculares, bem como pela percentagem de dose prescrita, apesar de estas variáveis não terem sido identificadas com preditoras de RR na análise multivariada, à excepção da dose de radiação ao cristalino. Por outro lado, tal como previamente havia sido descrito,(20, 21) parece haver uma maior sensibilidade do polo posterior aos efeitos da radiação, o que é concordante com o facto de a maioria dos tumores na presente coorte terem essa localização.

Bianciotto C. *et al*, reportaram idade jovem ao diagnóstico (OR, 1,44; IC 95%, 1,25-1,67) como um preditor de desenvolvimento de RR proliferativa (22). De forma semelhante, os nossos resultados mostram que a idade do doente à data de diagnóstico (HR, 0,98; IC 95%, 0,96-0,99) constitui uma variável protetora para o desenvolvimento de RR.

Além da RR, o descolamento da retina, a rubeose e o glaucoma neovascular são complicações frequentemente descritas após BTE com ¹²⁵I. (4) O descolamento da retina pode ocorrer no contexto do síndrome tóxico do tumor, que traduz a persistência de exsudação e de isquémia com produção de fatores angiogénicos pelo tumor, após a sua irradiação.(2) A rubeose e o glaucoma neovascular são maioritariamente causadas pela isquémia retiniana secundária à vasculopatia oclusiva induzida pela radiação.(23)

Relativamente a complicações relacionadas com o MU, 12,2% dos doentes desenvolveram metástases durante o seguimento, com uma taxa de incidência de 5,2/100 pessoas-ano e 11,6% dos doentes morreram devido a causas relacionadas com o MU, com uma taxa de incidência de 4,7/100 pessoas-ano. Gündüz, K. *et al* obtiveram resultados semelhantes numa série de 630 doentes, reportando desenvolvimento de metástases em 12% dos doentes e 10% de mortes relacionadas com o MU.(29)

O carácter retrospectivo deste estudo, o facto de os dados serem relativos a um único centro de referência, com um tempo médio de seguimento modesto, constituem limitações do mesmo.

Em conclusão, a BTE é uma modalidade terapêutica com utilização estabelecida no tratamento do MU. No entanto, é essencial conhecer e compreender as possíveis complicações deste tratamento, nomeadamente da RR, a mais frequente. Os resultados deste estudo mostram que a RR surge em quase metade dos doentes submetidos a BTE. A localização peripapilar, a espessura apical, a idade, e a dose de radiação ao cristalino foram

os principais preditores do desenvolvimento da RR. Apesar das complicações que podem advir desta modalidade terapêutica, o excelente controlo local reitera a sua validade como alternativa à enucleação, com todas as vantagens de uma abordagem conservadora, nomeadamente os resultados cosméticos e qualidade de vida do doente.

REFERÊNCIAS

1. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2017;11:279-89.
2. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24.
3. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.
4. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017;31(2):241-57.
5. Coutinho I, Teixeira T, Simões PC, Lopes JC, Borrego M, Fernandes J, et al. Choroidal Melanoma. 2017. 2017;30(7-8):5.
6. Souto EB, Zielinska A, Luis M, Carbone C, Martins-Gomes C, Souto SB, et al. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(1):15-32.
7. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1169-84.
8. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):969-82.
9. 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(12):1684-93.
10. Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, Di Nicola M, Masoomian B, Barna LE, et al. Visual Outcome and Millimeter Incremental Risk of Metastasis in 1780 Patients With Small Choroidal Melanoma Managed by Plaque Radiotherapy. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(12):1325-33.
11. Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, Freire J, Emrich J, Reiff J, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118(2):402-7.
12. Shields CL, Shah SU, Bianciotto CG, Emrich J, Komarnicky L, Shields JA. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. *Ophthalmology*. 2013;120(1):55-61.
13. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady L. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(1):97-102.
14. Shields CL, Sioufi K, Robbins JS, Barna LE, Harley MR, Lally SE, et al. LARGE UVEAL MELANOMA (≥ 10 MM THICKNESS): Clinical Features and Millimeter-by-Millimeter Risk of Metastasis in 1311 Cases. The 2018 Albert E. Finley Lecture. *Retina*. 2018;38(10):2010-22.
15. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):186-96.
16. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015;122(2):414-28.
17. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1-14.
18. Yu H, Scheffler A. Radiation Retinopathy—A Review of Past and Current Treatment Strategies. *US Ophthalmic Review*. 2020;13:34.
19. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Shields JA. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3):233-8.
20. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation Retinopathy Following Plaque Radiotherapy for Posterior Uveal Melanoma. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(5):609-14.
21. Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(10):629-32.

22. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2010;117(5):1005-12.
23. Peddada KV, Sangani R, Menon H, Verma V. Complications and adverse events of plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2019;11(4):392-7.
24. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:26.
25. Shields CL, Dalvin LA, Chang M, Mazloumi M, Fortin P, McGarrey M, et al. Visual Outcome at 4 Years Following Plaque Radiotherapy and Prophylactic Intravitreal Bevacizumab (Every 4 Months for 2 Years) for Uveal Melanoma: Comparison With Nonrandomized Historical Control Individuals. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(2):136-46.
26. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control*. 2004;11(5):304-9.
27. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):376-83.
28. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):101-8.
29. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):579-89.