

# TRATAMIENTO DE TUMORES INTRAOCULARES MEDIANTE BRAQUITERAPIA CON PLACAS DE YODO 125

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud, a petición de la Dirección Médica del Hospital Universitario de Canarias.

**Responsable:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

**Autores:** Jeanette Pérez Ramos, Cristina Valcárcel Nazco, Lilibeth Perestelo Pérez

**Documentalista:** Leticia Cuéllar Pompa

**Tecnología evaluada:** Braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125.

**Indicación:** Melanomas coroideos de tamaño mediano.

## Abreviaturas

AVAC: Años de vida ajustados por calidad

CHUC: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

QALY: Quality adjusted life-years

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
1.1. Braquiterapia oftálmica y placas de yodo 125.....	8
<b>2. OBJETIVOS DEL INFORME</b> .....	11
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	12
3.1. Efectividad y coste-efectividad de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125.....	12
3.2. Análisis de coste e impacto presupuestario.....	14
<b>4. RESULTADOS</b> .....	15
4.1. Efectividad de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125 .....	15
4.2. Análisis de coste e impacto presupuestario en el Servicio Canario de la Salud .....	30
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	39
<b>6. RECOMENDACIONES</b> .....	40

## RESUMEN EJECUTIVO

### Introducción

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular primario más frecuente en los adultos. Desde hace más de 100 años, la enucleación ha sido el tratamiento estándar para el melanoma coroideo, pero el deseo de mejorar la supervivencia y de preservar el ojo (y quizás algo de visión) estimuló el desarrollo de otras terapias, entre las que se encuentra la braquiterapia con placas radioactivas.

A pesar de que se disponía de considerables datos procedentes de series clínicas sobre la efectividad de la braquiterapia, ningún ensayo clínico aleatorizado se había realizado para comparar la supervivencia tras la aplicación de braquiterapia o enucleación. Para resolver el dilema sobre la efectividad de estas terapias se diseñó el Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS).

### Objetivos

- Evaluar, en base a la evidencia científica disponible, la eficacia, seguridad y coste-efectividad de la braquiterapia con placas de yodo 125 en el tratamiento de los melanomas de coroides malignos primarios de tamaño mediano.
- Estimar el impacto económico de la implantación de la braquiterapia con placas de yodo 125 para el Servicio Canario de la Salud.

### Metodología

Para evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y coste-efectividad de la braquiterapia con placas de yodo 125 se realizó una revisión sistemática. Se consultaron las siguientes bases de datos hasta enero de 2013: Medline y PreMedline, Embase, Cochrane Central y Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Cinahl y CRD.

También se buscaron evaluaciones económicas y estudios de

costes que compararan la braquiterapia con placas de yodo 125 frente a la enucleación. Para ello se consultó la base de datos específica para estudios económicos del “Centre for Reviews and Dissemination” (CRD).

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó utilizando la escala de Oxman para las RS y la escala de Jadad para los ECAs.

Para la estimación de los costes y del impacto presupuestario que supondría para el SCS la instauración de un centro de referencia regional para el tratamiento de braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125 para los melanomas uveales medianos, se realizaron varias estimaciones. En primer lugar, se realizó una primera estimación del coste actual que genera el tratamiento en estudio para el SCS. Para ello, se contactó con las Direcciones de Área de Salud de Tenerife y Gran Canaria, con la finalidad de conocer el número de pacientes que están siendo derivados a centros de referencia de la Península para ser tratados con braquiterapia, así como los costes que se generan de tales derivaciones. Se contemplaron para esta estimación los años 2011 y 2012 completos. Además, contactó con la empresa Eckert&Ziegler (fabricante en exclusiva de las semillas de I-125 IsoSeed® y de los aplicadores COMS) solicitándoles información presupuestaria actualizada y, por último, para estimar el impacto presupuestario final, se calculó el coste medio anual que supondría para el SCS continuar con la situación actual (trasladando a los pacientes a los centros de referencia de la Península) y se calculó el coste medio anual en la nueva situación que se está estudiando (instaurar un centro de referencia regional).

### **Resultados**

La RS llevada a cabo sobre la eficacia y coste-efectividad de la braquiterapia oftálmica incluyó 12 estudios: 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 estudios comparativos (de los que 2 son antes-después), 1 estudio observacional y 5 series de casos.

A partir de los estudios analizados, no se han encontrado diferencias significativas, a medio o largo plazo, en la supervivencia de los pacientes tratados con enucleación o

braquiterapia con placas de yodo 125. Además, las diferencias encontradas en la calidad de vida de los pacientes tratados con estas técnicas, favorables a corto plazo para la braquiterapia, tienden a desaparecer con el paso del tiempo. No se han encontrado evaluaciones económicas que informen sobre la coste-efectividad de la braquiterapia vs. la enucleación en pacientes con melanoma de coroides medianos.

Para la instauración de un centro de referencia en la Comunidad Autónoma Canaria de braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125, es necesaria la realización de una inversión inicial de aproximadamente 21.316 €. A esta cantidad, habría que sumarle un coste extra correspondiente al entrenamiento y especialización del personal facultativo que se encargará de su realización. Este es un aspecto fundamental a tener en cuenta dado que la braquiterapia oftálmica es una técnica de radioterapia quirúrgica que requiere del adiestramiento del radioterapeuta y de un elevado volumen asistencial para acortar la duración de la curva de aprendizaje. De esta curva de aprendizaje dependerán los resultados óptimos del tratamiento.

La población estimada con melanoma uveal susceptible de ser tratada en Canarias es de 8 personas al año. El impacto presupuestario de tratar estos nuevos casos de melanoma uveal sería de aproximadamente 20.062,40 € positivos lo que supone un coste adicional para el SCS. Este coste corresponde al supuesto de que se insertaran una media de 12 semillas por paciente en el tratamiento. En el caso en el que se implantara una sola semilla por paciente, los resultados del impacto presupuestario mostrarían un importante ahorro para el SCS (alrededor de 80.600 € al año) del nuevo escenario frente al actual. Desde el momento en el que se implanten 10 o más semillas por paciente, el impacto sobre el SCS sería positivo, es decir, supondría un coste adicional para el SCS y alcanzaría su máximo en el caso de que se implantaran 24 semillas por paciente, lo que supondría un gasto extra de 129.886,40 € al año.

### **Conclusiones**

- Dadas las características revisadas del Fondo de Cohesión

Sanitaria, el impacto presupuestario de la implantación de braquiterapia oftálmica en Canarias supondría un gasto adicional anual para el SCS de 20.062,40 €, en el supuesto más habitual de tratar a 8 pacientes/año con 12 semillas por paciente. En el primer año de implantación se requeriría una inversión inicial adicional de 21.316 € correspondientes al equipo y material necesario para la puesta en marcha.

**Recomendaciones**

- La braquiterapia con yodo 125 podría implantarse en el SCS si se dispusiera de 41.000 € adicionales para su implantación y de 20.000 € anuales, a partir del 2º año, para su ejecución. El reducido número de pacientes elegibles cada año en Canarias para recibir esta técnica, prolongaría la curva de aprendizaje para garantizar los mejores resultados a los pacientes.
- Dado que no existen diferencias en la efectividad y seguridad entre enucleación ocular y braquiterapia, en el tratamiento del melanoma uveal de tamaño medio, la elección del tratamiento a aplicar debería incluir los valores y preferencias de los pacientes.

## 1. INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular primario más frecuente en los adultos, afectando sobre todo a varones de raza blanca con una edad media de 53 años. Los melanomas oculares tienen una incidencia media por 1.000.000 habitantes de 8,7 para hombres y 8,2 para mujeres en individuos de raza caucásica, y es entre 15-50 veces menos frecuente en individuos de raza negra. En España la incidencia del melanoma uveal es de 4/1.000.000 habitantes/año (Perucha et al. 2006), según datos procedentes de 11 registros españoles de tumores. En otros países, la incidencia puede oscilar entre 4 y 7 casos/1.000.000 de habitantes y año (Singh et al. 2003, Li et al. 2000, Moy 2001).

Las opciones de tratamiento actuales para el tratamiento del melanoma de coroides incluyen enucleación, braquiterapia, radioterapia de haz de protones, irradiación estereotáctica de haz de fotones, resección local, terapia fotodinámica y termoterapia transpupilar como tratamiento complementario (Tarlán et al. 2012)

Desde hace más de 100 años, la enucleación ha sido el tratamiento estándar para el melanoma coroideo. Se han publicado algunas series de casos sobre el tratamiento del melanoma de coroides mediante enucleación, pero con muestras pequeñas, con deficiente calidad metodológica o difíciles de comparar entre sí, por lo que el beneficio potencial del tratamiento también ha sido difícil de evaluar en esta población (Markowitz et al. 1992).

Kujala et al. 2003 informaron sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados mediante enucleación por melanoma entre los años 1962 y 1981, observando una mortalidad atribuida a enfermedad metastásica 5 años tras el tratamiento, en 145 (61%) de los 239 casos analizados.

El deseo de mejorar la supervivencia y de preservar el ojo (y quizás algo de visión) en pacientes con melanoma de coroides estimuló el desarrollo de otras terapias, entre las que se encuentra la braquiterapia con placas radioactivas (Augsburger et al. 1986, Packer et al. 1980, Adams et al. 1988, Guthoff et al. 1992). Este hecho motivó la aparición de estudios centrados en

conocer los efectos de la braquiterapia sobre la supervivencia de los pacientes.

A pesar de que se disponía de considerables datos procedentes de series clínicas sobre la efectividad de la braquiterapia, ningún ensayo clínico aleatorizado se había realizado para comparar la supervivencia tras la aplicación de braquiterapia o enucleación. En los años 80 comenzó a generarse conflicto en cuanto a la evidencia disponible, ya que unos estudios sugerían que la enucleación aceleraba la mortalidad relacionada con el tumor (Zimmerman et al. 1978), que la braquiterapia con placa radioactiva se relacionaba con peor supervivencia frente a la enucleación (Gass 1985), o que la braquiterapia era igual de efectiva que la enucleación en términos de supervivencia (Augsburger et al. 1986, Adams et al. 1988, Cruess et al. 1984).

Para resolver el dilema sobre la efectividad de estas terapias en 1985 se diseñó el Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), que comenzó a desarrollarse progresivamente en 43 centros clínicos de Estados Unidos y Canadá, constituyéndose como un estudio de 3 brazos con dos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos diseñados para comparar la eficacia de la braquiterapia y la enucleación como tratamiento de melanomas coroideos de tamaño mediano, y la eficacia de la enucleación con y sin radioterapia preoperatoria con haz externo para melanomas coroideos grandes. El tercer brazo consiste en un estudio observacional centrado en melanomas coroideos pequeños (Curtis 2004).

### *1.1. Braquiterapia oftálmica y placas de yodo 125*

La braquiterapia oftálmica consiste en aplicar irradiación local mediante placas epiesclerales para la destrucción in situ del tumor con preservación de los tejidos sanos adyacentes, siendo una alternativa a la enucleación y permitiendo conservar el ojo y, parcialmente, su función. La destrucción celular del tumor producida por la braquiterapia se origina durante la mitosis. Como la fase intermitótica de los melanomas es larga, la reducción clínica se aprecia en los 3-18 meses siguientes al tratamiento. Otro efecto que produce la braquiterapia es la fibrosis y cierre vascular capilar, con lo que disminuye la



perfusión tumoral y la capacidad de proliferación neoplásica (Escalada 2004).

Entre las complicaciones potenciales de la braquiterapia oftálmica destacan: retinopatía con disminución progresiva y gradual de agudeza visual, cataratas, glaucoma neovascular y lesión del nervio óptico. A pesar de ello, esta técnica es considerada una alternativa válida a la enucleación (Augsburger et al. 1999, Astrahan et al. 1990, Lommatzsch et al. 2000).

Dependiendo del grosor tumoral, los isótopos más utilizados como fuente de braquiterapia en oftalmología son el Yodo 125 y el Rutenio 106 (Capeans et al. 1999). La elección del Yodo 125 se debe a la eficacia de su blindaje y a que permite disponer de un radioaplicador que emite unidireccionalmente, favoreciendo una mejor radioprotección de los tejidos orbitarios y una mejor repartición de las isodosis de irradiación intraocular (Robertson et al. 1981).

El Yodo 125 es una fuente radioactiva de baja energía (0,03 meV) emisora de radiación gamma, y es el isótopo más usado en EEUU por su buena penetración tisular y facilidad de blindaje (Ling et al. 1989, Quivey et al. 1993, Caminal et al. 2002). El diseño de la placa de Yodo 125 es original de Rotman et al. 1997, aunque la placa que se emplea en los estudios del COMS está diseñada por Robertson et al. (1983). Esta última consiste en una placa de oro de aproximadamente 0,4mm de grosor con un labio alrededor. En el interior de la placa hay semillas radioactivas, y es la forma de la placa de oro la que consigue que el material radioactivo esté a 1 mm de la esclera. Además, la forma de la placa tiene unos orificios preparados para poder suturarla al tejido escleral.

Para tumores con altura en el ápex igual o mayor de 5 mm, la dosis de Yodo 125 prescrita se calcula tomando la altura del ápex tumoral. Para tumores entre 3 y 5 mm de altura, el punto de prescripción de dosis está situado a 5 mm de la superficie de la esclera. La dosis administrada es de 100 Gy (10.000 rad) y la actividad de las semillas se selecciona de forma que la tasa de dosis en el punto de prescripción esté comprendida entre 0,5 Gy/h (50 rad/h) y 1,25 Gy/h (125 rad/h). Para calcular la dosis en las estructuras críticas, es necesario que el oftalmólogo las sitúe y localice respecto a la posición de la placa. Los puntos de cálculo de mayor interés son los siguientes: la esclera (calculada

## Braquiterapia para tratamiento de tumores intraoculares

en el eje de la placa y a 1mm de su superficie), la mácula y nervio óptico (calculada en el punto central), la retina (calculada a 22 mm desde la superficie de la esclera, en el lado opuesto al tumor) y el cristalino (calculado en el centro) (Escalada 2004).

## **2. OBJETIVOS DEL INFORME**

- Evaluar, en base a la evidencia científica disponible, la eficacia, seguridad y coste-efectividad de la braquiterapia con placas de yodo 125 en el tratamiento de los melanomas de coroides malignos primarios de tamaño mediano.
- Estimar el impacto económico de la implantación de la braquiterapia con placas de yodo 125 para el Servicio Canario de la Salud.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Efectividad y coste-efectividad de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125

Para evaluar e informar sobre la evidencia científica de la eficacia y coste-efectividad de la braquiterapia con placas de yodo 125 en el tratamiento de los melanomas de coroides malignos primarios de tamaño mediano se realizó una revisión sistemática (RS) rápida de artículos científicos publicados y de otra documentación relevante.

Inicialmente se realizó una búsqueda para localizar posibles informes de evaluación de tecnologías sanitaria emitidos por otras agencias y/o RS previas que evaluaran el uso de la braquiterapia con placas de yodo 125 en melanomas de coroides malignos primarios. Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline y PreMedline, Embase, Cochrane Central y Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Cinahl y CRD. Las búsquedas se realizaron hasta enero de 2013. La estrategia de búsqueda combinó vocabulario controlado y términos en texto libre relacionados (“Brachytherapy”, “Uveal Neoplasms”, “Intraocular Tumors”, “Choroid Neoplasms”, etc). También se revisó la bibliografía de los estudios seleccionados con el objetivo de recuperar aquellas referencias de interés que no hubieran aparecido en las búsquedas electrónicas.

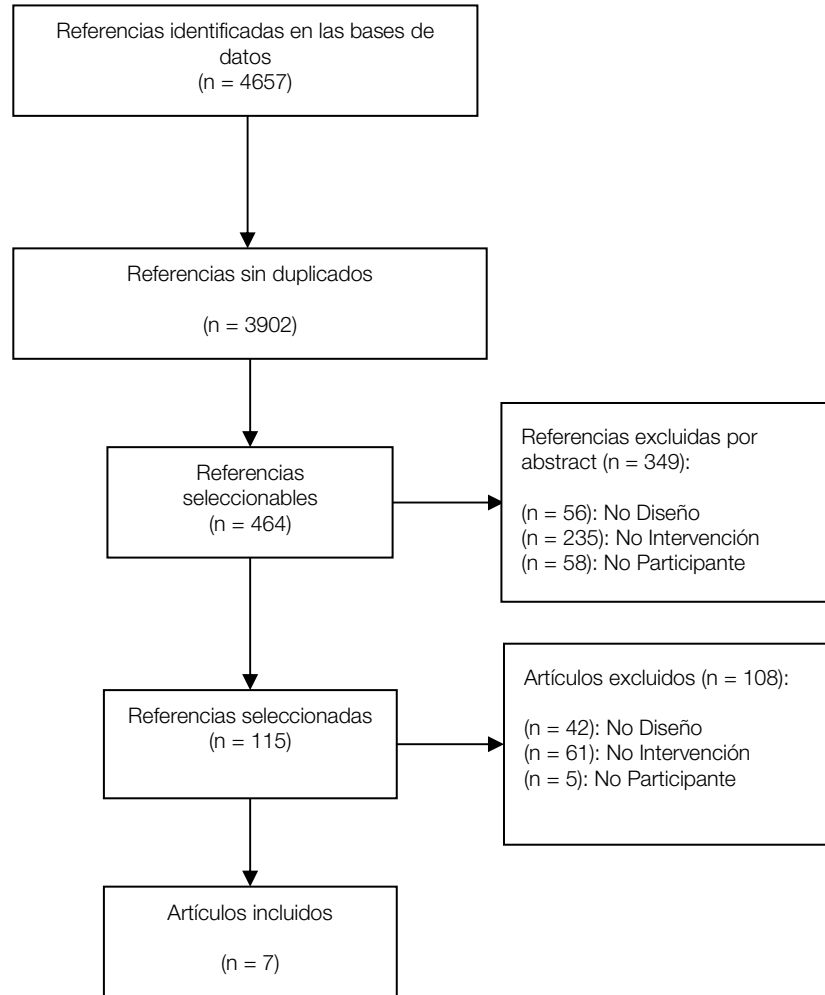
Se seleccionaron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, otros estudios comparativos y series de casos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Uso de la braquiterapia con Placas de yodo 125 para el tratamiento de melanomas de coroides malignos primarios, de tamaño mediano.
- Comparación: enucleación.
- Publicados en inglés o español.

También se buscaron evaluaciones económicas y estudios de costes que compararan la braquiterapia con placas de yodo 125 frente a la enucleación. Para ello se consultó la base de datos específica para estudios económicos del “Centre for Reviews and Dissemination” (CRD), utilizando los mismos términos citados

anteriormente. Adicionalmente, se hizo una búsqueda libre empleando los términos clave. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó utilizando la escala de Oxman para las RS y la escala de Jadad para los ECAs.

Figura 1. Proceso de selección de los estudios



### *3.2. Análisis de coste e impacto presupuestario*

Para la estimación de los costes y del impacto presupuestario que supondría para el SCS la instauración de un centro de referencia regional para el tratamiento de braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125 para los melanomas uveales medianos, se realizaron varias estimaciones que se describen a continuación.

En primer lugar, se realizó una primera estimación del coste actual que genera el tratamiento en estudio para el SCS. Para ello, se contactó con las Direcciones de Área de Salud de Tenerife y Gran Canaria, con la finalidad de conocer el número de pacientes que están siendo derivados a centros de referencia de la Península para ser tratados con braquiterapia, así como los costes que se generan de tales derivaciones. Se contemplaron para esta estimación los años 2011 y 2012 completos.

Posteriormente y con el fin de conocer el coste de la tecnología que se está evaluando, esto es, el coste de un tratamiento completo de braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125, se estableció contacto con la empresa Eckert&Ziegler (fabricante en exclusiva de las semillas de I-125 IsoSeed® y de los aplicadores COMS) solicitándoles información presupuestaria actualizada.

Por último, para estimar el impacto presupuestario final, se calculó el coste medio anual que supondría para el SCS continuar con la situación actual (trasladando a los pacientes a los centros de referencia de la Península) y se calculó el coste medio anual en la nueva situación que se está estudiando (instaurar un centro de referencia regional). La diferencia entre ambos costes nos indica el impacto presupuestario anual de este nuevo escenario. La estimación de la incidencia de casos en Canarias, se calculó a partir de la literatura científica y de la información sobre censo de población canaria disponible en el INE.

Dado que no se considera en este análisis de impacto presupuestario, ningún porcentaje de penetración de la tecnología que se evalúa y que el número de intervenciones por paciente para este tratamiento es similar anualmente, no se espera que se modifique el impacto presupuestario con los años. Por ello, los resultados de este análisis se muestran por un año.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Efectividad de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125

#### 4.1.1. Resultados de la búsqueda sobre efectividad

Las búsquedas realizadas en las bases de datos reportaron un total de 726 referencias (sin duplicados), de las que 68 fueron seleccionadas en base al título y resumen. No se pudo obtener el artículo completo de 25 de estas referencias, a pesar de acceder a las bibliotecas correspondientes (incluyendo el C17) y de contactar dos veces con el autor de correspondencia de cada artículo, además de con el primer y segundo autor de la publicación. Las referencias no obtenidas pertenecen a revisiones generales sobre tratamientos para los melanomas uveales, a estudios vinculados al COMS e, hipotéticamente (dado su número de páginas), a pósters presentados en Congresos. Por tanto, consideramos que no contemplarlas no afecta la tendencia de los resultados expuestos en la presente revisión.

En base a los 43 artículos disponibles, 12 fueron finalmente incluidos: 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 estudios comparativos (de los que 2 son antes-después), 1 estudio observacional y 5 series de casos.

En la presente revisión se han identificado distintas revisiones sistemáticas relacionadas con el tema de estudio, pero ninguna de ellas compara la eficacia de la braquiterapia con placas de yodo 125 frente a enucleación.

Aunque tampoco ha sido incluida por su diseño, citamos la revisión de Margo (2004), cuyo objetivo fue la revisión narrativa de los informes emitidos por el COMS hasta el número 19. Margo (2004) encontró que no existen diferencias, a los 5 años de seguimiento, en todas las causas de mortalidad para los melanomas grandes y medianos con tratamiento designado por el COMS. También informó que la radioterapia preoperatoria para melanomas coroideos grandes no mejora la supervivencia. Este

autor concluye que la existencia de tasas de mortalidad similares tras el tratamiento con braquiterapia y enucleación, pone de manifiesto la necesidad de seleccionar la terapia teniendo en cuenta también medidas de resultado secundarias, tales como la conservación de la visión.

La literatura informa que para obtener los mejores resultados clínicos con braquiterapia se requiere un procedimiento de adiestramiento seguido del incremento progresivo de la experiencia clínica, asociada al manejo de un amplio volumen de casos. La curva de aprendizaje para esta tecnología será, por tanto, más larga cuanto menor sea el número de casos tratados en las instituciones en las que se pretenda incorporarla. Un estudio publicado por Shah et al. (2012) en el que se evaluaba la curva de aprendizaje de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125, estimó que para obtener un 90% de precisión en la colocación de las placas, se requiere de un total de 1275 intervenciones (Shah et al., 2012).

Se describen a continuación los estudios incluidos sobre efectividad y se presentan los datos según el tipo de diseño de los estudios:

a) Ensayos clínicos aleatorizados

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 18) - Diener-West et al., 2001***

El objetivo de este estudio era informar sobre la mortalidad inicial hallada a partir del ensayo clínico del COMS que comparó la braquiterapia con yodo 125 frente a enucleación para el tratamiento del melanoma coroideo. Los pacientes fueron evaluados para ser seleccionados en 43 centros clínicos de EE.UU. y Canadá. Los 1317 pacientes que consintieron participar fueron aleatoriamente asignados al grupo de enucleación (n=660) o al grupo de braquiterapia con yodo 125 (n=657). Todos, menos 17 pacientes, recibieron el tratamiento al que fueron asignados. La adherencia al protocolo de braquiterapia fue excelente, con un 91% de pacientes tratados según protocolo. Tras el



reclutamiento, 1072 pacientes (81%) fueron seguidos durante 5 años y 416 (32%) durante 10 años para evaluar la mortalidad.

Un total de 364 pacientes murieron: 188 de 660 (28%) pertenecientes al brazo de enucleación y 176 de 657 (27%) al brazo de braquiterapia. Las tasas estimadas de supervivencia a los 5 años (sin ajustar) fueron del 81% y 82%, respectivamente; sin diferencias estadísticamente significativas en las tasas globales de supervivencia ( $P= 0.48$ ). La ratio de riesgo estimada (ajustada) para braquiterapia con placas de yodo 125 vs. enucleación fue de 0.99 (95% intervalo de confianza, 0.80-1.22). Las tasas de mortalidad a los 5 años por metástasis del melanoma histopatológicamente confirmada, fueron del 11% y el 9% tras la enucleación y la braquiterapia, respectivamente; y tras el ajuste, la ratio de riesgo estimado fue de 0.91 (95% intervalo de confianza, 0.66-1.24). Estos resultados ponen de manifiesto que las tasas de mortalidad tras braquiterapia con yodo 125 no difieren de las tasas tras enucleación hasta 12 años después del tratamiento. El poder del estudio fue suficiente como para indicar que ninguno de los tratamientos es probable que aumente o disminuya las tasas de mortalidad en un 25% con respecto al otro.

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 22)***

Este estudio informa sobre los resultados observados en pares de ojos durante el seguimiento prospectivo (de 5 a 10 años) de pacientes con melanoma de coroides unilateral, después de recibir tratamiento con enucleación estándar ó 1 de 2 métodos de radioterapia (ya sea braquiterapia con placas de yodo 125 ó preenucleación externa), con el fin de documentar los resultados a largo plazo e identificar cualquier efecto adverso de la radioterapia en el ojo contralateral.

Los pacientes elegibles, pertenecientes al ECA del COMS, fueron aleatoriamente asignados: 994 pacientes en el ensayo de pre-enucleación y 1.296 pacientes en el ensayo de braquiterapia con placas de yodo 125. No se encontró evidencia de que los ojos contralaterales tratados con pre-enucleación o con braquiterapia con placas de yodo 125 estén en mayor riesgo de perder agudeza

visual o de desarrollar otros problemas oftálmicos frente a los pacientes tratados sólo con enucleación.

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 28)***

El objetivo de este Informe fue obtener las tasas de mortalidad depuradas y otras medidas de resultado 12 años después de que los participantes del ECA del COMS fueran asignados a los distintos brazos de tratamiento. También se quiso evaluar las características de los pacientes y de los tumores como predictores de la efectividad del tratamiento y del tiempo hasta la muerte. En 2003, tras 5 años de seguimiento de 1317 pacientes reclutados, murieron 252 pacientes. De estos, 127 pertenecían a los 660 (19%) del brazo de enucleación, y 125 a los 657 (19%) del brazo de braquiterapia yodo 125. Al comparar braquiterapia con yodo 125 vs. enucleación, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad hasta 12 años después del tratamiento, independientemente de las causas. A los 12 años, la tasa de mortalidad por todas las causas supuso el 43% y 41% para braquiterapia y enucleación, respectivamente. Y transcurrido el mismo período (12 años), la tasa de muerte por metástasis histopatológicamente confirmada fue del 21% para braquiterapia y del 17% para enucleación.

Al igual que las conclusiones expuestas en el Informe COMS N° 18, este estudio no encuentra diferencias en supervivencia entre los pacientes cuyos tumores fueron tratados con braquiterapia yodo 125 y aquellos tratados con enucleación.

b) Otros estudios comparativos

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 3)- Melia et al., 2006***

El objetivo de este estudio comparativo pre-post (estudio auxiliar al ECA del COMS) fue describir la calidad de vida relacionada con la salud (y la visión) durante los 5 años posteriores a recibir braquiterapia yodo 125 (n=103) o enucleación (n=106) en

pacientes con tumor de tamaño mediano. Se encontraron los siguientes resultados en distintos momentos temporales:

- 6 meses después del tratamiento aumentó, significativamente en ambos grupos, los niveles de dificultad informados para la mayoría de las actividades orientadas a visión, y dolor corporal y ocular.
- 2 años después del tratamiento los pacientes de braquiterapia mejoraron la función visual significativamente frente a los pacientes de enucleación, tanto para la conducción como para la visión periférica.
- 3 a 5 años después del tratamiento disminuyeron las diferencias entre tratamientos para la función visual, con un declive en la agudeza visual de los ojos tratados con braquiterapia. Tras aplicar la escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), las puntuaciones de depresión no difirieron por tratamiento. Los niveles de ansiedad en ambos grupos disminuyeron significativamente después del tratamiento, pero los pacientes tratados con braquiterapia fueron más propensos a tener síntomas de ansiedad durante el seguimiento (esto puede deberse a que estos pacientes desarrollaron más cánceres nuevos y más problemas de salud nuevos que el grupo enucleado, durante el seguimiento).
- Después de 4 a 5 años de tratamiento: las diferencias encontradas en la calidad de vida de los pacientes tienden a desaparecer. Las diferencias iniciales a favor de la braquiterapia podrían ser consideradas por parte de los pacientes, en el caso de que se impulsaran políticas de toma de decisiones compartidas entre pacientes y profesionales.

Este estudio no pudo evaluar el impacto del tratamiento sobre la satisfacción con la apariencia física y la preocupación acerca de la recurrencia del cáncer durante el primer año después del tratamiento, pero no se encontraron diferencias relacionadas con el tratamiento sobre estos resultados, cuando fueron medidos a los 2 años y en seguimientos posteriores.

***Blanco et al. 2008***

El estudio comparativo pre-post de Blanco et al. informó sobre la calidad de vida de los pacientes con melanoma de coroides tratados con braquiterapia con yodo 125 vs. enucleación). Para ello se administró una versión modificada del cuestionario VF-14 a 65 pacientes con afección monocular, tratados con braquiterapia (n=45), enucleación (n=14) o ambos (n=6); al menos 6 meses antes del estudio. La muestra fue extraída de Galicia y de otras CCAA. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la agudeza visual media del ojo afectado y la visión binocular (inicial y final), sufriendo ambas un importante descenso después del tratamiento. La puntuación media global del cuestionario VF-14 sufrió un descenso estadísticamente significativo después del tratamiento. En concreto:

- A los 3 años del tratamiento con radioterapia: se encontró un descenso estadísticamente significativo de la visión ( $p=0,002$ ), y la agudeza visual en un 64% de los pacientes radiados fue igual o inferior a 0,100. La visión binocular también mostró un descenso estadísticamente significativo en el grupo de pacientes radiados ( $p<0,001$ ), pero no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes radiados y los enucleados ( $p=0,768$ ).
- Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de enucleados y el grupo de pacientes radiados en las tareas de: leer un libro o revista, ver escaleras o desniveles, cubrir cheques o documentos y reconocer gente a corta distancia ( $p=0,015$ ).
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ) entre la valoración del estado de salud general que tienen los pacientes radiados frente a los enucleados, siendo mejor la de los radiados.
- Los pacientes acababan asumiendo su enfermedad, aunque el 87,5% de los enucleados reconocieron que la enfermedad afectaba de forma negativa a su vida frente al 64% de los pacientes radiados.
- La mayoría de los pacientes enucleados afirmaron haber asumido la pérdida del órgano y sentirse bien con la prótesis.

- Se observó una relación entre la calidad de vida subjetiva y la agudeza visual binocular final, de tal manera que cuanto mayor era la agudeza visual después del tratamiento, mejor era la calidad de vida percibida por los pacientes.

- A medida que el tiempo transcurrido desde la intervención era mayor, la percepción de la calidad de vida que tenían los pacientes mejoraba (disminución del estrés, miedo, ansiedad...).

En conclusión, este estudio cuasiexperimental informa que los pacientes tratados mediante braquiterapia tuvieron una mejor percepción de su salud general que los pacientes enucleados, alcanzando mejores puntuaciones en las tareas del cuestionario VF-14. Por otra parte, la agudeza visual binocular y el tiempo transcurrido después del tratamiento se presentaron como factores influyentes en la calidad de vida percibida por los pacientes.

### ***Cruickshanks et al. 1999***

El objetivo de este estudio comparativo fue determinar si la calidad de vida relacionada con la salud difiere entre pacientes con melanoma de coroides tratados con enucleación y aquellos tratados con terapia de radiación. Se reclutaron 147 pacientes tratados por melanoma de coroides que no habían sido reclutados para el estudio COMS, de los que 82 se sometieron a terapia de radiación y 65 a enucleación.

Tras realizar los análisis se encontraron pocas diferencias en las medidas de calidad de vida según tratamiento. Los participantes sometidos a terapia de radiación tuvieron mejores puntuaciones en las subescalas de Vitalidad y Componente mental del SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form) que los enucleados, pero no hubo diferencias en el cuestionario NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire).

### c) **Estudios observacionales - Series de casos**

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 16)***

El objetivo del Informe N° 16 del COMS (estudio observacional de series de caos) fue informar sobre la agudeza visual los 3 primeros años posteriores a practicar la braquiterapia yodo 125 para melanomas de coroides medianos, e identificar factores de línea base y de tratamiento asociados a dicha la agudeza visual.

De los 1317 participantes extraídos del ECA del COMS, 623 fueron asignados al grupo de braquiterapia, identificando una discapacidad sustancial en la agudeza visual 3 años después de recibir la técnica: pérdida de 6 o más líneas de agudeza visual en relación con el pretratamiento (49% de los ojos) o agudeza visual de 20/200 o peor (43% de los ojos). También se encontró que los pacientes con tumores de mayor altura y distancia más corta entre el tumor y la zona avascular foveal, con historia de diabetes, con tumores asociados a desprendimiento de retina o con tumores sin forma de cúpula fueron los más propensos a tener peor agudeza visual.

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 19)***

El informe 19 del COMS se elaboró a partir de cohortes prospectivas sin comparación, extraídas del ensayo clínico general (braquiterapia yodo 125 vs. enucleación) tras 5 años de seguimiento. En él se describe la frecuencia y los predictores del fallo del tratamiento localizado y enucleación después de emplear la braquiterapia yodo 125 en los pacientes con melanoma de coroides. De los 1317 pacientes con melanoma en un solo ojo, 650 recibieron braquiterapia. Debe tenerse en cuenta que el seguimiento a los 5 años lo completaron 346 personas. Entre los principales resultados, se expone que el fracaso del tratamiento local y la enucleación fueron relativamente infrecuentes tras la braquiterapia con yodo 125: 69 ojos fueron enucleados durante los 5 años posteriores a la braquiterapia, y el tratamiento fracasó en 57 ojos. El fracaso del tratamiento fue el motivo más frecuente para practicar enucleación en los primeros 3 años y, a partir de ese periodo, el motivo más común fue el dolor de ojo. Los resultados muestran que el 90% de los pacientes presentan control del tumor y el 88% mantiene el ojo a los 5 años, lo que se considera tasa de éxito.

Entre los factores de riesgo identificados para la enucleación se han identificado: el grosor del tumor, la proximidad del borde posterior del tumor a la zona avascular foveal y la peor agudeza visual en el ojo afectado (en línea base). Por otro lado, los factores de riesgo más importantes para el fracaso del tratamiento, son la mayor edad, el grosor del tumor y la proximidad del tumor a la zona avascular foveal.

***Collaborative Ocular Melanoma Study Group (Informe COMS N° 30)***

Este estudio observacional comparte muestra con el Informe COMS n° 19, por lo que parte de una muestra de 1317 pacientes, de los que 650 son intervenidos con braquiterapia yodo 125. Su objetivo fue identificar anomalías a partir de fotografías y angiografías, encontrando que la cantidad y severidad de retinopatías y neuropatías aumentó después de 8 años aplicada la braquiterapia, aportando los siguientes datos de prevalencia:

- Retinopatía (neovascularización del disco de la retina): prevalencia de 0.3% en línea base, 3.4% a los 2 años, 5.2% a los 5 años y 2.0% a los 8 años.
- Neuropatía: prevalencia de 0.5% en línea base, 11.4% a los 2 años, 27.4% a los 5 años y 18.9% a los 8 años.

Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio reside en la dificultad para separar los efectos del tumor de los efectos de la radiación, por lo que estos datos deberían contemplarse con cautela.

***Damato et al. 2004***

Este estudio prospectivo, no comparativo, de series de casos, contó con una muestra de 1632 pacientes con melanomas de coroides tratados. Los pacientes fueron tratados en un único Centro durante los años 1993-2002. Su objetivo fue aportar información sobre la conservación del ojo desde la perspectiva de distintas modalidades de tratamiento. El 31.3% se sometió a braquiterapia, el 35% a enucleación primaria, el 16.7% a radioterapia de haz de protones, el 11.0% a resección transcleral

local, el 3.7% a endoresección, el 2.5% a termoterapia transpupilar, y el 0.1% a fotocoagulación.

Tras aplicar diferentes alternativas conservadoras al 65% de los pacientes, el 89% conservaba el ojo a los 5 años, mientras que la tasa de enucleación secundaria en ese periodo fue del 11.1%. Lamentablemente, el diseño de este estudio impide generalizar los resultados, por ser de limitada validez externa.

#### ***Krohn et al. 2008***

Este estudio observacional informa sobre la incidencia, los hallazgos clínicos y las características de los melanomas uveales posteriores en Noruega occidental. De los 111 pacientes con este tipo de melanoma reclutados, 100 eran de coroides. Cincuenta y seis de los participantes recibieron braquiterapia y 52 enucleación. Las principales medidas de resultado fueron la agudeza visual y la mortalidad. Tras braquiterapia muchos pacientes pierden visión debido a los efectos de la radiación (el 44% preservó su agudeza visual de forma similar a la preintervención). Además, tras la braquiterapia, las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años fueron de 13.4% y 23.8%, respectivamente. Para enucleación primaria, las tasas de mortalidad fueron de 49.5% y 49.5%. Si bien las tasas de mortalidad son comparables con otras series publicadas, las diferencias de resultados de mortalidad entre tratamientos pueden ser explicadas por la heterogeneidad del tamaño del tumor entre grupos.

#### ***García et al. 2009***

Analizó la supervivencia del globo ocular afectado por melanoma uveal sometido a tratamiento conservador. Se incluyeron pacientes diagnosticados de melanoma de úvea tratados entre septiembre de 1990 y abril de 2007, con un diseño de cohortes histórico. De los 273 pacientes incluidos, se trataron 193 pacientes con terapias conservadoras (70,69%), mientras que se enuclearon de forma primaria 80 (29,30%). Se enuclearon de forma secundaria 14 de los sometidos a tratamiento conservador (7,2%). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que



tras la aplicación de un tratamiento conservador, la probabilidad de conservación del globo ocular a los 5 años es del 88% y a los 10 años es del 83%, mejorándose estos resultados si se aplica sólo a los tratados mediante braquiterapia.

El tratamiento conservador más empleado fue la braquiterapia episcleral, que además resultó ser la terapia con mejores resultados, de forma que de 121 pacientes tratados con esta modalidad de tratamiento, sólo 6 (4,9%) precisaron enucleación secundaria.

#### 4.1.2. Calidad de los estudios incluidos sobre efectividad

Se llevó a cabo la evaluación de la calidad para los ensayos clínicos aleatorizados y para los estudios controlados no aleatorizados.

Aunque fueron tenidos en cuenta en la presente revisión sistemática para explorar la orientación de sus resultados, no se procedió a la evaluación de la calidad de los estudios observacionales y series de casos.

##### **a) Ensayos clínicos aleatorizados**

Para evaluar la calidad y validez de los tres ensayos clínicos aleatorizados incluidos, se utilizó la escala de Jadad (Jadad et al. 1996) y el ocultamiento de la asignación para evaluar la calidad de los estudios. Esta es una escala en la que se obtienen puntuaciones que oscilan entre 0 y 5 puntos. La escala utiliza tres criterios: i) la aleatorización, ii) el enmascaramiento o cegamiento y iii) el control de las pérdidas en el seguimiento.

El método de puntuación consiste en asignar un punto cuando se cumple el criterio y cero puntos cuando no se cumple, además se da un punto adicional cuando se describe el método de aleatorización y es adecuado; y un punto más cuando se describe el método de enmascaramiento (del paciente y del investigador) y es adecuado. Se restaría un punto por cada caso que se describa pero que sea inadecuado. En la Tabla 1 se pueden encontrar las descripciones de las puntuaciones de calidad para cada ECA.

## Braquiterapia para tratamiento de tumores intraoculares

Tabla 1. Nivel de calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Escala de Jadad)

Estudio	CT* (/5)	Aleatorización (/2)	Cegamiento (/2)	Pérdidas seguimiento (/1)	Nivel de evidencia
Informe COMS N° 18 (2001)	3	2	0	1	Ib
Informe COMS N° 22 (2004)	3	2	0	1	Ib
Informe COMS N° 28 (2006)	3	2	0	1	Ib
*CT: Calidad total; **En ocultamiento de la asignación: A = Adecuado D = Desconocido					

### b) Estudios comparativos

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios comparativos no aleatorizados se utilizó la escala de Estabrooks (Estabrooks et al. 2000).

La escala original varía entre 0 y 35 puntos y en ella se evalúan seis categorías: 1) diseño y aleatorización (5 puntos), ii) reclutamiento (6 puntos), iii) criterios de inclusión y de exclusión (4 puntos), iv) descripción de la intervención (4 puntos), v) análisis estadístico y conclusiones (6 puntos) y vi) medidas de resultados (10 puntos). En este caso, para evaluar la calidad metodológica se excluyó la categoría de diseño y aleatorización (ya que en los estudios comparativos no existe asignación aleatoria de la intervención). Se evalúan, por tanto, cinco categorías: i) reclutamiento (6 puntos), ii) criterios de inclusión y de exclusión (4 puntos), iii) descripción de la intervención (4 puntos), iv) análisis estadístico y conclusiones (6 puntos) y v) medidas de resultados (10 puntos). La puntuación máxima que podría obtenerse es de 30 puntos y el rango de puntuaciones podría variar entre 0 y 30 puntos.

El índice de validez a obtener para cada categoría varía con las puntuaciones obtenidas para cada categoría:

- reclutamiento (0-2 bajo; 3-4 medio; 5-6 alto),
- criterios de inclusión y de exclusión (0-1 bajo; 2-3 medio; 4 alto),
- descripción de la intervención (0 bajo; 2 medio; 4 alto),
- análisis estadístico y conclusiones (0-2 bajo; 3-4 medio; 5-6 alto), v) medidas de resultados (0-4 bajo; 5-7 medio; 8-10 alto).

El índice total de validez en la escala puede ser “ALTO”, “MEDIO” o “BAJO”, y se calcula en función de las puntuaciones obtenidas en las diferentes categorías. Así, si la mayoría de las valoraciones en cada una de las categorías es “baja”, el índice total será “BAJO”, si de las cinco categorías no hay mas de dos con puntuaciones de “bajo” y no hay mas de dos con puntuaciones de “alto”, el índice total será “MEDIO”, y si de las cinco categorías ninguna tiene puntuaciones de “bajo” y la mayoría son de “alto” entonces, el índice total será “ALTO”. En la Tabla 2 se pueden encontrar las descripciones de las puntuaciones.

Tabla 2. Nivel de calidad de los ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA) (Escala de Estabrooks)

Estudio	Validez Total	Puntuación (/30)	Niveles de Calidad*			Reclutamiento (/6)	Inclusión y Exclusión (/4)	Descripción de la Intervención (/4)	Análisis Estadístico (/6)	Medidas de Resultado (/10)	Nivel de evidencia
			A	M	B						
Blanco et al. (2008)	Media	18	1	4	0	4	2	2	5	5	Ila
Informe COMS N° 3 (2006)	Alto	23	3	2	0	3	4	4	6	6	Ila
Cruickshanks et al. (1999)	Media	21	1	4	0	4	3	2	6	6	Ila
* En Niveles de Calidad: A = Alto, M = Medio y B = Bajo											

#### 4.1.3. Resultados de la búsqueda sobre evaluaciones económicas

La búsqueda ejecutada en CRD no aportó ningún resultado. Sin embargo, en el proceso de búsqueda libre se identificó una comunicación presentada en el Encuentro Anual ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) 2012 (Kumar et al. 2012), que aún no ha sido publicada. En este estudio se analiza el coste-efectividad de la braquiterapia con placas de yodo 125 frente a la enucleación, basada en un modelo de Markov. La medida de efectividad utilizada fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y se consideró un horizonte temporal de 5 años. La efectividad para la enucleación fue estimada en 3,83 AVAC. Para la braquiterapia, la efectividad depende de la pérdida de utilidad derivada de la retinopatía por radiación. El coste total del tratamiento con braquiterapia se estimó en 49.685 \$ y el coste total de la enucleación en 34.240 \$. Para el caso de la braquiterapia, una pérdida anual de utilidad de 0-0,3 genera un RCEI de entre 36.754 \$/AVAC y 389.705 \$/AVAC. Las conclusiones del estudio sugieren que la braquiterapia con placas de yodo 125 para el tratamiento de melanoma coroidal puede ser coste-efectiva frente a la enucleación, si se disminuye la pérdida de utilidad debida a la retinopatía por radiación o si la proporción de pacientes que desarrollan esta complicación es menor del 17,5%. No obstante, no es posible extraer más información sobre este estudio, por no estar publicado y se desconoce su calidad metodológica a partir de la lectura del abstract.

#### 4.2. *Análisis de coste e impacto presupuestario en el Servicio Canario de la Salud*

El tratamiento con braquiterapia oftálmica estaba contemplado en los Fondos de Cohesión Sanitaria (BOE núm. 303 de 18 de diciembre de 2012) desde el Real Decreto 1207/2006 de 20 de Octubre. Por tanto, el SCS tenía la posibilidad de trasladar a los pacientes procedentes de la Comunidad Autónoma de Canarias a los centros de referencia en la Península para el tratamiento del melanoma uveal con esta técnica radioterápica. El coste para el SCS incluía solamente el traslado de los pacientes, alojamiento, manutención y transporte terrestre. Además, también se permitía que un acompañante viajara con el paciente con gastos a cargo del SCS. Sin embargo, la Ley 17/2012 de 27 de diciembre de Presupuestos Generales del Estado para el año 2013 establece que, a partir del 1 de enero de 2013 y tal y como queda publicado en el BOE núm. 312 de 28 de diciembre de 2012, “[...] el importe de los gastos por la asistencia sanitaria prestada a pacientes residentes en España derivados entre Comunidades Autónomas contemplada en el artículo 2.1.a, c y d del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, [...] se satisfará en base a la compensación de los saldos positivos o negativos resultantes de la liquidación realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad relativos a cada Comunidad Autónoma tomando como periodo de referencia la actividad realizada en el año anterior” (BOE núm. 312 de 28 de diciembre de 2012). En el caso de Canarias, el importe relativo al tratamiento con braquiterapia oftálmica, asciende a 9.416 € (por paciente y año) relativos al año 2012.

##### 4.2.1. Coste actual del tratamiento para el SCS: Traslados desde Canarias durante 2011-2012

En el momento de redacción de este informe disponemos de información relativa a los traslados desde Canarias para el tratamiento con braquiterapia oftálmica procedentes de la provincia de Las Palmas (todos los hospitales de referencia de esta provincia) y del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) de la

provincia de Santa Cruz de Tenerife. De acuerdo a los datos recogidos, se realizaron un total de 67 traslados durante los años 2011 y 2012. En la Tabla 3 se muestra el coste medio del billete por traslado obtenido en cada año, el coste medio del transporte terrestre, el coste medio del alojamiento durante todo el tratamiento, y el coste medio de manutención por traslado. Todos los costes considerados incluyen los gastos del paciente y de su acompañante. Como puede observarse, los 25 traslados efectuados durante el año 2011 supusieron un gasto aproximado de 15.797,50 € para el SCS. En el año 2012, este importe ascendió a 21.864,36 € para el total de 42 traslados realizados.

Tabla 3. Coste medio por traslados, desde Canarias, de pacientes con melanoma uveal para recibir braquiterapia en centros externos de referencia durante los años 2011 y 2012

Año	Nº traslados	Coste medio billete (d.e.)	Coste medio transporte terrestre (d.e.)	Coste medio de alojamiento (d.e.)	Coste medio manutención (d.e.)	Coste medio/traslado	Coste total/año
2011	25	162,42 € (86,55)	95,36 € (15,69)	156,27 € (200,05)	122,50 € (139,44)	631,90 € (349,25)	15.797,50 €
2012	42	134,82 € (26,82)	102,29 € (22,08)	78,54 € (65,57)	80,00 € (71,06)	520,58 € (132,37)	21.864,36 €

d.e.: Desviación estándar



#### 4.2.2. Coste estimado del tratamiento con braquiterapia oftálmica y placas de I<sup>125</sup>

Para estimar los costes asociados al tratamiento de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125, se ha contactado con Eckert&Ziegler Bebig GmbH (representado en España por Eckert&Ziegler Iberia), fabricante en exclusiva de las semillas de I-125 IsoSeed® y de los aplicadores COMS y únicos distribuidores del Simulador BPS para planificación oftálmica en España. Eckert&Ziegler Iberia nos ha facilitado toda la información que contiene este apartado.

Los precios que se muestran a continuación son válidos hasta el 31.12.2013. Estos precios incluyen transporte, pero no el coste de la retirada de semillas I-125 IsoSeed®.

Debe tenerse en cuenta que los precios de las semillas son por unidad, y que se pueden insertar un máximo de 24 semillas por tumor. Asimismo, cada 2-3 meses las semillas deben ser remplazadas.

A continuación se detallan los materiales necesarios para llevar a cabo la técnica de braquiterapia oftálmica con semillas de I-125 (IsoSeed®). En la Tabla 4 se muestran el precio por tipo de semilla (normal o alta actividad). Las semillas más utilizadas son las clases que van de la A01 a A09, por lo que son las que utilizaremos para la estimación del impacto presupuestario en siguientes apartados.

Tabla 4. Precio por semilla I-125

Clase	Precio
De la Clase A01 a A09	286 €
Clase A10 (alta actividad)	314 €

Existen diferentes tipos de aplicadores que se pueden adquirir por separado, en función de las necesidades (tamaño y tipo de tumor). La Tabla 5 muestra el precio de cada placa o aplicador y su tamaño así como del set que incluye los cinco tamaños disponibles.

Tabla 5. Precio por aplicador COMS para braquiterapia ocular

Cód. Artículo	Descripción	Precio
1222-0002	Placa COMS, d=12 mm	814,00 €
1222-0003	Placa COMS, d=14 mm	886,00 €
1222-0004	Placa COMS, d=16 mm	958,00 €
1222-0005	Placa COMS, d=18 mm	1.030,00 €
1222-0006	Placa COMS, d=20 mm	1.108,00 €
1222-0901 <sup>1)</sup>	Set que incluye los cinco aplicadores	4.316,00 €

<sup>1)</sup> El precio incluye un 10% de descuento por la compra del set completo.

Además, existen diferentes alternativas de insertos de silicona; lugar donde serán colocadas las semillas.

Tabla 6. Precio por inserto de silicona COMS para braquiterapia ocular

Cód. Artículo	Descripción	Precio
1222-0102	Inserto COMS, d= 12 mm	122,00 €
1222-0103	Inserto COMS, d=14 mm	122,00 €
1222-0104	Inserto COMS, d=16 mm	122,00 €
1222-0105	Inserto COMS, d=18 mm	122,00 €
1222-0106	Inserto COMS, d=20 mm	122,00 €

Para la correcta implantación del tratamiento de braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125, es necesario disponer de una serie de accesorios y equipamientos básicos. En primer lugar, se requiere de un diafanoscopio normalmente disponible en todos los servicios de oftalmología hospitalarios. Asimismo, es necesaria la adquisición del software *Simulador Bebig para la planificación del tratamiento* imprescindible para el cálculo de las dosis necesarias en cada tratamiento con braquiterapia. Para el uso del software de planificación se precisa un ordenador Mac (Power Mac o Power Book G4 o G5) con programa MacOSX 10.3 (Panther) o alternativamente un G3 o G4 MacOS 9.2 con al menos 256 MB RAM, 512 MB RAM o superior. En la Tabla 7 se muestra el precio de cada accesorio.

Tabla 7. Precios de equipamiento y accesorios para braquiterapia oftálmica

Descripción	Precio
Simulador para planificación de dosis (Art. BPS-PLAQUE SIM)	15.000,00 €
Ordenador MAC Portátil 2.0 GHZ	2.000 € aproximadamente según mercado
Diafanoscopio	Consultar

#### 4.2.3. Impacto presupuestario de la implantación de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125 en el Servicio Canario de la Salud

Debido al cambio en las características del Fondo de Cohesión Sanitaria y tal y como se mencionó en apartados anteriores, el coste del tratamiento con braquiterapia oftálmica de los pacientes tratados fuera de la Comunidad Autónoma de Canarias, asciende a 9.595 € (coste actualizado a € de 2013 según índice deflactor) por paciente y año. Por lo que en el escenario actual, el SCS debe hacerse cargo de este coste y de los costes relativos al traslado y manutención de los pacientes derivados.

Para la realización del análisis de costes y la posterior estimación del impacto presupuestario para el Servicio Canario de Salud, se supone un nuevo escenario en el que el tratamiento de braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125 para el melanoma uveal mediano, se concentra, hipotéticamente, en el CHUC de la isla de Tenerife. Por tanto, se tendrán en cuenta los costes relacionados con los traslados de pacientes procedentes de otras islas dentro del Archipiélago Canario.

Para la implantación del tratamiento de braquiterapia oftálmica con placas de yodo y tal como se menciona en el apartado anterior, es necesaria la adquisición de un simulador Bebig para planificación de dosis del tratamiento, un ordenador portátil, placas o aplicadores COMS. Dado que los tumores uveales medianos (y por tanto, tratables con braquiterapia) son aquellos que tienen un diámetro basal menor o igual a 16 mm y teniendo en cuenta que la placa debe cubrir toda su base con un margen libre de 2 a 3 mm, es necesario adquirir todo el pack de placas (4.316 €). Por tanto, la inversión inicial necesaria para la implantación de la braquiterapia oftálmica con placas de yodo 125 es de aproximadamente **21.316 €**. A esta cantidad, habría que sumarle un coste extra correspondiente al entrenamiento y especialización del

personal facultativo que se encargará de su realización. Tal como se ha señalado al inicio de la sección de resultados, este es un aspecto fundamental a tener en cuenta dado que la braquiterapia oftálmica es una técnica de radioterapia quirúrgica que requiere del adiestramiento del radioterapeuta y de un elevado volumen asistencial para acortar la duración de la curva de aprendizaje. De esta curva de aprendizaje dependerán los resultados óptimos del tratamiento.

Para la estimación de los costes totales en cada uno de los escenarios considerados, se han tomado los costes unitarios que se muestran en la Tabla 8. Los costes de los vuelos se han obtenido de [www.iberia.es](http://www.iberia.es) y [www.bintercanarias.com](http://www.bintercanarias.com) tomándose las tarifas más económicas existentes y considerado el descuento correspondiente a residentes en Canarias.

Tabla 8. Costes unitarios

Concepto	Coste unitario	Fuente
Vuelos ida y vuelta (Canarias-Península)	89,15 €	<a href="http://www.iberia.com">www.iberia.com</a>
Vuelos ida y vuelta (Entre islas)	35,70 €	<a href="http://www.bintercanarias.com">www.bintercanarias.com</a>
Traslados domicilio-aeropuerto-domicilio	20,00 €	Supuesto
Traslados aeropuerto-hospital-aeropuerto (Tenerife)	20,00 €	Supuesto
Traslados aeropuerto-hospital-aeropuerto (Península)	30,00 €	Supuesto
Dietas manutención (día)	20,00 €	Decreto 173/2009, de 29 de diciembre
Alojamiento acompañante (día)	30,00 €	Decreto 173/2009, de 29 de diciembre

La Tabla 9 muestra los costes medios por paciente y año actualmente (trasladando los pacientes a los centros de referencia de la Península) y los mismos costes medios en el nuevo escenario asumiendo el tratamiento mediante braquiterapia oftálmica con la aplicación de 12 semillas con remplazo de las mismas cada 3 meses (siendo el CHUC el hospital de referencia). Por tanto, el paciente viajará 4 veces dentro del mismo año para el remplazo de las semillas. Asimismo y acorde con los datos obtenidos de las Direcciones de Gerencia de Tenerife y de Gran Canaria, se asume una estancia media por traslado de 5 días.

Tabla 9. Costes del tratamiento con braquiterapia en la actualidad y estimados para el nuevo escenario (por año y paciente tratado)

Concepto	Escenario actual <sup>1)</sup>	Escenario nuevo <sup>2)</sup>
<i>Paciente residente en la isla de Tenerife</i>		
Transporte	1113,2 €	0 €
Vuelos ida y vuelta	356,6 €	0 €
Vuelos ida y vuelta acompañante	356,6 €	0 €
Traslados domicilio-aeropuerto-domicilio	160 €	0 €
Traslados aeropuerto-hospital-aeropuerto	240 €	0 €
Manutención	400 €	0 €

Alojamiento	600 €	0 €
Tratamiento con placas de yodo 125	9.595 € <sup>3)</sup>	14.216,00 € <sup>4)</sup>
<b>Coste total por paciente y año</b>	<b>11.708,20 €</b>	<b>14.216,00 €</b>
<i>Paciente residente en otra isla</i>		
Transporte	1.318,80 €	605,60 €
Vuelos ida y vuelta	499,40 €	142,80 €
Vuelos ida y vuelta acompañante	499,40 €	142,80 €
Traslados domicilio-aeropuerto-domicilio	160 €	160,00 €
Traslados aeropuerto-hospital-aeropuerto	160 €	160,00 €
Manutención	400 €	80 €
Alojamiento	600 €	0 €
Tratamiento con placas de yodo 125	9.595 € <sup>3)</sup>	14.216,00 € <sup>4)</sup>
<b>Coste total por paciente y año</b>	<b>11.913,80 €</b>	<b>14.902,60 €</b>

<sup>1)</sup> Fuente: Estimación propia a partir de los datos obtenidos de las Direcciones de Área de Salud de Tenerife y Gran Canaria

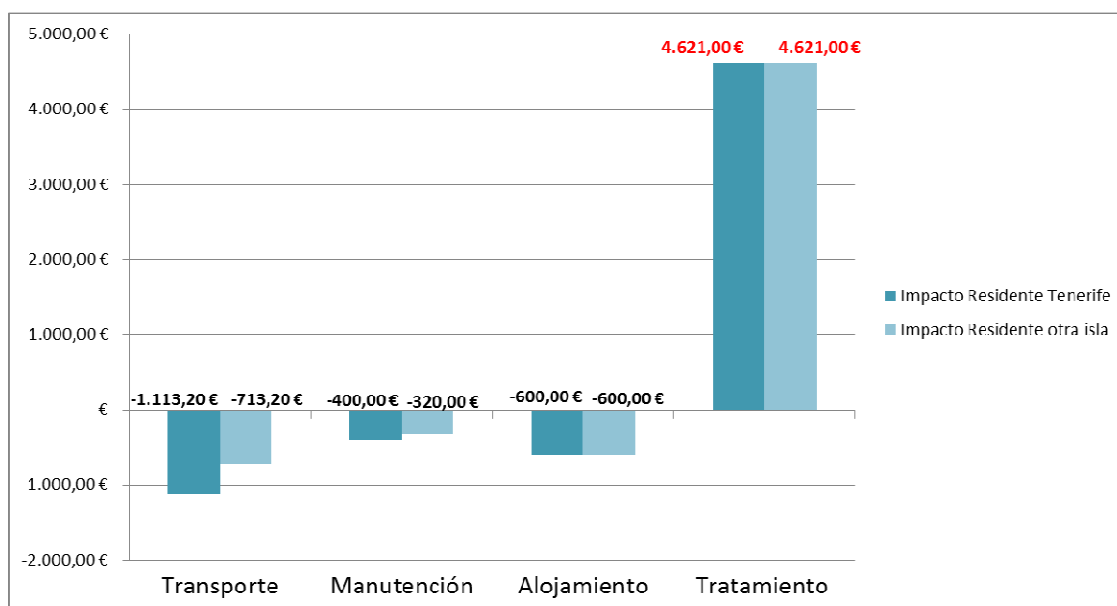
<sup>2)</sup> Fuente: Estimación propia a partir de <sup>1)</sup> y de supuestos descritos en el texto.

<sup>3)</sup> Fuente: Coste actualizado de Orden SSI/2687/2012, de 17 de diciembre de 2012.

<sup>4)</sup> Este coste no incluye la inversión inicial de 21.316 € descrita en párrafos anteriores.

Como puede apreciarse (ver también Figura 2) el impacto esperado del tratamiento de pacientes Canarios con braquiterapia oftálmica se produce, con magnitudes y signos distintos, en todos los apartados considerados. La aplicación de la braquiterapia en Canarias reduce los costes de traslado (transporte, manutención y alojamiento), produciéndose un ahorro de hasta 1.113,20 € por paciente y año en el caso del tratamiento de pacientes residentes en la isla de Tenerife con respecto a la situación actual. Para los pacientes residentes en otras islas, este ahorro es de 713,2 € . Por otro lado, el coste global del tratamiento se elevaría, con respecto a la situación actual, hasta los 14.216,00 € por paciente lo que supondría un coste extra de 4.621 € por paciente y año.

Figura 2. Impacto económico, por paciente y año, del tratamiento con braquiterapia de pacientes Canarios en el CHUC



Aunque los cálculos descritos ofrecen una primera impresión del impacto potencial del nuevo escenario, los resultados mostrados hasta ahora son los de un análisis de

costes tradicional, en que se comparan los costes asociados a dos alternativas. La realización de un impacto presupuestario, implica extrapolar los resultados de este análisis de costes al total de la población diana, estimando el número de pacientes que podría llegar a ser tratados con braquiterapia oftálmica.

La información epidemiológica disponible nos permite estimar una incidencia de melanoma uveal tratable en un año en Canarias de 8 personas (véase Tabla 10).

Tabla 10. Estimación de la población con melanoma uveal susceptible de ser tratada en Canarias en un año

Parámetro	Valor	Fuente
Población Canarias 2012	2.118.344	INE (Estimaciones de la Población)
Incidencia del melanoma uveal de tamaño medio	4/1.000.000 habitantes año	Perucha et al. 2006
Población con melanoma uveal que requiere tratamiento en Canarias en un año	8	

Utilizando los costes medios mostrados en la Tabla 9 y tomando como coste medio el correspondiente al tratamiento de pacientes residentes en Tenerife (por ser el caso más económico) obtenemos que el impacto presupuestario de tratar los 8 casos nuevos de melanoma uveal con braquiterapia oftálmica en Canarias sería de aproximadamente 20.062,40 € positivos lo que supone un coste adicional para el SCS (Tabla 11).

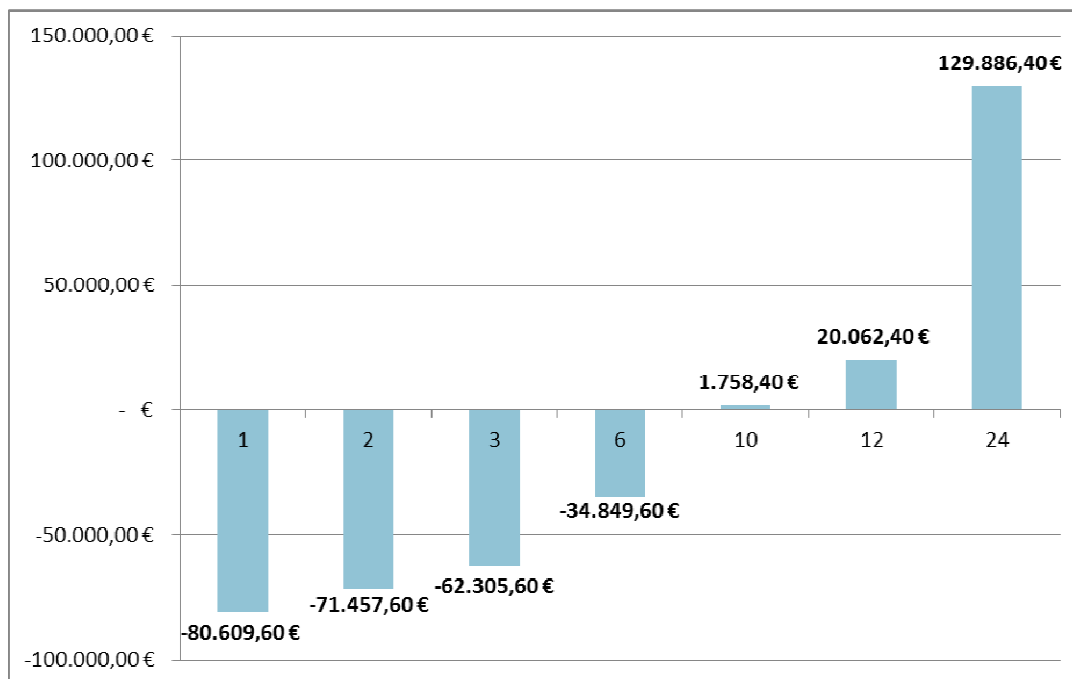
Tabla 11. Estimación del impacto presupuestario global anual que supondría el tratamiento con braquiterapia oftálmica en Canarias, en un único centro de referencia regional (inserto de 12 semillas)

	Escenario actual	Escenario nuevo	Impacto presupuestario
Coste medio anual por paciente	11.708,20 €	14.216,00 €	
Pacientes tratados	8	8	
<b>Coste total</b>	<b>93.665,60 €</b>	<b>113.728,00 €</b>	<b><u>20.062,40 €</u></b>

En el caso en el que se implantara una sola semilla por paciente, los resultados del impacto presupuestario mostrarían un importante ahorro para el SCS del nuevo escenario frente al actual, que llegan hasta los 80.600 € anuales. Desde el momento en el que se implanten 10 o más semillas por paciente, el impacto sobre el SCS sería positivo, es decir, supondría un coste adicional para el SCS (como puede observarse en la

Figura 3) que alcanzaría su máximo en el caso de que se implantaran 24 semillas por paciente, lo que supondría un gasto extra de 129.886,40 € al año.

Figura 3. Impacto presupuestario global anual de la implantación de braquiterapia para el melanoma uveal mediano, en un centro de referencia regional, en relación al coste de la derivación a centro peninsular, según el número de semillas insertadas por paciente



## 5. CONCLUSIONES

Las pruebas científicas identificadas permiten extraer las siguientes conclusiones sobre el uso de la braquiterapia con placas de yodo 125 para el tratamiento de melanomas de coroides medianos:

- No se han encontrado diferencias significativas, a medio o largo plazo, en la supervivencia de los pacientes tratados con enucleación o braquiterapia con placas de yodo 125.
- Las diferencias encontradas en la calidad de vida de los pacientes tratados con estas técnicas, favorables a corto plazo para la braquiterapia, tienden a desaparecer con el paso del tiempo.
- No se han identificado evaluaciones económicas que nos permitan emitir resultados sobre coste-efectividad comparado entre ambas técnicas.

Del análisis de costes y de la estimación del impacto presupuestario de la posible implantación de un centro regional de referencia de braquiterapia con yodo 125 para el tratamiento del melanoma de coroides mediano, en el Servicio Canario de la Salud, se concluye que:

- Dadas las características revisadas del Fondo de Cohesión Sanitaria, el impacto presupuestario de la implantación de braquiterapia oftálmica en Canarias supondría un gasto adicional anual para el SCS de 20.062,40 €, en el supuesto más habitual de tratar a 8 pacientes/año con 12 semillas por paciente. En el primer año de implantación se requeriría una inversión inicial adicional de 21.316 € correspondientes al equipo y material necesario para la puesta en marcha.
- El limitado número de casos elegibles en Canarias para esta técnica, prolongará la curva de aprendizaje y condicionará los resultados de salud de los pacientes que expresen su preferencia por este procedimiento.

## 6. RECOMENDACIONES

- La braquiterapia con yodo 125 podría implantarse en el SCS si se dispusiera de 41.000 € adicionales para su implantación y de 20.000 € anuales, a partir del 2º año, para su ejecución. El reducido número de pacientes elegibles cada año en Canarias para recibir esta técnica, prolongaría la curva de aprendizaje para garantizar los mejores resultados a los pacientes.
- Dado que no existen diferencias en la efectividad y seguridad entre enucleación ocular y braquiterapia, en el tratamiento del melanoma uveal de tamaño medio, la elección del tratamiento a aplicar debería incluir los valores y preferencias de los pacientes.



## **REVISORES EXTERNOS**

Este informe, una vez finalizado, se someterá a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, con el objetivo de asegurar su calidad, precisión y validez.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores.

El servicio de Evaluación de Tecnología Sanitaria prestado por el SESCO es un servicio de información para aquellos profesionales sanitarios y otros decisores involucrados en la planificación y la prestación de la atención sanitaria en Canarias. Las respuestas a las preguntas planteadas se basan en una búsqueda limitada de la literatura y no son revisiones sistemáticas completas, al excluirse publicaciones de menor validez científica. La intención es proporcionar una lista de fuentes y un resumen de la mejor evidencia sobre el tema que el Servicio ha podido identificar con el mayor esfuerzo dentro del tiempo disponible. El SESCO ha tenido extremo cuidado en la preparación del presente informe para asegurar que sus contenidos sean exactos, completos y actualizados.

## **Conflicto de intereses**

Los autores de este informe así como sus revisores externos declaran no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

## REFERENCIAS

Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol*. 1988;72:494-497.

Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Kampp TD, Liggett PE, Sapozink MD, Petrovich Z. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Mar;18(3):679-87.

Augsburger JJ, Gamel JW, Sardi VF, et al. Enucleation vs cobalt plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:655-661.

Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, Brady LW. Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Jul;237(7):558-67.

Avery RB, Diener-West M, Reynolds SM, et al. Histopathologic characteristics of choroidal melanoma in eyes enucleated after Iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):207-212.

Blanco C, Capeáns C, Otero XL. Calidad de vida en pacientes con melanoma de coroides. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:301-306.

Boldt HC, Melia BM, Liu JC, et al. I-125 Brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic abnormalities: The Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 30. *Ophthalmology* 2009;116:106-115.

Boletín Oficial del Estado (BOE) Núm. 303 del Martes 18 de diciembre de 2012. Orden SSI/2687/2012, de 17 de diciembre, por la que se actualizan los anexos I, II y III del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria.

Caminal Mitjana, J.M.; Quintana Casany, M.; Pera Fábregas, J.; Cinos Cope, C.; Guedea, F. Resultados de la radioterapia con placas de Iodo-125 en el tratamiento del melanoma de úvea. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2002.

Capeans C, Blanco MJ, Copena MJ, Pombar M, Vázquez Jm, Blanco MC. Tratamiento con radioterapia de los melanomas de coroides. braquiterapia con Yodo-125. In: Capeans C. Actualización en tumores intraoculares. Tecnimedia editorial. Madrid. 1999; 87-89.

Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Ten-year follow-up of fellow eyes of patients enrolled in Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trials: COMS report no. 22. *Ophthalmology*. 2004 May;111(5):966-76.

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 Dec;124(12):1684-93.

Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA, et al. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology*. 1984;91:1716-1719.

Cruickshanks KJ, Fryback DG, Nondahl DM, et al. Treatment choice and quality of life in patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999 Apr;117(4):461-7.

Curtis E. The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview. *Cancer Control*. 2004;11(5):304-309.

Damato B, Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology*. 2004 May;111(5):977-83.

Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jul;119(7):969-82.

Escalada F. Tratamiento mediante placas de braquiterapia de los melanomas de coroides y cuerpo ciliar. Universitat Autònoma de Barcelona. 2004. ISBN:8468891215.

García C, Muiños Y, Saornil MA, et al. Estudio de la conservación del globo ocular con un abordaje multiterapéutico en el melanoma uveal. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:145-150.

Gass JD. Comparison of prognosis after enucleation vs cobalt 60 irradiation of melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:916-923.

Gokul Kumar, Steven Kymes, J William Harbour. A Cost-effectiveness Approach To Treatment Of Medium-sized Choroidal Melanomas. May, 2012. ARVO Annual Meeting.

Guthoff R, Frischmuth J, Jensen OA, et al. Choroid melanoma: a retrospective randomized comparative study of ruthenium irradiation vs enucleation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1992;200:257-261.

Jampol LM, Moy CS, Murray TG, 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*. 2002 Dec;109(12):2197-206.

Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, et al. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye*. 2008 Nov;22(11):1398-403.

Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-4659.

Li W, Judge H, Gragoudas ES, et al. Patterns of tumors initiation in choroidal melanoma. *Cancer Res* 2000; 60 (14): 3757-60.

Ling CC, Chen GT, Boothby JW, Weaver K, Stuart A, Barnett C, Char D, Phillips TL. Computer assisted treatment planning for 125I ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Aug;17(2):405-10.

Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Feb;238(2):129-37.

Lommatzsch PK. Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 1986; 70:844-851.

Markowitz JA, Hawkins BS, Diener-West M, et al. A review of mortality from choroidal melanoma. I. Quality of published reports, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:239-244.

Melia M, Moy CS, Reynolds SM, et al.; Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol.* 2006 Feb;124(2):226-38.

Melia BM, Abramson DH, Albert DM, 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 Feb;108(2):348-66.

Moy CS. Evidence for the role of sunlight exposure in the etiology of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (3): 430-1

Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology.* 1980;87:582-590.

Perucha J, Sánchez MJ, Martínez C por el Grupo de Registros de cáncer de población españoles. Melanoma maligno de úvea en 11 registros de cáncer de población españoles. *Gac Sanit* 2006 (Espec Cong); 11: 149.

Quivey JM, Char DH, Phillips TL, Weaver KA, Castro JR, Kroll SM. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jul 15;26(4):613-8.

Robertson DM, Earle J, Anderson JA. Preliminary observations regarding the use of iodine-125 in the management of choroidal melanoma. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1983;103 ( Pt 2):155-60.

Robertson DM, Fountain KS, Anderson JA, Posthumus GW. Radioactive iodine-125 as a therapeutic radiation source for management of intraocular tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:294-306.

Rotman M, Long RS, Packer S, Moroson H, Galin MA, Chan B. Radiation therapy of choroidal melanoma. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1977 Sep;97(3):431-5.

Shah NV, Houston SK, Murray TG, Markoe AM. Evaluation of the surgical learning curve for I-125 episcleral plaque placement for the treatment of posterior uveal melanoma: A two decade review. *Clinical Ophthalmology* 2012;6 447-452.

Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110 (5): 956-61.

Tarlan B, Kiratli H. Current Treatment of Choroidal Melanoma. *Expert Rev Ophthalmol.* 2012;7(2):189-195.

Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? *Br J Ophthalmol.* 1978;62:420-425.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.

Estabrooks CA, Goel V, Thiel E, Pinfold SP, Sawka C, Williams JL, et al. Consumer Decision Aids: Where do we stand? A systematic review of structured consumer decision aids, Technical Report, Institute for Clinical Evaluative Sciences March 2000; 00-01-TR.

## Anexo: Estrategia de búsqueda

### MEDLINE

- 1) exp Brachytherapy/
- 2) Brt.mp.
- 3) brachytherapy.mp.
- 4) brachytherapy procedure.mp.
- 5) I-125.mp.
- 6) I-125 Plaque Brachytherapy.mp.
- 7) Or/ 1-6
- 8) exp Choroid Neoplasms/
- 9) exp Uveal Neoplasms/
- 10) Or/ 8-9
- 11) 7 and 10
- 12) limit 11 to (humans and (english or spanish))
- 13) remove duplicates from 12

### CINAHL

- S13 S11 AND S12  
S12 S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10  
S11 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5  
S10 TI Choroidal cancer OR AB Choroidal cancer  
S9 TI Choroidal tumor OR AB Choroidal tumor  
S8 TI Choroidal Melanoma OR AB Choroidal Melanoma  
S7 TI Choroid Neoplasms OR AB Choroid Neoplasms  
S6 (MH "Uveal Neoplasms")  
S5 TI I-125 OR AB I-125  
S4 TI brachytherapy procedure OR AB brachytherapy procedure  
S3 TI brachytherapy OR AB brachytherapy  
S2 TI Brt OR AB Brt  
S1 (MH "Brachytherapy")

### EMBASE

- #12 #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim  
#11 #7 AND #10  
#10 #8 OR #9  
#9 'uvea tumor'/exp  
#8 'choroid tumor'/exp  
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6  
#6 'i-125 plaque brachytherapy':ab,ti  
#5 'i 125':ab,ti  
#4 'brachytherapy procedure':ab,ti  
#3 brachytherapy:ab,ti  
#2 brt:ab,ti  
#1 'brachytherapy'/exp

### COCHRANE

- 1) exp Brachytherapy/
- 2) Brt.mp.
- 3) brachytherapy.mp.
- 4) brachytherapy procedure.mp.
- 5) I-125.mp.
- 6) I-125 Plaque Brachytherapy.mp.
- 7) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8) exp Choroid Neoplasms/
- 9) exp Uveal Neoplasms/
- 10) 8 or 9
- 11) 7 and 10

**CRD**

- 1) exp Brachytherapy/
- 2) Brt.mp.
- 3) brachytherapy.mp.
- 4) brachytherapy procedure.mp.
- 5) I-125.mp.
- 6) I-125 Plaque Brachytherapy.mp.
- 7) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8) exp Choroid Neoplasms/
- 9) exp Uveal Neoplasms/
- 10) 8 or 9
- 11) 7 and 10