

Placas radioativas episclerais em melanoma de coróide

Parte 1: Contribuição ao estudo dos efeitos locais

Radioactive episcleral plaques in choroidal melanoma: Contribution to the study of local effects

Maristela Amaral Palazzi ⁽¹⁾
David H. Abramson ⁽²⁾

RESUMO

Trinta pacientes com diagnóstico clínico de melanoma de coróide foram submetidos a tratamento com placas radioativas episclerais (Cobalto-60, Iodo-125 e Iridio-192). Após a terapia os pacientes foram seguidos por um tempo médio de 32,7 meses.

O globo ocular foi preservado com alguma visão útil em 100% dos casos.

Houve redução da altura do tumor, após o tratamento, em 66,6% dos pacientes, sendo que a redução média da altura tumoral observada foi de 44,5%.

A acuidade visual melhorou, após o tratamento, em 20% dos casos, e piorou em 66,6%.

O descolamento da retina associado ao tumor esteve presente ao diagnóstico, em 56,5% dos pacientes, e reduziu-se, após o tratamento, em 64,7% dos casos.

Sessenta por cento dos pacientes desenvolveram uma ou mais complicações durante o período de seguimento. As complicações mais frequentes foram: a retinopatia c/ou papilopatia pela radiação, observadas em 16,6% dos pacientes; hemorragias observadas em 16,6% e catarata, em 13,3%.

A sobrevida foi de 100%, sendo que nenhum paciente desenvolveu doença metastática no período de seguimento.

Palavras-chave: Melanoma da Coróide, Radioterapia, Braquiterapia

INTRODUÇÃO

Por muitas décadas, a enucleação permaneceu como única prática aceita para o tratamento dos melanomas uveais ¹. O questionamento de sua efetividade levou a tentativas de desenvolvimento de métodos terapêuticos alternativos, pelos quais se pudesse destruir o tumor com preservação do globo ocular. Desse modo, técnicas como a ressecção cirúrgica, fotocoagulação, diferentes formas de radioterapia e até mesmo a simples observação passaram a ser preconizadas por alguns grupos para o tratamento de casos seleciona-

dos ^{1,2}. Outros métodos como a fototerapia, a ultra-sonografia terapêutica e a hipertermia são ainda experimentais ³. A irradiação constitui no presente a forma de terapia mais amplamente empregada no tratamento destes tumores, especialmente através de sua modalidade de contato, também chamada braquiterapia. Utilizando diferentes fontes radioativas, as placas de fixação escleral, idealizadas por Stallard na década de 30, são capazes de liberar altas doses de radiação em uma área localizada, alcançando desta forma, o efeito tumorocida desejado, com um mínimo envolvimento das estruturas normais adjacentes ³.

⁽¹⁾ Mestre em Oftalmologia pela Escola Paulista de Medicina e Titular do Serviço de Oncologia Ocular do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - SP.

⁽²⁾ Clinical Professor of Ophthalmology, The New York Hospital Cornell Medical Center, New York, N. Y.

Endereço para correspondência: Maristela A. Palazzi - Rua Eça de Queiroz, 258 Apt. 172 - CEP: 04011-050 - São Paulo - SP.

Placas radioativas episclerais em melanoma de coróide.
 Parte I: Contribuição ao estudo dos efeitos locais

O objetivo deste estudo foi avaliar o resultado local do tratamento de 30 pacientes do Centro de Oncologia Oftálmica do "The New York Hospital - Cornell Medical Center", New York, USA, com diagnóstico clínico de melanoma da coróide, utilizando aplicadores radioativos episclerais.

OBSERVAÇÃO E MÉTODOS

O diagnóstico dos 30 pacientes objeto deste estudo, foi inferido pelo exame

ocular que incluiu: avaliação da A. V., biomicroscopia, tonometria, transluminação, oftalmoscopia direta e indireta, angiofluoresceinografia e ultrasonografia A e B, utilizando o aparelho "Sonometric Contact Hand Scanner". Com estes métodos, avaliou-se a localização e as dimensões do tumor (altura e maior diâmetro basal). Foram consideradas como alterações nas dimensões dos tumores, apenas os valores superiores a 15% das dimensões iniciais, comparando-se as medidas ultra-sonográficas antes e após o tratamento.

A pesquisa de metástases à distância foi realizada em todos os pacientes por ocasião do diagnóstico, através de: radiografia de tórax, ultra-sonografia do fígado, dosagem plasmática de transaminase glutâmica pirúvica, transaminase glutâmica oxalacética, gama glutamil transpeptidase e bilirrubinas.

O tratamento foi somente radioterápico. A modalidade empregada foi a radioterapia de contato, ou braquiterapia. Foram utilizados aplicadores de Cobalto-60, Iodo-125 e Iridio-192. A dose de irradiação preconizada no

TABELA 1

Distribuição dos pacientes segundo idade, acuidade visual do olho envolvido, localização, dimensões do tumor pré e pós tratamento (altura e maior diâmetro basal), condições oculares presentes ao diagnóstico, tratamento e tempo de seguimento.

Paciente	Idade	A. V.	Local do tumor	Tratamento empregado	Altura tumoral			Base tumoral			Condições associadas	Seguimento (meses)
					Pré	Pos	(%) Alt	Pré	Pos	(%) Alt		
1	39	20/50	I. P.	CO-60	9,0	1,9	78,9%	10,0	6,0	40,0%	D. R.	45
2	77	20/30	T. M.	CO-60	9,0	5,5	38,9%	12,0	9,0	25,0%	D. R.	104
3	55	20/60	T-c.c.	CO-60	9,0	6,9	23,3%	14,0	10,5	25,0%	-	25
4	63	20/400	I. M.	CO-60	6,0	5,9	1,7%	10,0	10,0	0,0%	D. R.	21
5	69	M. M.	M.	CO-60	8,0	5,7	28,8%	12,5	12,0	4,0%	D. R.	43
6	61	20/200	T. M.	CO-60	8,0	5,9	26,2%	9,0	9,0	0,0%	D. R.	54
7	68	20/40	I. P.	CO-60	7,0	5,5	21,4%	12,0	11,0	8,3%	-	14
8	56	20/60	T. M.	CO-60	7,0	3,7	47,1%	8,0	8,0	0,0%	D. R.	57
9	76	20/100	S. P.	CO-60	13,0	5,8	55,4%	14,0	12,0	14,3%	D. R.	35
10	40	20/40	T. M.	CO-60	9,0	4,2	53,3%	12,0	8,0	33,3%	D. R.	30
11	70	20/40	T. M.	CO-60	4,5	1,9	57,8%	6,0	6,0	0,0%	-	21
12	59	20/60	T. M.	CO-60	5,5	3,4	38,2%	9,0	8,0	11,1%	-	48
13	66	20/25	T. M.	CO-60	8,0	0,5	93,8%	4,5	4,0	11,1%	-	134
14	44	20/60	T. M.	CO-60	7,0	6,2	11,4%	7,0	7,0	0,0%	-	23
15	25	20/60	T-c.c.	CO-60	8,0	8,0	0,0%	15,0	15,0	0,0%	D. R.	27
16	69	20/30	T. M.	CO-60	5,0	5,0	0,0%	8,0	8,0	0,0%	-	38
17	51	20/30	T. M.	CO-60	5,0	2,8	44,0%	9,0	8,0	11,1%	D. R.	54
18	70	M. M.	N. M.	CO-60	8,0	8,0	0,0%	14,5	14,5	0,0%	D. R.	21
19	54	20/30	T. M.	CO-60	3,0	1,7	43,3%	6,0	6,0	0,0%	D. R.	47
20	74	20/400	T. M.	I-125	10,5	8,9	15,2%	14,0	14,0	0,0%	D. R.	15
21	68	20/30	T. M.	I-125	4,9	1,9	61,2%	9,0	7,0	22,2%	Catarata	13
22	67	20/50	N. P.	I-125	10,0	4,2	58,0%	7,0	7,0	0,0%	P. V. R.	32
23	69	20/40	N. P.	I-125	3,2	4,2	-31,3%	9,8	9,8	0,0%	R. D.	10
24	69	20/40	T. P.	I-125	3,9	3,9	0,0%	12,0	12,0	0,0%	D. R.	5
25	63	20/80	T. M.	I-125	6,0	3,0	50,0%	11,0	11,0	0,0%	D. R.	14
26	68	20/25	T. M.	I-125	7,6	6,4	15,8%	15,0	15,0	0,0%	D. R.	5
27	81	20/40	I. M.	I-125	2,9	2,9	0,0%	9,5	9,5	0,0%	-	7
28	54	20/400	S. M.	I-125	3,2	1,9	40,6%	6,5	6,5	0,0%	-	12
29	53	C. D.	I. M.	I-125	2,2	2,0	9,1%	4,5	4,5	0,0%	-	5
30	62	20/200	T. P.	Ir-192	3,5	3,6	-2,9%	8,0	6,0	25,0%	D. R.	23
Média	61,3	-	-	-	6,6	4,4	33,3%	10,0	9,1	8,2%	-	32,7

P = papila, M = mácula, S = superior, I = inferior, T = temporal, N = nasal,
 T-c.c. = temporal até corpo ciliar, D. R. = deslocamento de retina, P. V. R. = proliferação vitreo-retiniana, R. D. = retinopatia diabética

ápice do tumor foi de aproximadamente 10.000 cGy, num tempo de aplicação de 07 a 110 dias.

As placas de Cobalto-60, utilizadas em 19 pacientes, eram revestidas externamente por platina, tinham diâmetros padronizados, variando de 10 a 15 mm e continham os anéis de Cobalto em seu interior. (Amersham). As de Iodo-125, em número de 10, e a de Irídio-192, apenas uma, foram manufaturadas individualmente para cada caso, constituídas por discos de ouro sob os quais se dispunham as sementes do material radioativo. Suas dimensões, bem como o número e disposição das sementes, foram determinadas pelo físico nuclear do Serviço de Radioterapia do "Memorial Hospital Sloan - Kettering Cancer Center", New York, USA, com base nas medidas ultrasonográficas e localização dos tumores.

A placa foi fixada à esclera subjacente ao tumor, com mersilene 5-0, após abertura da conjuntiva. A desinserção de um músculo extra-ocular seguida pelo seu reposicionamento sobre a placa foi feito sempre que a localização do tumor exigia. Quando a dose de radiação preconizada era atingida, a placa era removida e o músculo re-inserido em sua posição original. Estes procedimentos foram sistematicamente realizados sob anestesia geral, tendo os pacientes permanecido internados durante o período de tratamento, em instalações adequadas e atendendo às normas de segurança estabelecidas com relação ao uso de radiação ionizante.

O primeiro controle foi feito uma semana após a remoção da placa. A partir daí, o seguimento foi mensal, durante os três primeiros meses, trimestral durante o primeiro ano, e semestral, a partir do segundo ano, com oftalmoscopia e ultra-sonografia realizadas em cada retorno. A angiofluoresceinografia, foi feita sempre que a observação clínica sugerisse presença de: áreas de não perfusão capilar e isquêmica, edema, neoformação vascular e microaneurismas.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão relacionadas as observações segundo: idade, acuidade visual inicial, localização do tumor, dimensões tumorais pré e pós-tratamento, condições oculares presentes ao diagnóstico, tratamento adotado e tempo de seguimento.

Dezenove pacientes eram do sexo masculino (63,3%) e 11 (36,6%) do sexo feminino. A idade ao diagnóstico variou de 39 a 81 anos, com média de 61,3 anos. O globo ocular direito achava-se comprometido em 50% dos pacientes, o mesmo ocorrendo com o globo ocular esquerdo. A acuidade visual do olho envolvido, por ocasião do diagnóstico, variou de 1,0 ou 20/20 a movimentos de mão. A localização do tumor foi temporal à papila em 25 casos (83,3%); nos 5 restantes (16,6%) os tumores situavam-se no meridiano da papila ou medialmente a esta. A altura do tumor variou de 2,2 a 13mm (média de 6,6mm) e seu maior diâmetro basal variou de 4,5 a 15mm (média de 10,16mm). Observou-se descolamento de retina em 17 (56,5%) pacientes por ocasião do diagnóstico.

O tempo de observação dos pacientes variou de 5 a 134 meses, com média de 32,7 meses.

Como resposta ao tratamento, observamos que houve redução da altura tumoral concomitante a do diâmetro basal em 5 pacientes (16,6%). Em outros 16 (53,3%) houve somente redução da altura, e, em 8(26,6%) não houve alteração em nenhum dos parâmetros considerados. Em um caso, houve redução apenas do diâmetro basal e em outro observou-se aumento na altura e permanência do diâmetro basal.

A redução na altura tumoral observada em 20 pacientes (66,6%), variou de 1,2 a 7,5mm (15,24% a 93,75%) sendo em média de 3,27mm, ou seja, 44,56%, durante o período de seguimento. Destes, 14 haviam sido tratados com Co-60 e 6 com Iodo-125. O único paciente submetido a tratamento com Ir-192 não apresentou alteração tumoral quanto à altura. A altura permaneceu inalterada durante o seguimento em 9 pacientes (30%).

Dos 6 pacientes (20%) com redução do diâmetro basal, 4 foram tratados com Co-60, 1 com I-125 e 1 com Ir-192. A redução do diâmetro basal foi

TABELA 2

Distribuição dos pacientes de acordo com as complicações surgidas após o tratamento e tempo de seguimento.

Paciente	Tratamento empregado	Complicações	Seguimento (Meses)
1	CO-60	Retinopatia por radiação	45
2	CO-60	Irite e catarata	104
3	CO-60	Catarata	25
4	CO-60	Esclerite e exsudação	21
8	CO-60	Catarata, retinopatia por radiação	57
10	CO-60	Retinopatia por radiação	30
15	CO-60	Ceratopatia, olho seco	27
16	CO-60	Descolamento de retina	38
17	CO-60	Retinopatia ao redor da mácula	54
18	CO-60	Glaucoma, rubeosis, hemorragia sobre o tumor	21
19	CO-60	Hemorragia macular	47
21	I-125	Progressão da catarata	13
22	I-125	Catarata, hemorragia vítrea	32
23	I-125	Piora da retinopatia diabética	10
24	I-125	Aumento do descolamento de retina	5
26	I-125	Hemorragia vítrea	5
27	I-125	Hemorragia macular	7
30	Ir-192	Neuropatia óptica por radiação	23

de 2,0 a 4,0mm (média 3,08mm ou 28,4%).

Houve redução do descolamento da retina após o tratamento radioterápico em 11 pacientes (64,7%). Destes, 8 foram submetidos a tratamento com Co-60, 2 com I-125 e um com Ir-192. Nos demais o D. R. permaneceu inalterado. Apenas um paciente apresentou aumento do descolamento após o tratamento.

A acuidade visual piorou em 20 pacientes (66,6%), em seis (20,0%) houve melhora da visão, e em 4 pacientes (13,3%) a visão permaneceu inalterada durante o tempo de seguimento.

As complicações ocorreram em 18 pacientes (60%). A frequência de complicações entre os tratados com Co-60 foi de 55% e de 60% entre os tratados com I-125.

As complicações, mostradas na Tabela 2, foram: retinopatia e neuropatia óptica pela radiação, hemorragia retiniana e vítrea, catarata, irite, esclerite, olho seco, glaucoma associado à rubeosis iridis e descolamento da retina.

DISCUSSÃO

Segundo Stallard, a afirmação de que os melanomas da coróide não são radiosensíveis é uma crença do passado e uma inverdade. Grande parte destes tumores é na verdade, radiosensível, podendo ser transformada, pela radiação, numa cicatriz plana e atrófica ⁴.

Nesta série, observamos que a redução média da altura do tumor foi mais acentuada nos pacientes com tumores considerados grandes (46,79% em um período de 39,5 meses) e nos tumores médios e pequenos (27,39% e 14,4% respectivamente) a redução da altura do tumor foi mais expressiva do que a redução do diâmetro basal.

Para Shields, não há dúvidas de que a terapia com placas de Co-60 induz a regressão dos melanomas, na maioria dos casos ⁵. A regressão do tumor é geralmente evidente dentro de 6 meses após o término da terapia, entretanto,

pode ocorrer de 1 mês a 2 anos após o tratamento ⁶. Recentemente, Abramson e col., num estudo a propósito de 82 pacientes portadores de melanoma uveal, verificaram que a redução na altura dos tumores, após braquiterapia, tanto em termos absolutos quanto percentuais foi significativamente mais pronunciada nos tumores considerados grandes. A média de redução dos tumores grandes foi de 2 a 3% ao mês, no primeiro semestre, 1 a 5% ao mês no segundo semestre, 0,5% ao mês no segundo ano, e 0,9% entre o segundo e o quarto ano após a terapia; enquanto que as alterações dos tumores médios foram de 1%, 2%, 0,75% e 0,45% respectivamente. Ainda segundo estes autores, a redução da altura dos tumores, após braquiterapia, tende a se estabilizar, em geral, após 30 meses da terapia ⁷. Char salienta que é de se esperar que os tumores, os quais crescem mais rapidamente (fases intermitóticas mais curtas), também regridam com mais rapidez. Entretanto, o autor não tem observado em seus pacientes, diferenças significativas entre os tumores pequenos, médios e grandes, no que se refere a resposta a radiação ⁶.

Que tumores irão responder à terapia e quando tal fato irá se iniciar, são questões ainda sem resposta. Para Gragoudas, o padrão de regressão dos melanomas uveais, após irradiação, consiste num lento "encolhimento" do tumor, o qual pode ter início tardiamente como 2 anos após este tratamento. O autor acredita que tais tumores sofrem uma "esterilização", isto é, perdem a capacidade de reprodução, uma vez que não encontrou, entre seus pacientes, nenhum caso de crescimento do tumor após ter-se verificado redução do mesmo ⁸.

O possível mecanismo de regressão tumoral, após irradiação, é um fenômeno complexo, que envolve múltiplos fatores, embora o efeito citotóxico direto seja, provavelmente, o principal fator responsável pela regressão do tumor, a destruição do suprimento vas-

cular ao tumor, com conseqüente morte gradual de suas células, poderia ter um papel importante nesse mecanismo, de acordo com Char ⁶. Por outro lado, entre os motivos conhecidos como responsáveis pela não redução dos tumores, após a braquiterapia, estão posicionamento inadequado das placas. A baixa dosagem empregada e ainda a resistência das células do tumor à radiação ⁷.

Pela observação de pacientes com melanoma durante muitos anos, após braquiterapia, sabe-se que estes tumores podem permanecer inalterados por tempo indefinido ou podem aumentar, progressivamente, a despeito da terapia ⁷.

Nesta amostra, o descolamento de retina foi observado em 17 (56,6%) pacientes. Destes, 11 (64,7%) pacientes apresentaram redução do descolamento após terapia. O tempo médio de resolução do fluido sub-retiniano foi de seis meses. A despeito de alguns autores ^{6,9} considerarem a resolução do descolamento secundário da retina, o achado mais precoce após o tratamento e o primeiro sinal de regressão tumoral, o comportamento do descolamento de retina nem sempre segue o comportamento do tumor, isto é, a resolução do descolamento pode ou não se seguir da redução do tumor ¹⁰.

Segundo vários autores, a porcentagem de descolamentos da retina observados ao diagnóstico é superior a 50% ^{6,9,11}. Para Gass, o descolamento da retina é um achado freqüente, assim como o é sua resposta ao tratamento radioterápico ¹².

Nesta amostra, seis pacientes (20%) apresentaram melhora de acuidade visual após o tratamento. Em 4 casos esta melhora foi atribuída à resolução do fluido sub-retiniano, e à redução tumoral, e em dois, houve melhora apesar da ausência de redução tumoral durante o período de seguimento.

Metade dos pacientes (50%) mostraram uma acuidade visual final inferior a 20/80. Houve piora da visão em 20 pacientes, em decorrência de com-

plicações da terapia, na maioria dos casos.

Para vários autores a melhora da acuidade visual após braquiterapia, deve-se a resolução do fluido sub-retiniano que envolve a área macular; os mesmos autores salientam entretanto que uma porcentagem de pacientes sofrerá uma redução de acuidade visual devido à retinopatia envolvendo os vasos retinianos perifoveais com conseqüente edema macular e exsudação^{5,19}. O possível mecanismo de perda de visão inclui: a destruição do epitélio pigmentar retiniano, de fotoreceptores de neurônios ou fibras nervosas, do epitélio dos vasos retinianos pelo efeito direto da radiação, entre outros¹³. Os trabalhos de Shields⁵ sugerem que muitos pacientes com boa visão, por ocasião da colocação das placas, mantêm uma visão útil após o tratamento. Entretanto, uma análise multifatorial é necessária, para determinar o efeito independente das múltiplas variáveis, na acuidade visual final. Os fatores seriam: tamanho do tumor, sua distância da fóvea, dose de radiação à mácula, presença de descolamento de retina envolvendo a fóvea e tempo de seguimento⁵. Em nossa amostra, dezoito pacientes (60%) desenvolvem complicações no decorrer do período em que foram seguidos, sendo que, sete (38,8%) tiveram mais de uma complicação. Diferentes autores consideram que de 34 a 60% dos pacientes desenvolvem complicações secundárias a braquiterapia^{4,5,14}.

A retinopatia pela radiação ocorreu em 22,2% dos pacientes com complicações, após um período médio de 46,5 meses. Doze (40%) pacientes não desenvolveram complicações durante o período médio em que foram observados (34,8 meses).

Segundo Packer e col., o pico de incidência de complicações, ocorre entre 24 e 36 meses. Por esse motivo, a maioria dos especialistas concorda que os resultados do tratamento, com qualquer modalidade de radiação, devem

ser apresentados após um tempo de seguimento mínimo de 24 meses¹⁴.

Até o presente, a maioria dos estudos que comparam métodos alternativos de tratamento do melanoma maligno como a radioterapia, tem sido baseados em análises retrospectivas, e portanto a vantagem de uma forma de tratamento sobre outra, permanece inconclusiva.

Um estudo prospectivo com pacientes selecionados ao acaso, para tratamento radioterápico ou enucleação, é o modo ideal para se determinar com segurança o efeito da irradiação versus enucleação sobre a mortalidade relacionada ao tumor.

Em nossa opinião, a braquiterapia traz ao paciente a esperança e a expectativa de cura sem mutilação cirúrgica.

SUMMARY

Thirty choroidal melanoma patients were treated with brachy therapy (Cobalt-60, Iodine-125 and Iridium-192 episcleral plaques) and followed up for about 32.7 months.

A useful vision was obtained in 100% of patients.

The tumors height reduced in 66.6% of patients with a decreasing mean rate of about 44.5%.

After treatment the visual acuity improved in 20% of patients and worsened in 66.6%.

Retinal detachment associated to the tumor was present at diagnosis in 56.5% of patients. After therapy we observed a reduction or a total resolution of the detachment in 64.7% of cases.

Sixty percent of patients developed one or more complications during the follow up period.

Radiation retinopathy was observed in 16.6% of patients, hemorrhages were found in 16.6%, and cataract in 13.3%.

The survival rate was 100%. No patients developed metastatic disease in their follow up period.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ZIMMERMAN, L. E. & McLEAN, I. W. - An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am. J. Ophthalmol.*, 87: 741-60, 1979.
- 2 SHIELDS, J. A. - Counseling the patient with a posterior uveal melanomas. *Am. J. Ophthalmol.*, 106: 88-91, 1988.
- 3 CHIAR, D. H. - Therapeutic options in uveal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 78: 796-99, 1984.
- 4 STALLARD, H. B. - Radiotherapy for malignant melanoma the choroid. *Br. J. Ophthalmol.*, 50: 147-55, 1966.
- 5 SHIELDS, J. A.; AUGSBURGER, J. J.; BRADY, L. W.; DAY, J. L. - Cobalt plaque therapy of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology*, 89: 1201-7, 1982.
- 6 CHAR, D. H.; SAUNDERS, W.; CASTRO, J. R.; QUIVEY, J. M.; IRVINE, A. R.; STONE, R. D.; CRAWFORD, J. B.; BARRICKS, M.; LONN, L. I.; HILTON, G. F.; SCHWARTZ, A.; CHEN, G. T. Y.; LYMAN, J. T.; COLLIER, M.; SULIT, H.; STRAATSMA, B. R.; KAMINSKI, A. - Helium ion therapy for choroid melanoma. *Ophthalmology*, 90: 1219-23, 1983.
- 7 ABRAMSON, D. H.; SERVODIDIO, C. A.; McCORMICK, B.; FASS, D.; ZANG, E. - Changes in height of choroidal melanoma after plaque therapy. *Br. J. Ophthalmol.*, 74: 359-62, 1990.
- 8 GRADODAS, E. S.; GOITEIN, M.; SEDDON, J.; VERHEY, L.; MUNZENRIDER, J.; URIE, M.; SUIT, H. D.; BLITZER, P.; JOHNSON, K. N.; KOEHLER, A. - Preliminary results of proton beam irradiation of macular and paramacular melanomas. *Br. J. Ophthalmol.*, 68: 479-85, 1984.
- 9 GRADODAS, E. S.; SEDDON, J.; GOITEIN, M.; VERHEY, L.; MUNZENRIDER, J.; URIE, M.; SUIT, H. D.; BLITZER, P.; KOEHLER, A. - Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology*, 92: 284-91, 1985.
- 10 PALAZZI, M. A.; ABRAMSON, D. H.; MYERS, C.; FASS, D.; McCORMICK, B. - Computerized visual fields in uveal melanomas after treatment. *Glaucoma*, 11: 114-24, 1989.
- 11 AUGSBURGER, J. J.; GAMEL, J. W.; SARDI, V. F.; GREENBERG, R. A.; SHIELDS, J. A.; BRADY, L. W. - Enucleation vs cobalt plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Arch. Ophthalmol.*, 104: 655-61, 1986.
- 12 GASS, J. D. H. - Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 83: 19-48, 1977.
- 13 MEECHAM, W. J.; CHAR, D. H.; CHEN, G. T. Y.; JUSTER, R.; CASTRO, J. R.; STONE, R. D.; SAUNDERS, W. M. - Correlation of visual fields, treatment field, and dose in helium ion irradiation of uveal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 100: 658-65, 1985.
- 14 PACKER, S.; ROTMAN, M.; SALANITRO, P. - Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experience. *Ophthalmology*, 91: 1700-7, 1984.