

Melanoma uveal. Braquiterapia

Uveal melanoma. Brachytherapy

A. Piñeiro Ces, M. Rodríguez Bande, M. Santiago Varela, P. Silva Rodríguez, M. Pardo Pérez, F. Ruiz-Oliva Ruiz, MJ. Blanco Teijeiro

Resumen

La braquiterapia es el tratamiento conservador más extendido para el melanoma uveal y hay distintos tipos de isótopos radiactivos que se pueden utilizar. En este capítulo se trata de explicar las características de estos isótopos, la indicación de braquiterapia en el melanoma uveal, la técnica quirúrgica, así como el seguimiento de los pacientes y las principales complicaciones que existen después del tratamiento.

Resum

La braquiteràpia és el tractament conservador més utilitzat per al melanoma uveal. Existeixen diferents tipus d'isòtops radioactius que es poden emprar en braquiteràpia. En aquest capítol s'expliquen les característiques d'aquests isòtops, la indicació de braquiteràpia en el melanoma uveal, la tècnica quirúrgica així com el seguiment dels pacients i les principals complicacions post-tractament.

Abstract

Brachytherapy is the most widespread conservative treatment for uveal melanoma. Different types of radioactive isotopes are available that can be used in brachytherapy. In this chapter we try to explain the characteristics of these isotopes, the indication of brachytherapy in uveal melanoma, the surgical technique as well as the follow-up of patients and the main post-treatment complications.

4.6. Melanoma uveal. Braquiterapia

Uveal melanoma. Brachytherapy

A. Piñeiro Ces^{1,2}, M. Rodríguez Bande^{1,2}, M. Santiago Varela^{1,2}, P. Silva Rodríguez³, M. Pardo Pérez^{4,2}, F. Ruiz-Oliva Ruiz¹, MJ. Blanco Teijeiro^{1,2}

¹Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto (URQTA). Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR): Unidad de Tumores Intraoculares del Adulto. Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. ²Grupo de Tumores Intraoculares del Adulto. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Santiago de Compostela. ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela. ⁴Grupo Obesidómica. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Santiago de Compostela.

Correspondencia:

Antonio Piñeiro Ces

e-mail: antonio.pineiro@usc.es

Introducción

En la actualidad, los dos principales tratamientos para el melanoma uveal (MU) siguen siendo los mismos que hace dos décadas: la enucleación y la braquiterapia. La enucleación, en general, estaría indicada en los tumores de tamaño grande, en aquellos que tengan una extensión extraescleral mayor de 5 mm o una afectación de nervio óptico de más de 180°, y también cuando se demuestre una recidiva local y complicaciones oculares no tratables o muy dolorosas, después de seguir tratamientos conservadores.

Sin embargo, la braquiterapia continúa siendo el tratamiento de elección en aquellos casos de melanoma uveal de tamaño pequeño y mediano, en los que se pretende mantener el globo ocular y la función visual.

Concepto de braquiterapia. Tipos de placas

La radiactividad es la energía generada por un núcleo atómico inestable que contiene un exceso de neutrones. Los elementos radiactivos emiten tres tipos de radiación¹:

- *Partículas alfa*: con una carga eléctrica positiva (núcleos de helio).
- *Partículas beta*: con una carga eléctrica negativa (electrones).
- *Rayos gamma*: que no contienen carga eléctrica. Son similares a los rayos X, pero, a diferencia de estos, se originan en un núcleo atómico, y no en los electrones periféricos.

Existen básicamente dos tipos diferentes de radioterapia:

- *Telerradioterapia*: en los casos en los que se emite la radiación desde una distancia remota con respecto al paciente. Entre las formas de este tratamiento hay que considerar la radioterapia externa y la que tiene partículas cargadas.
- *Braquiterapia*: se administra mediante la aplicación directa de un isótopo radiactivo a la superficie del globo ocular y esta es la técnica empleada en la radioterapia con placas radiactivas de colocación epiescleral.

La braquiterapia epiescleral ha surgido como terapia alternativa a la enucleación en 1930², con el intento de preservar el globo

Isótopo	Energía (meV)	Tipo de radiación	Vida media	Protección media (Pb)	Ventajas	Inconvenientes
⁶⁰ Co	1,25	Gamma	5,26 años	11 mm	- Buena penetración - Vida media larga	- Poca protección para el personal - Dificultad de blindaje
¹⁹² Ir	0,38	Gamma	74,2 días	2,7 mm	- Buena penetración - Fácil diseño de la placa	- Poca protección para el personal - Dificultad de blindaje
¹⁰⁶ Ru	3,5	Beta	366 días	0,7 mm	- Facilidad de blindaje - Irradiación solo de una profundidad determinada	- Solo para tumores con alturas menores o iguales a 5 mm
¹⁹⁸ Au	0,42	Gamma	3 días	5 mm	- Buena energía	- Vida media corta
¹⁰³ Pd	0,21	Gamma	17 días	0,008 mm	- Alta tasa de dosis	- Vida media corta
¹²⁵ I	0,032	Gamma	59,6 días	0,025 mm	- Protección personal - Facilidad de blindaje - Buena penetración tisular - Diseño de placa individualizado	- Vida media corta

Tabla 1. Isótopos radiactivos en la braquiterapia para el melanoma uveal.

ocular en el tratamiento de tumores intraoculares. La contribución de HB Stallard ha sido importante en la historia de la oftalmología, ya que comenzó a tratar el melanoma uveal con ⁶⁰Co^{3,4}, diseñando las primeras placas aplicables a la superficie epiescleral. Desde entonces, en la braquiterapia para el melanoma uveal, se han utilizado diferentes isótopos radiactivos (¹²⁵I, ¹⁹²Ir, ¹⁰⁶Ru, ¹⁹⁸Au y ¹⁰³Pd) (Tabla 1).

El ¹²⁵I ha sido el isótopo empleado en el *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS)⁵. En la actualidad es el isótopo más usado a nivel mundial junto con el ¹⁰⁶Ru. Se trata de un isótopo radiactivo que emite una radiación gamma. Tiene una vida media de 60 días y una penetración que llega hasta los 10 mm. La mayoría de las placas son redondeadas, cóncavo-convexas, con una cubierta de oro también circular y miden de 12 a 24 mm de diámetro. Asimismo, tienen un reborde hacia la cara cóncava, en la cual se adhiere un molde de silicona con hendiduras distribuidas de manera uniforme, en anillos concéntricos, en las que se colocan las semillas de ¹²⁵I (Figura 1). Precisan un ensamblaje previo. Permiten adaptar la dosimetría individualmente para cada paciente y ajustar el número y posición de las semillas.

Las placas de ¹⁰⁶Ru consisten en una fina capa del isótopo, que emite una radiación beta, encapsulada en una lámina de plata.



Figura 1. Fotografía de cubierta de oro para ¹²⁵I braquiterapia. Se puede observar la escotadura en el borde de la placa, con el fin de aplicarla a tumores localizados en el polo posterior y en contacto con el nervio óptico.

El ¹⁰⁶Ru tiene una vida media de 374 días y una penetración de hasta 5 mm.

Muchas unidades de oncología ocular disponen de más de un isótopo radiactivo.

Dosimetría

La tasa de radiación necesaria para el tratamiento adecuado del melanoma uveal todavía podría ser discutida en la actualidad, pero en general oscila entre 50 y 100 Gy. Hay trabajos que relacionan dosis inferiores con una mayor fallo en la respuesta local⁶. En las fases iniciales el estudio COMS eligió 100 Gy en el ápex tumoral, con una tasa de radiación de 50-125 cGy/h⁷.

Sin embargo, en 1996, después de la información de la *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM), el COMS cambió la dosis a 85 Gy en el ápex tumoral, con una tasa de 43 a 105 cGy/h⁸. Posteriormente la *American Brachytherapy Society* avaló la dosis del COMS como la guía para el tratamiento del melanoma uveal^{9,10}.

Indicaciones de braquiterapia

Las indicaciones de braquiterapia se han ampliado en las últimas décadas. Así, en la actualidad, se utilizan en tumores de iris, cuerpo ciliar y coroides (también yuxtapapilares), e incluso con extensión extraescleral limitada a la base del tumor. La aplicación de la braquiterapia ¹²⁵I se ha extendido gracias a los resultados del COMS para melanomas de tamaño mediano. En este ensayo clínico, aleatorizado y proyectivo, se demostró igual supervivencia tanto en los pacientes enucleados como en aquellos sometidos a braquiterapia¹¹. Hay grupos que hoy en día optan por la braquiterapia en melanomas de tamaño grande, y saben que las complicaciones locales por efecto de la gran cantidad de radiación son más frecuentes e importantes, y hacen difícil el mantenimiento de la función visual e incluso del globo ocular¹².

Los criterios actuales y generales para la indicación de la braquiterapia con ¹²⁵I¹³ son:

- *Tumores medianos* de la clasificación COMS (menores de 16 mm de base/2,5-10 mm de altura) y T2, según la clasificación *Tumor Node Metastasis* (TNM)¹⁴.
- *Tumores pequeños*, según la clasificación COMS (mayores de 5 mm de base/1-2,5 mm de altura) y T1, según la clasificación TNM, que han sido sometidos a observación y demuestran signos de riesgo y crecimiento documentado.

Los criterios de exclusión serían:

- Tumores con extensiones extraoculares mayores de 5 mm o estadio T4e.
 - Ojos ciegos dolorosos y sin percepción visual.
- Además de los criterios expresados anteriormente, antes de decidir el tratamiento mediante braquiterapia, se debe llevar a cabo:
- Una exploración oftalmológica completa de ambos globos oculares del paciente.
 - Un estudio ecográfico de la masa intraocular: con la búsqueda de todos los signos ecográficos propios del melanoma y que incluya mediciones de base longitudinal, transversal y de altura.
 - Un estudio de la posible enfermedad sistémica: en general, no se inicia el tratamiento hasta que se ha descartado la presencia de las metástasis secundarias al melanoma. La extensión sistémica no es una contraindicación absoluta, aunque no se recomienda si la expectativa de supervivencia es pobre.
 - Ofrecer una explicación al paciente de las posibilidades de tratamiento y por qué se le propone la braquiterapia en su caso.
 - La firma del consentimiento informado correspondiente.

Planificación para braquiterapia ¹²⁵I

El objetivo de la planificación es conseguir la dosis adecuada para tratar el tumor y preservar al máximo las estructuras críticas oculares. Para ello se deben seguir unos pasos:

- *Elaborar un registro informatizado de toda la información clínica*: exploración oftalmológica, pruebas de diagnóstico por imagen, resultado de rastreo y consentimientos informados.
- *Seleccionar la placa y el radioisótopo*: el diámetro de la placa debe exceder entre 4 y 6 mm la mayor base de la masa medida por la ecografía, con el fin de cubrir el margen tumoral con seguridad (2-3 mm de margen libre alrededor de la base). En casos de tumores peripapilares, pueden emplearse placas con escotadura (Figura 1) y en los ciliocoroideos, placas curvadas en forma de *boomerang*.

El radioisótopo se selecciona en función de su penetración y las características dosimétricas que permitan tratar el tumor con las dosis curativas, pero al mismo tiempo mínimas a las estructuras oculares sanas.

- *Prescripción y tasa de la dosis:* el punto de prescripción es el ápex del tumor y la dosis mínima recomendada es de 85 Gy con una tasa de dosis superior a 0,60 Gy/h¹⁰. Además debe ser calculado el tiempo necesario para la aplicación del tratamiento, que suele oscilar entre 3 y 7 días (es importante no solo para el paciente, que debe permanecer ingresado durante todo ese tiempo, sino también para la organización de la actividad quirúrgica del Servicio de Oftalmología).
- *Planificación dosimétrica provisional:* en los Servicios de Radioterapia y Radiofísica, se calcula el tiempo de radiación preciso, y se consideran como principales factores el tamaño del tumor y la radiactividad de las semillas disponibles de ¹²⁵I.
- *Procedimiento quirúrgico:* siempre se ha considerado que la colocación de placas radiactivas es un acto quirúrgico que debe ser llevado a cabo por médicos especialistas en oftalmología, formados en técnicas de cirugía vitreoretiniana y tumores intraoculares. En general, esta cirugía se lleva a cabo mediante anestesia peribulbar. Se comienza con una disección de la conjuntiva en el área de localización tumoral. A continuación, mediante transiluminación pupilar o transescleral a 180° del tumor, se marcan los límites de la masa. Antes de colocar la placa radiactiva, se comprueba su correcta localización (2 mm de margen de seguridad alrededor de la base tumoral) mediante la sutura de una placa de simulación y transiluminación. En algunos casos, sobre todo en los tumores coroideos de localización posterior, es necesario realizar una ecografía de control intraoperatoria con la placa de simulación para comprobar su correcto posicionamiento¹⁵ (Figura 2). Esta placa de simulación es suministrada por el fabricante, y consiste en un aro metálico con superficie de metacrilato transparente y con la misma medida de diámetro que las placas de oro.

Después, se coloca la placa radiactiva y se suturan sus ojales a la esclera, en el límite más anterior de la masa tumoral (Figura 3). En los casos en que los músculos extraoculares interfieran con el

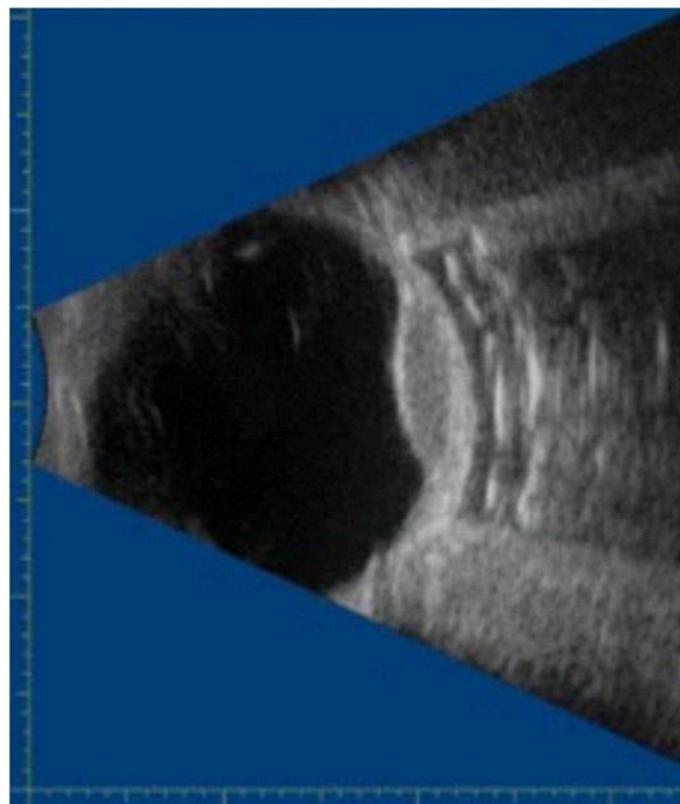


Figura 2. Control ecográfico de una adecuada localización de la placa radiactiva de ¹²⁵I.

adecuado posicionamiento de la placa, deben ser temporalmente desinsertados y fijados en otra localización. La intervención finaliza con la sutura de la conjuntiva y la oclusión ocular con un parche de plomo o gafas de protección.

Pasado el tiempo planificado, se procede a la retirada quirúrgica de la placa, así como a la reinserción de los músculos en su posición original. Por último, es necesaria la emisión de un informe dosimétrico definitivo.

Seguimiento clínico tras la braquiterapia

Los efectos de la braquiterapia sobre el tumor y las estructuras oculares comienzan a detectarse entre seis meses y dos años después del tratamiento (Figuras 4-6). Los principales signos de respuesta local son: el cese del crecimiento del tumor o su aplanamiento con arrugamiento de la superficie, la resolución del desprendimiento de retina exudativo y el aumento de la reflectividad interna en el estudio ecográfico. Se deben evaluar

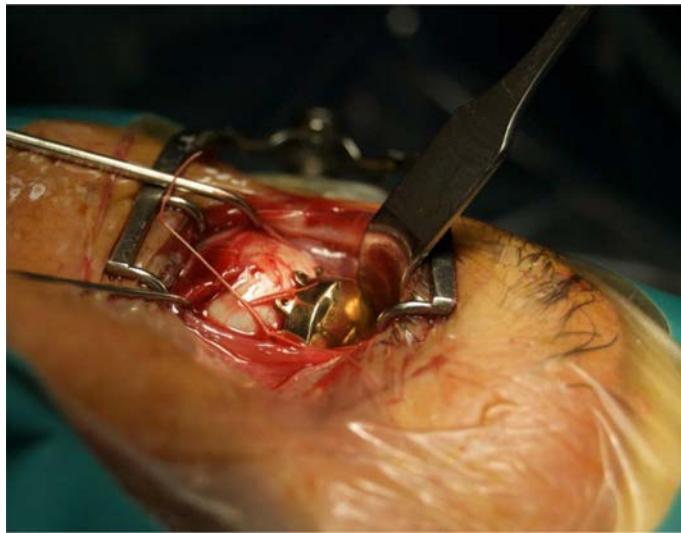


Figura 3. Acto quirúrgico de sutura epiescleral de la placa de ^{125}I .

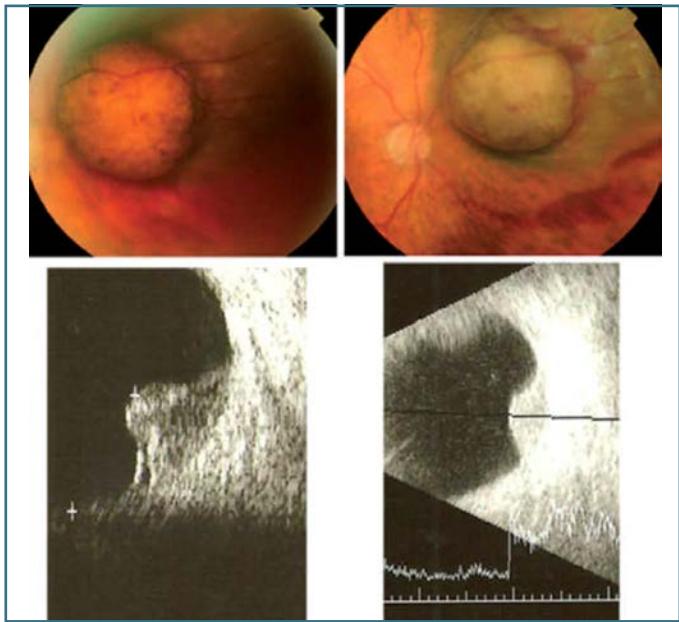


Figura 5. Evolución de un melanoma de coroides con morfología en champiñón, tras colocar una placa radiactiva de ^{125}I . La primera columna de la izquierda (retinografía+ecografía) corresponde al momento del diagnóstico. Dos años después del tratamiento, se observa una disminución en altura de la masa y una evolución a morfología nodular.

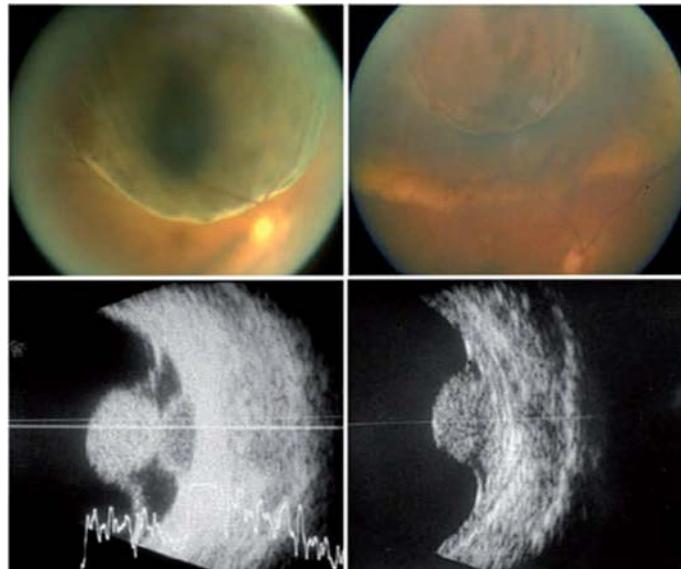


Figura 4. Evolución de un melanoma de coroides con morfología en champiñón, desde antes del tratamiento con ^{125}I (imágenes de la izquierda) hasta cinco años después (imágenes de la derecha). Se observa una disminución en altura de la masa, y una reabsorción no completa del desprendimiento de retina exudativo.

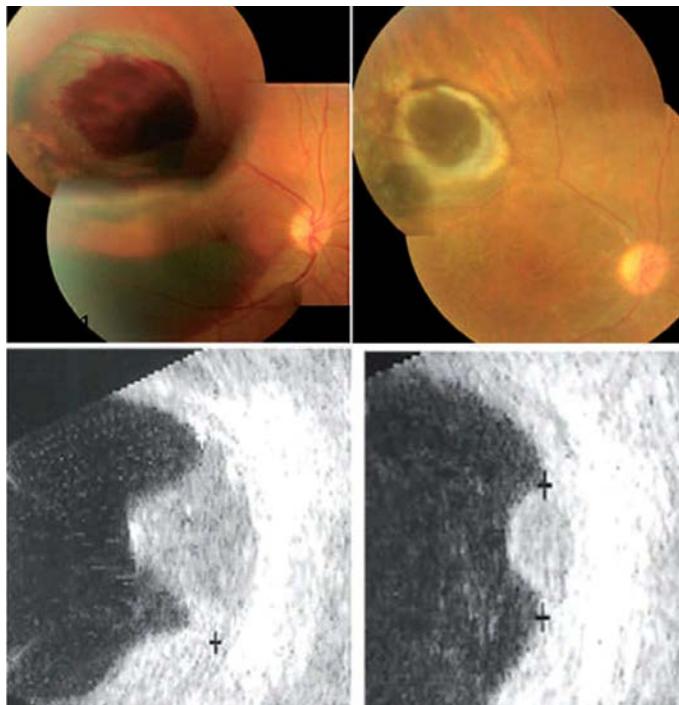


Figura 6. Evolución de otro caso de melanoma de coroides después del tratamiento con ^{125}I . A la izquierda: retinografía y ecografía antes del tratamiento. A la derecha: un año después de la radiación.

también la aparición de los efectos secundarios que pueden llevar a la pérdida de la función visual y del globo ocular.

El seguimiento oftalmológico del paciente debería realizarse cada seis meses durante los cinco primeros años (aportando el rastreo metastásico necesario), y después con una periodicidad anual durante el resto de la vida del paciente. Esta frecuencia en

los rastreos metastásicos ya había sido propuesta en el estudio COMS. Sin embargo, en algunos centros de oncología ocular, puede verse modificada en función de los resultados moleculares obtenidos en la realización de la biopsia pronóstica antes del tratamiento. Así, en aquellos pacientes con alto riesgo de metástasis se aconsejan rastreos cuatrimestrales mediante resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal, durante 2 o 3 años, después del tratamiento local.

Recidiva local

En general, todas las series encuentran un bajo porcentaje de recurrencia del tumor después del tratamiento mediante braquiterapia (entre el 0 y el 19% de los casos)^{16,17}. Entre los factores importantes que pueden influir en la aparición de la recidiva local se encuentran: la dosis de la radiación, la tasa de la dosis, la localización y el tamaño del tumor, los hallazgos en la anatomía patológica de la masa, así como los factores genómicos y, por supuesto, la correcta colocación de la placa. La recidiva también tiende a ser más frecuente en los tumores yuxtagapilares en los que se utilizaron isótopos de baja energía¹⁶. Cuando se detecta una recidiva, se podría valorar una nueva braquiterapia y/o una enucleación.

Complicaciones locales de la braquiterapia

La aparición de las complicaciones locales derivadas del tratamiento conservador por braquiterapia son muy importantes en el seguimiento del paciente y la conservación de la función visual. Estas complicaciones pueden aparecer en un tiempo más o menos largo y, en general, no previsible. Dependen de muchos factores, tanto generales como individuales, pero habría que tener en cuenta los siguientes:

- La radiación (la dosis, la tasa y las dosis recibidas por las estructuras fundamentales del globo ocular).
- El tamaño del tumor.
- La variabilidad individual, no predecible.

Las principales complicaciones por braquiterapia son:

- *La catarata:* es una de las complicaciones más frecuentes, sobre todo en aquellos casos de melanomas

asentados en la porción más anterior de la úvea: en la coroides periférica y en el cuerpo ciliar e iris. En 2007, el COMS publicó la incidencia de catarata después de la braquiterapia con ¹²⁵I: a los cinco años, el 83% de los globos oculares tratados habían desarrollado una catarata, y el 12% precisaron un tratamiento quirúrgico¹⁸.

- *La neuropatía óptica:* es la principal complicación de tumores localizados muy posteriores. Ocurre como resultado directo de los efectos neuropáticos, causados por la vasculopatía inducida por la radiación. En la actualidad, se disponen de pocos recursos terapéuticos eficaces. Se han obtenido resultados pobres con la inyección intravítreas de acetónido de triamcinolona¹⁹ y los agentes antiangiogénicos²⁰.
- *La retinopatía de radiación:* es quizás la complicación más frecuente en todos los pacientes tratados con braquiterapia (entre el 30 y el 50% de los casos)²¹. Se debe a una microvasculopatía oclusiva retiniana que conduce a la isquemia por la pérdida de pericitos y las células endoteliales y de forma secundaria a la neovascularización y al edema macular. En general, exige realizar una angiografía fluoresceína y un tratamiento con fotocoagulación sectorial y/o anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), en la mayor parte de los casos^{13,21,22} (Figuras 7 y 8). Para el edema macular se han llevado a cabo estudios con la inyección intravítreas¹⁹ o periocular de corticoides²³, obteniéndose buenos resultados.
- *El glaucoma neovascular:* es la complicación más grave, y constituye una de las causas más frecuentes de enucleación secundaria²⁴.
- *El síndrome del tumor tóxico:* se pueden producir desprendimientos de retina exudativos, como resultado de un aumento de permeabilidad vascular causada por altas dosis de radiación. Esta complicación podría autorresolverse en semanas o meses. Sin embargo, estos acúmulos de líquido subretiniano pueden resultar irreversibles provocando una importante atrofia de fotorreceptores. Damato implantó el término de síndrome del tumor tóxico para describir los casos de desprendimiento exudativo de la retina, rubeosis y glaucoma neovascular asociado, por persistencia de un



Figura 7. Ejemplo de la retinopatía de radiación después de la braquiterapia con ^{125}I (imágenes correspondientes a la evolución, fechas representadas en mes/año). En la retinografía de 04/08, se puede observar la aparición de una exudación dura que rodea la masa junto a unos exudados algodonosos y unas hemorragias perimaculares. En la retinografía correspondiente a 04/10, se refleja la buena respuesta a una fotocoagulación retiniana parcial. Además se puede observar la buena respuesta local del melanoma uveal a la braquiterapia.



Figura 8. En este caso, puede observarse una buena respuesta local a la braquiterapia ^{125}I . Sin embargo, llevaba asociada una gran exudación local que con el tiempo, a pesar del tratamiento local con fotocoagulación y anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), evolucionó a un desprendimiento exudativo completo de la retina.

tumor isquémico y exudativo tras la braquiterapia. Dicha situación se podría tratar con corticoides intraoculares y/o anti-angiogénicos, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica, endorresección o resección local transescleral, dependiendo del tamaño de la lesión y la severidad de las complicaciones²⁵.

Bibliografía

1. Capeans Tomé C. *Melanomas de la úvea*. Comunicación solicitada. Sociedad Española de Oftalmología. LXIX Sociedad Española de Oftalmología; 1993. p. 123-36.
2. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1930;14:145-52.
3. Stallard HB. Malignant melanoma of the choroid treated with radioactive applicators. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1959;79:373-92.
4. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*. 1966;50:147-55.
5. 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. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1684-93.
6. Overgaard J, Overgaard M, Hansen PV, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiat Oncol*. 1986;5:183-92.
7. National Institutes of Health guide for Grants and Contracts. *Protocol of Collaborative Ocular Melanoma Study*. 1986;15:1.
8. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group n° 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*. 1995;22:209-34.
9. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT, et al. American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy So-

- ciety recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:544-5.
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;13:1-14.
 11. 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;119:969-82.
 12. Reichstein D, Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29:191-8.
 13. Melanoma uveal. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2016.
 14. Edge SD, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, editores. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
 15. Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, Acharya S, Verma V, Garsa AA, et al. Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:801-5.
 16. Packer S, Soller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1992;99:767-74.
 17. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai D. Treatment of choroidal melanoma with ¹²⁵I plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:619-23.
 18. Collaborative Ocular Melanoma Study. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report No. 27. *Ophthalmology.* 2007;114:1363-71.
 19. Shields CL, Demirci H, Marr BP, Mashayekhi A, Dai W, Materin MA, Shields JA. Intravitreal triamcinolone acetonide for acute radiation papillopathy. *Retina.* 2006;26:537-44.
 20. Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:789-98.
 21. Fabian ID, Tomkins-Netzer O, Stoker I, Aroa AK, Sagoo MS, Cohen VM. Secondary enucleations for uveal melanoma: A 7-year retrospective analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1104-10.
 22. Jones R, Gore E, Mieler W, Murray K, Gillin M, Albano K, Erickson B. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:989-95.
 23. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Salazar PF, Materin MA, O'Regan M, Shields JA. Periocular triamcinolone for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2009;116:1383-90.
 24. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond).* 2013;27:163-171.
 25. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond).* 2012;26:1157-72.