

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM DIFUSÃO
NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM
MELANOMA DE COROIDE SUBMETIDOS A
BRAQUITERAPIA**

**FLÁVIA BRANCO CERQUEIRA SERRA
NEVES BITENCOURT**

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do Título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

**Co-Orientadora: Dra. Martha Maria Motono
Chojniak**

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Bitencourt, Flávia Branco Cerqueira Serra Neves

Ressonância magnética com difusão na avaliação de pacientes com melanoma de coroide submetidos a braquiterapia / Flávia Branco Cerqueira Serra Neves Bitencourt - São Paulo, 2019.

38p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Neoplasias Oculares/Eye Neoplasms. 2. Melanoma/Melanoma.
3. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética/Diffusion Magnetic Resonance Imaging; 4. Braquiterapia/Brachytherapy

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido Almir Galvão Vieira Bitencourt, que me apoia incondicionalmente em todos os meus sonhos, e ao nosso filho Miguel José, o grande amor das nossas vidas.

Aos meus pais, meus modelos e meus maiores incentivadores na busca pelo conhecimento e por sempre acreditarem em mim. E a minha irmã, por todo amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Rubens Chojniak por toda disponibilidade, ajuda e desempenho empregados neste projeto.

À minha co-orientadora Martha Chojniak pela confiança e por todos os ensinamentos.

À Juliana Souza (enfermeira de pesquisa do Departamento de Imagem), Dra. Gislaine Porto (médica radiologista do Departamento de Imagem), Cecília e demais biomédicos do Setor de Ressonância Magnética, que participaram ativamente desta pesquisa e foram essenciais no seu desenvolvimento.

Em especial ao meu marido Almir, por ser minha fonte de eterna inspiração.

RESUMO

Bitencourt FBCSN. **Ressonância magnética com difusão na avaliação de pacientes com melanoma de coroide submetidos a braquiterapia.** São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

O melanoma de coroide é o tumor intraocular primário mais comum em adultos. Por possibilitar a conservação do globo ocular, a braquiterapia tem sido uma opção terapêutica nestes casos. Atualmente, o método de imagem mais utilizado para avaliação deste tumor é a ultrassonografia ocular, auxiliando na estimativa do tamanho e localização da lesão para controle e planejamento do tratamento. No entanto, a redução nas dimensões do tumor só é observada tardiamente após o tratamento. O objetivo deste trabalho é avaliar o papel da ressonância magnética (RM) com difusão na avaliação de pacientes com melanoma de coroide, no momento do diagnóstico e na avaliação de resposta terapêutica após braquiterapia. Foi realizado um estudo prospectivo, unicêntrico, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, que incluiu pacientes com melanoma de coroide e indicação para braquiterapia. Foram propostos três exames de RM para cada paciente, sendo um antes e dois após o tratamento. Foi realizado cálculo do valor do coeficiente de difusão aparente (ADC) nos exames de RM e comparado com o controle tumoral local avaliado pelo acompanhamento oftalmológico (mapeamento de retina e ultrassonografia ocular). No período de 07/2018 a 06/2019, 19 pacientes foram incluídos, dos quais 13 realizaram exames de acompanhamento. A idade variou de 24 a 78 anos e 52,9% eram do sexo masculino. Na ultrassonografia ocular, a espessura e diâmetro médio dos tumores foi de 6,3 mm e 11,5 mm, respectivamente. Na RM inicial, a maioria dos tumores apresentava sinal alto ou intermediário em T1 (82,3%) e baixo em T2 (70,6%). Dois pacientes (15,4%) apresentaram sinais de progressão do tumor durante o acompanhamento e foi observada redução significativa nos valores de ADC médio entre a RM antes e após o tratamento nestes casos ($p=0,02$). Em conclusão, a RM com difusão demonstrou ser útil na avaliação de pacientes com melanoma de coroide e os valores de ADC médio podem ser utilizados para avaliação de resposta, permitindo identificar precocemente os pacientes com risco de progressão após a braquiterapia.

Descritores: Neoplasias oculares; Melanoma; Imagem de Difusão por Ressonância Magnética; Braquiterapia; Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos.

SUMMARY

Bitencourt FBCSN. **[Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with choroidal melanoma submitted to brachytherapy]**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Choroidal melanoma is the most common primary intraocular tumor in adults. Brachytherapy has been a therapeutic option in these cases because it allows the conservation of the eyeball. Currently, the most used imaging method for the evaluation of this tumor is ocular ultrasonography, helping to estimate the size and location of the lesion for treatment planning and follow-up. However, the reduction in tumor size is only observed late after treatment. The aim of this study is to evaluate the role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the evaluation of patients with choroidal melanoma at the time of diagnosis and in the evaluation of therapeutic response after brachytherapy. A prospective, unicentric study approved by the Research Ethics Committee, which included patients with choroidal melanoma and indication for brachytherapy, was performed. Three DW-MRI examinations were proposed for each patient, one before and two after treatment. The apparent diffusion coefficient (ADC) value was calculated on DW-MRI and compared with local tumor control assessed by ophthalmologic follow-up (retinal mapping and ocular ultrasound). From 07/2018 to 06/2019, 19 patients were included, of which 13 underwent follow-up examinations. Patients' age ranged from 24 to 78 years and 52.9% were male. At ocular ultrasound, the mean tumor thickness and diameter were 6.3 mm and 11.5 mm, respectively. At initial MRI, most tumors presented high or intermediate signal at T1 (82.3%) and low signal at T2 (70.6%). Two patients (15.4%) showed signs of tumor progression during follow-up and a significant reduction in mean ADC values was observed between MR before and after treatment in these cases ($p = 0.02$). In conclusion, DW-MRI has shown to be useful in assessing patients with choroidal melanoma and mean ADC values can be used for response assessment, allowing early identification of patients at risk for progression after brachytherapy.

Key-words: Eye Neoplasms; Melanoma; Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Brachytherapy; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de seleção e inclusão dos pacientes no estudo.....	15
Figura 2	Imagens axiais de Ressonância Magnética de paciente com melanoma de coroide, demonstrando lesão no globo ocular direito, com baixo sinal em T2.....	18
Figura 3	Variação nos valores de ADC médio (mm ² /s) entre a RM antes do tratamento (ADC1) e o primeiro exame de RM após o tratamento (ADC2) nos pacientes que realizaram exames de seguimento (n=13) .	20
Figura 4	Paciente de 66 anos com melanoma de coroide na região temporal superior do globo ocular esquerdo, medindo 15 x 14 x 9 mm, submetido a braquiterapia.....	21
Figura 5	Paciente de 60 anos com melanoma de coroide na região nasal superior do globo ocular direito, medindo 11 x 6 mm, submetido a braquiterapia	23
Figura 6	Paciente de 59 anos com melanoma de coroide na região temporal superior do globo ocular esquerdo, medindo 9 x 4 mm, submetido a braquiterapia	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Exames de RM de acompanhamento após braquiterapia para melanoma de coróide (n=13).....	16
Tabela 2	Valores de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) nos exames de RM iniciais	17
Tabela 3	Dimensões do tumor (mm) e valores de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) nos exames de RM antes e após tratamento braquiterápico	19
Tabela 4	Varição nos valores de ADC entre a RM antes do tratamento e o primeiro exame de RM após o tratamento	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Coeficiente de Difusão Aparente
ANOVA	Análise de variância
ASSET	Array Spatial Sensitivity Encoding Technique
CNEN	Conselho Nacional de Energia Nuclear
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de Interesse
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	7
3	MATERIAIS E MÉTODOS	8
3.1	Desenho do Estudo	8
3.2	População	8
3.3	Aspectos Éticos e Financiamento	8
3.4	CrITÉrios de Inclusão	9
3.5	CrITÉrios de Exclusão	9
3.6	Metodologia	9
3.7	Protocolo de Braquiterapia.....	10
3.8	Avaliação Radiológica	11
3.9	Análise Estatística	12
4	RESULTADOS	14
4.1	Caracterização da amostra	14
4.2	Caracterização do tumor na RM pré-tratamento.....	17
4.3	Avaliação de resposta na RM após braquiterapia	19
5	DISCUSSÃO	26
6	CONCLUSÃO	30
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ANEXO

Anexo 1 Carta de Aprovação do Cômite de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

1 INTRODUÇÃO

O melanoma de coroide é o tumor intraocular primário mais comum em adultos (PEREIRA et al. 2013). Acomete preferencialmente indivíduos acima dos 50 anos de idade e da raça branca (BELL e WILSON 2004). A maioria dos tumores é assintomático, sendo diagnosticado em exames oftalmológicos de rotina. Quando presentes, os sintomas mais frequentes são baixa acuidade visual, defeitos no campo visual e fotopsia.

O diagnóstico do melanoma de coroide é baseado no exame oftalmológico de mapeamento de retina e deve ser complementado por exames não invasivos como ultrassonografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT), angiografia por OCT ou ressonância magnética (RM) (KAUR e ANTHONY 2017; TOLEDO et al. 2018; DALVIN et al. 2019) O diagnóstico clínico de melanoma de coroide tem acurácia superior a 99%, prescindindo de biópsia ou ressecção cirúrgica para confirmação histológica (COMS 1990). No entanto, o diagnóstico diferencial, com metástases e hemangiomas, desses tumores pode ser difícil, especialmente nos casos de tumores amelanóticos (WELCH et al. 2019).

O tamanho do tumor primário é um importante fator prognóstico, tendo relação com a mortalidade e desenvolvimento de metástases à distância. A doença metastática causa o óbito de aproximadamente 30% dos pacientes. A via de disseminação é a hematogênica sendo o fígado o órgão mais frequentemente acometido, seguido pelo pulmão (BELL e WILSON 2004).

Os principais fatores determinantes da escolha terapêutica são o tamanho da lesão tumoral e localização do tumor. Dentre as opções terapêuticas do melanoma de

coroide sem evidência de metástase temos o tratamento cirúrgico com enucleação e tratamentos com conservação do globo ocular, como a radioterapia externa ou localizada (braquiterapia) (PEREIRA et al. 2013). A braquiterapia representa um tipo de tratamento com radiação ionizante em que a fonte radioativa está em contato direto com o órgão a ser tratado. A braquiterapia tem sido utilizada no tratamento de melanomas médios e alguns casos selecionados de melanomas grandes, e seus aplicadores apresentam-se na forma de placas episclerais oftálmicas (CHOJNIAK e ERWENNE 2002; COMS 2006; PELLIZZON et al. 2004; SIMPSON et al. 2014). O tratamento cirúrgico com enucleação geralmente é indicado para pacientes selecionados com tumores grandes, extensão extra-ocular ou glaucoma neovascular. Entretanto, a literatura demonstra não existir diferença significativa entre a taxa de sobrevida e metástases em pacientes tratados por enucleação ou braquiterapia (DIENER-WEST et al. 2001). Por possibilitar a conservação do globo ocular, muitas vezes com visão útil, a braquiterapia tem sido a principal opção terapêutica utilizada em muitos centros oncológicos.

Apesar da eficácia dos diferentes tratamentos no controle local do tumor, até 50% dos pacientes desenvolvem metástases à distância (LAVIER et al. 2010). O prognóstico é pior nos pacientes que não atingem controle local do tumor após o tratamento inicial. Além disso, cerca de 16% dos pacientes submetidos a braquiterapia necessitam de enucleação até 5 anos após o tratamento, principalmente por falha do tratamento inicial (JAMPOL et al. 2002; MARCONI et al. 2013; GALLIE et al. 2016).

Atualmente, o método de imagem mais utilizado para avaliação do melanoma de coroide é a ultrassonografia ocular. Este método auxilia na confirmação do diagnóstico, na estimativa do tamanho e localização do tumor para controle e no planejamento do tratamento. No entanto, a ultrassonografia é um método examinador-

dependente e que apresenta menor sensibilidade para avaliação de possível extensão extra-escleral da lesão primária. Além disso, na avaliação da resposta terapêutica após tratamento braquiterápico, a redução nas dimensões do tumor pela ultrassonografia só é observada tardiamente (BOUDINET et al. 2007; MOSCI et al. 2014). Entretanto, os resultados dos estudos são controversos e alguns autores demonstraram não haver relação entre sucesso do tratamento e redução do tamanho do tumor avaliada por ultrassonografia (NOVAK-ANDREJCIC et al. 2003; DAMATO 2018a). A angiofluoresceinografia tem valor limitado no diagnóstico e avaliação de resposta ao tratamento em pacientes com melanoma de coroide, não sendo utilizada rotineiramente neste contexto.

A RM das órbitas é um método disponível para avaliação do tamanho do tumor, presença de descolamentos de retina e coroide associados, pesquisa de extensão extra-escleral e planejamento da braquiterapia (MALHOTRA et al. 2011; ROSHDY et al. 2010; TAILOR et al. 2013). No entanto, este método não é utilizado de rotina devido ao seu alto custo e tempo de exame, além de disponibilidade limitada em alguns centros. Os melanomas de coroide apresentam-se habitualmente na RM com alto sinal nas sequências ponderadas em T1, devido à presença de melanina, o que pode ajudar na diferenciação com outros tumores intra-oculares. Geralmente estes tumores apresentam baixo sinal nas sequências ponderadas em T2 e realce difuso após administração do contraste paramagnético por via intravenosa. Melanomas amelanóticos, que representam cerca de 20% dos casos, podem apresentar-se com baixo sinal nas sequências ponderadas em T1 e alto sinal nas sequências ponderadas em T2, impossibilitando o diagnóstico diferencial com outros tumores intra-oculares (HOULE et al. 2011; TAILOR et al. 2013).

Atualmente, passa-se por uma mudança de paradigma na radiologia como um todo, mas principalmente na avaliação por imagem em oncologia. Cada vez mais os métodos de imagem convencionais, que são aqueles que avaliam a morfologia e estrutura dos diferentes órgãos e tecidos, são associados a métodos de imagem funcionais, capazes de avaliar outras variáveis como metabolismo, fluxo sanguíneo, celularidade e composição química dos tecidos. Dentre os métodos de imagem funcional disponíveis para uso na prática clínica, destaca-se a difusão avaliada por RM, que já foi bem estudada e apresenta protocolos bem estabelecidos, acrescentando apenas poucos minutos ao exame de RM convencional (GUIMARAES et al. 2014).

A sequência de difusão na RM permite avaliar a mobilidade das moléculas de água no tecido. Ela foi originalmente implementada para diagnóstico do acidente vascular cerebral, mas seu uso tem aumentado substancialmente para avaliação de sítios extracranianos (CHARLES-EDWARDS e DESOUZA 2006). A imagem em difusão se baseia em descrever a difusividade das moléculas de água em um determinado voxel, utilizando gradientes de difusão que são sensíveis à movimentação das moléculas de água. Nos tecidos biológicos, a movimentação das moléculas de água está relacionada principalmente à celularidade do tecido e integridade das membranas celulares. A alta proliferação celular nos tumores malignos causa aumento da densidade celular, criando mais barreiras para a difusão das moléculas de água (restrição) e resultando em imagens de hipsinal na sequência em difusão. A imagem obtida através da sequência em difusão pode ser analisada de forma qualitativa e quantitativa. Na análise quantitativa, posiciona-se uma região de interesse (ROI) na lesão para cálculo do valor do coeficiente de difusão aparente (ADC - *apparent diffusion coefficient*), que é diretamente proporcional a difusão das moléculas de água,

ou seja, quanto menor o valor do ADC, maior restrição à movimentação das moléculas de água no tecido.

A difusão tem sido utilizada como importante parâmetro para o diagnóstico, prognóstico e, principalmente, para avaliação de resposta ao tratamento em diversos tipos de câncer, incluindo tumores torácicos, abdominais e musculoesqueléticos, fornecendo dados complementares à avaliação anatômica que tem contribuído para um melhor manejo terapêutico (GLUSKIN et al. 2016; LAMBREGTS et al. 2016; BRONCANO et al. 2016; SUBHAWONG et al. 2014). Nos últimos anos, diversos trabalhos tem sido publicados também sobre o uso da difusão em tumores de cabeça e pescoço, demonstrando que este é um método promissor no diagnóstico, na diferenciação de lesões benignas de malignas, pesquisa de recorrências e na avaliação de resposta terapêutica (FRIEDRICH et al. 2008; CHAWLA et al. 2009; QUEIROZ et al. 2014). Poucos autores demonstraram que a RM com difusão pode ser útil na avaliação de tumores intra-oculares, inclusive nos casos de melanoma de coroide (ROSHDY et al. 2010; SEPAHDARI et al. 2012; ERB-EIGNER et al. 2013; SEMNIC et al. 2014). ERB-EIGNER et al. (2013) demonstraram que os melanomas de coroide apresentam intensa restrição à difusão e que a sequência em difusão pode ajudar a diferenciar o melanoma da área de descolamento de retina, sem necessidade do uso do contraste intravenoso (ERB-EIGNER et al. 2013). Recentemente, um grupo de autores sugeriu, em estudos preliminares, que a RM com difusão pode ser utilizada para avaliar precocemente a resposta terapêutica nas terapias conservadoras para pacientes com melanoma de coroide (FOTI et al. 2015; RUSSO et al. 2015). Este grupo avaliou pacientes submetidos a radioterapia com feixe de prótons e demonstrou que houve significativa correlação entre a redução dos valores de ADC no primeiro mês após o tratamento com a redução do tamanho tumoral avaliado por ultrassonografia seis

meses após o tratamento (FOTI et al. 2017). Assim, os autores demonstraram que as alterações na difusão por RM precedem as alterações no tamanho do tumor, fornecendo informações importantes para o prognóstico destes pacientes.

O melanoma de coroide é uma doença rara, mas com elevada morbimortalidade (KALIKI e SHIELDS 2017). Até 50% dos pacientes pode evoluir com metástase a distância, independente do tratamento local (DAMATO et al. 2018b). Os pacientes que não realizam tratamento tem maior mortalidade em 5 anos quando comparado aos pacientes tratados (STRAATSMA et al. 2018). Apesar da falha no controle local do tumor ser um evento relativamente raro após braquiterapia, sendo observado em cerca de 5% dos casos (PAPAYIANNIS et al. 2017), os pacientes que apresentam recorrência/progressão do tumor, tem maior risco de desenvolver metástases à distância (GALLIE et al. 2016). Por este motivo, é fundamental fazer um adequado acompanhamento desses pacientes após o tratamento. A maioria das recorrências de melanoma de coroide ocorrem até 5 anos após o tratamento, no entanto, podem ocorrer até 10 anos após (SHIH et al. 2018).

Desta forma, acreditamos que a RM com difusão pode também ser aplicada em pacientes com melanoma de coroide submetidos a braquiterapia, permitindo identificar precocemente aqueles que apresentarem falha do tratamento local, possibilitando reduzir a mortalidade nestes casos através do diagnóstico e retratamento precoce.

2 OBJETIVO

Avaliar o papel da RM com difusão nos pacientes com melanoma de coroide no diagnóstico e na avaliação de resposta terapêutica após braquiterapia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, unicêntrico, que foi desenvolvido nos Departamentos de Oftalmologia e Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de melanoma de coróide eletivos para braquiterapia no A.C.Camargo Cancer Center, no período de julho/2018 a junho/2019.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS E FINANCIAMENTO

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente em fevereiro/2016 (n. 2143/15 - Anexo 1) e todas as pacientes que participaram do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). O projeto foi aprovado para financiamento pela FAPESP em março/2018 (n. 2016/05967-5), viabilizando a realização dos exames de RM que não fazem parte da rotina do Departamento de Oftalmologia, sem custo adicional para os pacientes, convênio médico ou Sistema Único de Saúde.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente com diagnóstico de melanoma de coróide, com indicação de braquiterapia;
- Concordância em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tumores com espessura < 4 mm, pela dificuldade técnica de realizar avaliação pela difusão no exame de RM nestes casos;
- Contra-indicação para realização da RM (p.ex. presença de marcapasso, próteses metálicas, claustrofobia, etc);
- Perda de seguimento.

3.6 METODOLOGIA

Estudo prospectivo, onde foram incluídos pacientes com melanoma de coróide e indicação clínica para tratamento por braquiterapia, no A.C.Camargo Cancer Center. Após concordância em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram propostos três exames de RM para cada paciente: RM1) Antes da braquiterapia; RM2) Após cerca de 3 meses (45 a 135 dias); RM3) Após cerca de 6 meses (136 a 270 dias), agendados de acordo com as datas de retorno do paciente no Departamento de Oftalmologia. O controle tumoral

local avaliado pelo acompanhamento clínico e oftalmológico foi utilizado como padrão ouro.

Uma ficha de coleta de dados padrão foi preenchida para todos os pacientes incluídos no estudo, com dados demográficos, achados clínicos e oftalmológicos, dados da braquiterapia, resultado das ultrassonografias oculares e demais exames complementares realizados.

3.7 PROTOCOLO DE BRAQUITERAPIA

O protocolo de braquiterapia na instituição utiliza placas radioativas episclerais. A programação braquiterápica é realizada em conjunto ao serviço de física do Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center. Ao final da programação são conhecidas as seguintes características radioterápicas em relação ao tratamento: Atividade da placa (mCi), taxa de dose radioativa emitida por hora ao ápice do tumor (cGy/h), dose radioativa total no ápice (cGy), taxa de dose radioativa emitida por hora a base do tumor (cGy/h), dose radioativa total na base (cGy) e tempo de tratamento (horas).

Os procedimentos cirúrgicos de colocação e retirada das placas são realizados em sala cirúrgica especial, com proteção radiológica, segundo normas do CNEN (Conselho Nacional de Energia Nuclear), sob anestesia geral. O ato cirúrgico consiste de: oftalmoscopia binocular indireta para localizar a lesão, transiluminação via transpupilar para evidenciar as margens tumorais, demarcação destas margens no tecido episcleral com caneta cirúrgica, posicionamento da placa em correto alinhamento com o tumor e sutura da placa no tecido escleral por meio do anodamento

de pontos posicionados nas alças da placa. A resposta ao tratamento é avaliada através da mesma propedêutica oftalmológica utilizada previamente ao tratamento, realizada no 30º pós-operatório e trimestralmente a partir desta data.

Para a avaliação da resposta terapêutica local considera-se como controle tumoral local, definido pela estabilização ou diminuição das dimensões da lesão ao ultrassom com conservação do globo ocular. A ultrassonografia ocular será realizada com sondas de alta frequência (10-50mHz), com medida em três eixos da lesão, incluindo espessura máxima e diâmetros basais anteroposterior e laterolateral. A indicação de enucleação após o tratamento braquiterápico, ocorre em duas situações clínicas: falha no controle tumoral local e presença de complicações que culminem em olho cego e doloroso. Na ausência de controle tumoral local após o tratamento inicial, um segundo tratamento com braquiterapia pode ser indicado antes do tratamento cirúrgico.

3.8 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

As imagens da RM foram obtidas em aparelho de 1,5T (Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands), sem administração do contraste intravenoso, com sequências multiplanares ponderadas em T1 e T2, utilizando bobina dedicada:

- Axial T1: TR/TE: 536/25 ms; Matrix: 200 x 198; Espessura de corte: 2 mm; FOV: 120 mm; Tempo de aquisição: 2:16.
- Axial T2 SPAIR: TR/TE: 4132/90 ms; Matrix: 220 x 213; Espessura de corte: 1,82 mm; FOV: 120 mm; Tempo de aquisição: 3:22.

- Axial Balance: TR/TE: 6,0/3,0 ms; Matrix: 308 x 307; Espessura de corte: 0,6 mm; FOV: 180 mm; Tempo de aquisição: 2:10.
- Coronal T2: TR/TI: 4144/180 ms; TE: 80 ms; Matrix: 188 x 179; Espessura de corte: 3 mm; FOV: 120 mm; Tempo de aquisição: 3:35.

A sequência em difusão foi realizada pela técnica ASSET echo-planar imaging (EPI) no plano axial (TR/TI: 5142/165 ms; TE: 76 ms; Matrix: 72 x 55; Espessura de corte: 2 mm; FOV: 140 mm; Tempo de aquisição: 6:51). A sensibilização dos gradientes de difusão foi aplicada em duas direções ortogonais com os valores de b 0 e 1000 s/mm². As imagens foram transferidas para estação de trabalho e a sequência difusão foi pós-processada pelo software Osirix, para obter mapas de ADC. Para as pacientes incluídas no estudo, as imagens da RM foram avaliadas por um único médico radiologista, com o propósito de caracterizar adequadamente a lesão, além de determinar seu comportamento na sequência em difusão e calcular o valor do ADC. Para cálculo do ADC para cada tumor, um ROI (*Region of Interest*) foi desenhado no tumor através das imagens em difusão, sendo calculados os valores de ADC médio, mediana, mínimo e máximo.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do programa SPSS versão 20.0. Na análise descritiva as variáveis foram apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas) ou por meio das principais medidas resumo (variáveis quantitativas), como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo. Para avaliação do tamanho do

tumor principal, foi considerada a medida dos maiores eixos da lesão, avaliados pela ultrassonografia e pela RM.

Foram calculadas as diferenças entre o tamanho e os valores de ADC obtidos dos exames de RM antes e após a braquiterapia, utilizando os testes t de Student ou não paramétrico de Mann-Whitney para comparação entre dois grupos, e os testes de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparação entre três grupos. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiveram probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No período de julho/2018 a junho/2019, 53 pacientes foram submetidas a tratamento braquiterápico para melanoma de coróide na instituição, sendo elegíveis para inclusão no estudo. Destes, 34 pacientes não foram incluídos por diferentes motivos (Figura 1): 10 pacientes tinham tumor com espessura < 4 mm; 02 pacientes tinham contra-indicação ao uso da RM; 06 pacientes recusaram participar do estudo; 08 pacientes não conseguiram realizar o primeiro exame de RM antes do tratamento; e não foi conseguido contato com 08 pacientes. Os demais 19 pacientes foram incluídos no estudo e realizaram o primeiro exame de RM e o tratamento braquiterápico. Destes, 02 pacientes foram excluídos no acompanhamento: um apresentou tumor muito pequeno que não foi bem caracterizado na sequência em difusão na RM; outro paciente teve diagnóstico final de metástase de adenocarcinoma de próstata após o início do tratamento. Além destes, quatro pacientes não realizaram exames de acompanhamento por motivos diversos: dois solicitaram saída do protocolo antes da realização do segundo exame de RM; um paciente não compareceu para realização dos exames de acompanhamento; e um paciente ainda não teve retorno no Departamento de Oftalmologia. Deste modo, 13 pacientes realizaram exames de acompanhamento, sendo que 08 realizaram os 03 exames de RM e outros 05 pacientes realizaram apenas dois exames (Tabela 1).

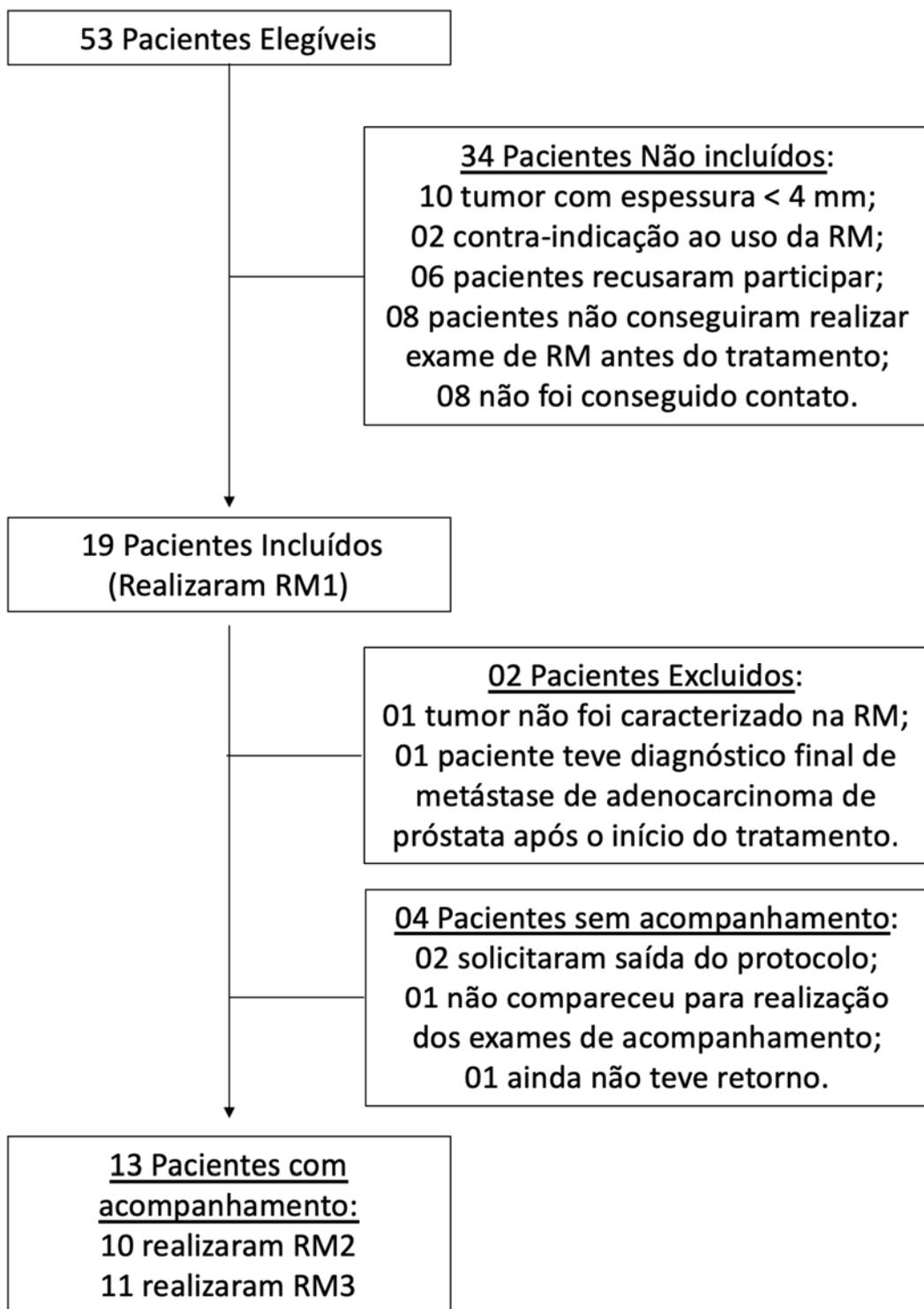


Figura 1 - Fluxograma de seleção e inclusão dos pacientes no estudo.

Tabela 1 - Exames de RM de acompanhamento após braquiterapia para melanoma de coroide (n=13).

Paciente	RM2 (tempo em dias em relação a RM1)	RM3 (tempo em dias em relação a RM1)
1	113	204
2	-	141
3	-	229
4	-	140
5	51	143
6	54	123
7	55	145
8	46	238
9	52	156
10	49	152
11	47	138
12	56	-
13	55	-

A idade média dos pacientes incluídos foi de 57 anos (desvio-padrão: 15,5 anos), variando de 24 a 78 anos, sendo nove pacientes (52,9%) do sexo masculino. O tumor encontrava-se no olho direito em 9 pacientes (52,9%) e no olho esquerdo em 8 pacientes (47,1%). A localização mais frequente foi o quadrante temporal superior em 10 casos (58,8%), seguido do quadrante temporal inferior em 4 casos (23,5%), nasal inferior, nasal superior e quadrantes inferiores em 1 caso cada (5,9%). No mapeamento de retina, a maioria dos tumores eram pigmentados (n=15; 88,2%). Na ultrassonografia ocular, a espessura média dos tumores foi de 6,3 mm (desvio padrão: 2,0 mm), variando de 4 a 9 mm, e o diâmetro médio da base foi de 11,5 mm (desvio-padrão: 2,3 mm), variando de 7 a 15 mm.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO TUMOR NA RM PRÉ-TRATAMENTO

Na RM inicial, a maioria dos tumores apresentava sinal alto (n=10; 58,8%) ou intermediário (n=4; 23,5%) em T1 e sinal baixo (n=12; 70,6%) ou intermediário (n=5; 29,4%) em T2. Oito pacientes (47,1%) apresentavam descolamento de retina associado e nenhum deles tinha sinais de extensão extra-ocular do tumor. A espessura média dos tumores na RM foi de 5,9 mm (desvio-padrão: 2,1 mm), variando de 3 a 10 mm, e o diâmetro médio da base foi de 10,2 mm (desvio-padrão: 2,2 mm), variando de 7 a 14 mm. A Tabela 2 demonstra os valores de ADC no exame de RM inicial. A figura 2 demonstra o exemplo das imagens típicas na RM de um caso de melanoma de coroide.

Tabela 2 - Valores de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) nos exames de RM iniciais (n=19).

	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
ADC média	0,957	0,247	0,487	1,556
ADC mediana	0,936	0,239	0,534	1,513
ADC mínimo	0,400	0,360	0	1,203
ADC máximo	1,733	0,336	0,872	2,252

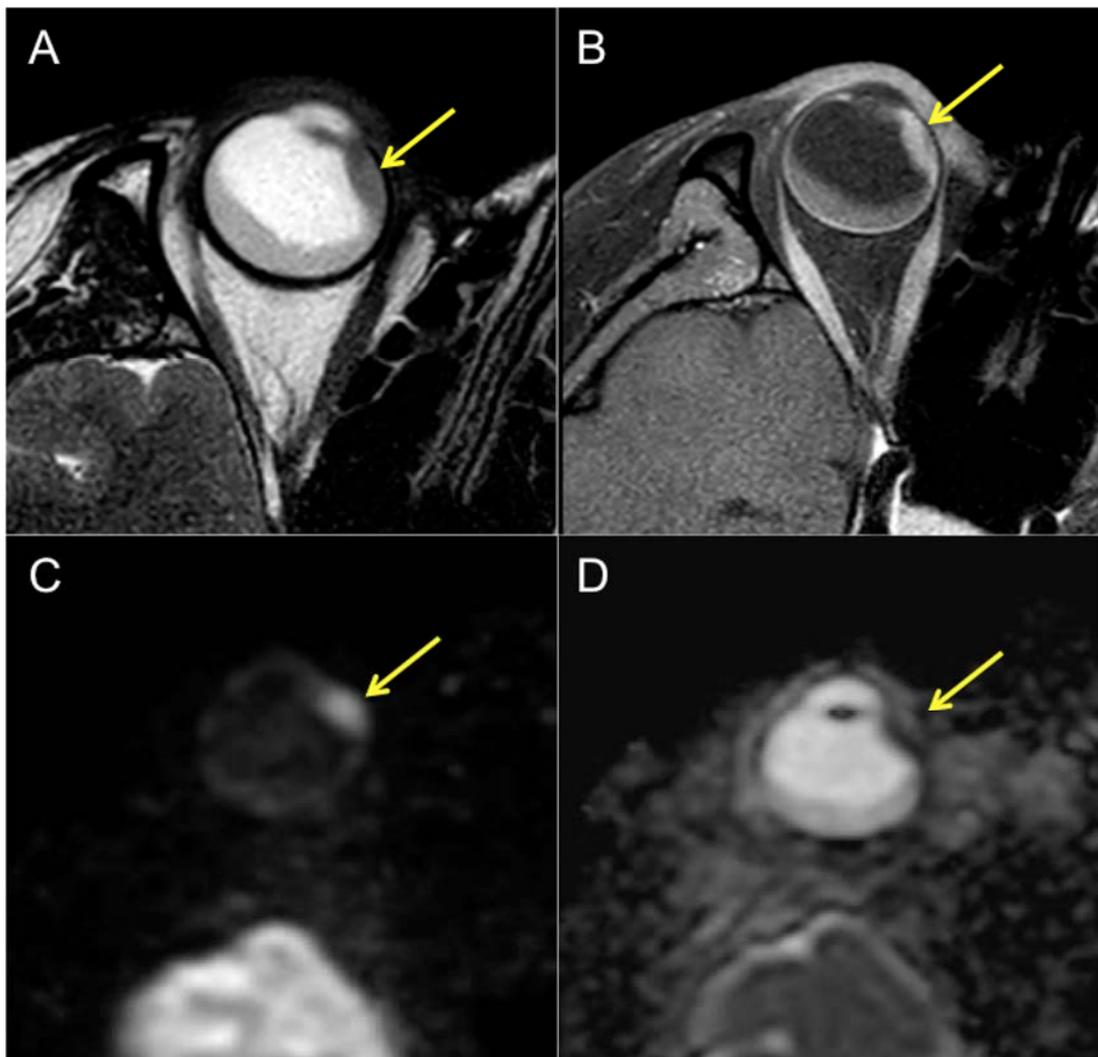


Figura 2 - Imagens axiais de Ressonância Magnética de paciente com melanoma de coroide, demonstrando lesão no globo ocular direito, com baixo sinal em T2 (A), realce pós-contraste (B), alto sinal na sequência em difusão (C) e baixo sinal no mapa ADC (D).

4.3 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA NA RM APÓS BRAQUITERAPIA

Considerando todos os pacientes que realizaram exames de seguimento (n=13), não se observou diferenças significativas nas médias das dimensões do tumor ou valores de ADC entre as RM1, RM2 e RM3 (Tabela 3). A maioria dos pacientes (n=8; 61,5%) apresentou estabilidade (variação inferior a 10%) ou aumento dos valores de ADC médio (Figuras 3 e 4) após o tratamento.

Tabela 3 - Dimensões do tumor (mm) e valores de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) nos exames de RM antes e após tratamento braquiterápico.

		RM1 (n=13)	RM2 (n=10)	RM3 (n=11)
Espessura	do	$5,77 \pm 2,28$	$5,70 \pm 2,16$	$5,09 \pm 2,07$
tumor		(3 - 10)	(3 - 9)	(2 - 8)
Tamanho	do	$10,08 \pm 2,25$	$9,70 \pm 2,16$	$9,55 \pm 1,86$
tumor (base)		(7 - 14)	(7-13)	(7 - 13)
ADC média		$0,997 \pm 0,248$	$1,026 \pm 0,196$	$0,979 \pm 0,210$
		(0,518 - 1,556)	(0,666 - 1,379)	(0,639 - 1,304)
ADC mediana		$0,962 \pm 0,251$	$0,965 \pm 0,224$	$0,970 \pm 0,216$
		(0,534 - 1,513)	(0,590 - 1,309)	(0,640 - 1,359)
ADC mínimo		$0,421 \pm 0,388$	$0,385 \pm 0,384$	$0,374 \pm 0,320$
		(0 - 1,203)	(0 - 0,962)	(0 - 0,890)
ADC máximo		$1,826 \pm 0,234$	$1,807 \pm 0,292$	$1,826 \pm 0,483$
		(1,431 - 2,252)	(1,213 - 2,187)	(0,916 - 2,593)

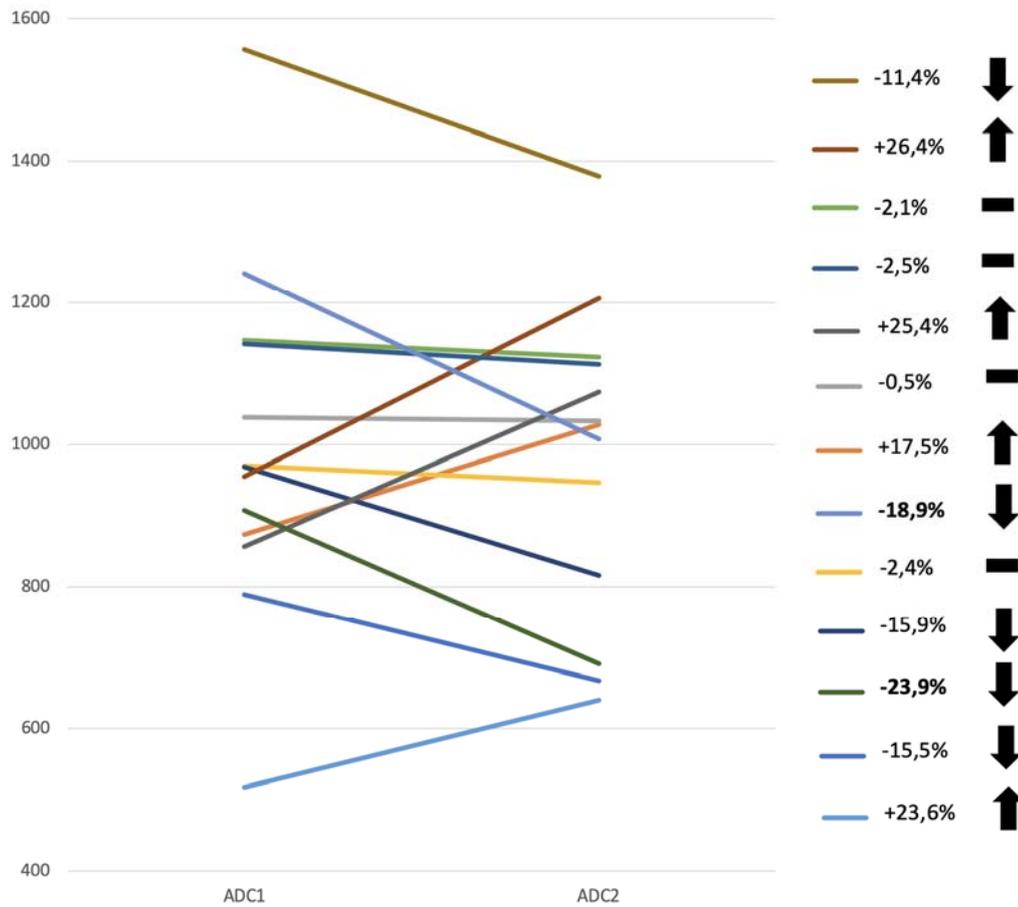


Figura 3 - Variação nos valores de ADC médio (mm²/s) entre a RM antes do tratamento (ADC1) e o primeiro exame de RM após o tratamento (ADC2) nos pacientes que realizaram exames de seguimento (n=13).

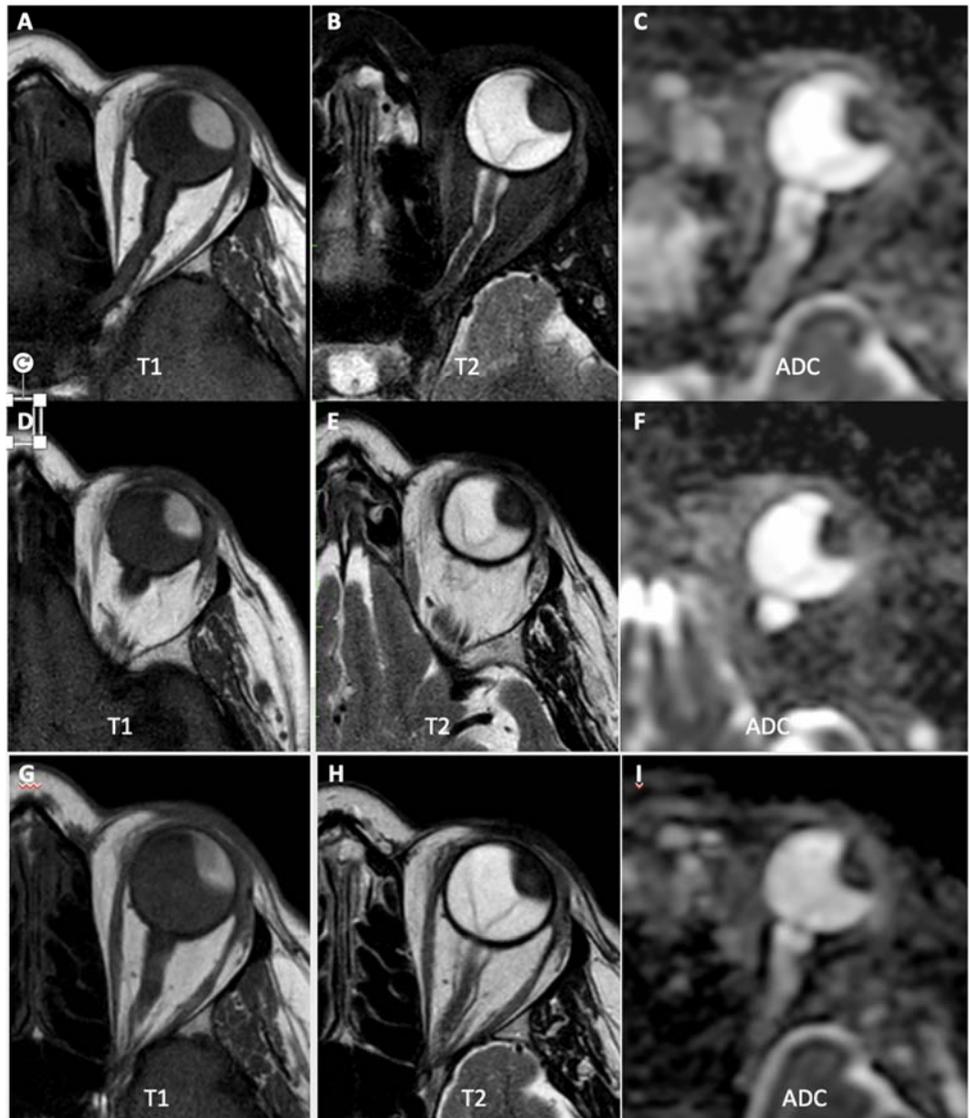


Figura 4 - Paciente de 66 anos com melanoma de coroide na região temporal superior do globo ocular esquerdo, medindo 15 x 14 x 9 mm, submetido a braquiterapia. A-C) RM1 evidenciando tumor com alto sinal em T1, baixo sinal em T2 e restrição à difusão no mapa ADC (ADC médio: $0,90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo: $0,20 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). D-F) RM2 demonstrando tumor com características morfológicas e dimensões semelhantes, porém com discreto aumento nos valores de ADC em relação ao exame inicial (ADC médio: $0,97 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo: $0,65 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). G-I) RM3 demonstrando discreta redução nas dimensões do tumor, com novo aumento nos valores de ADC (ADC médio: $1,20 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo $0,80 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

O tempo médio de acompanhamento clínico após a braquiterapia variou de 4 a 15 meses, sendo que 11 pacientes (84,6%) tiveram acompanhamento superior a 6 meses. A maioria dos pacientes (n=11; 84,6%) apresentou estabilidade das dimensões da lesão na ultrassonografia ocular após a braquiterapia. No entanto, dois pacientes apresentaram sinais de progressão da doença durante o acompanhamento:

- uma paciente apresentou aumento nas dimensões do tumor 7 meses após a braquiterapia (de 11 x 6 mm para 13 x 7 mm), sendo considerada como progressão de doença e indicada nova braquiterapia. Esta paciente não realizou a RM2. Houve discreto aumento nas dimensões da lesão (9 x 5 mm para 10 x 6 mm) e redução nos valores de ADC entre a RM1 (ADC médio: $0,908 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mediana: $0,818 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo: $0,281 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC máximo: $1,716 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e RM3 (ADC médio: $0,691 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mediana: $0,693 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo: $0,377 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC máximo: $0,916 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) - Figura 5.
- Um paciente apresentou aumento nas dimensões do tumor 9 meses após a braquiterapia (de 9 x 4 mm para 13 x 9 mm), sendo considerada como progressão de doença e indicada enucleação. Não houve alteração significativa das dimensões da lesão entre RM1, RM2 e RM3; no entanto houve redução nos valores de ADC entre a RM1 (ADC médio: $1,241 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mediana $1,078 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo: $0,846 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC máximo: $2,195 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e RM2 (ADC médio: $1,007 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mediana: $0,952 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC mínimo: $0,549 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ADC máximo: $1,926 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) - Figura 6.

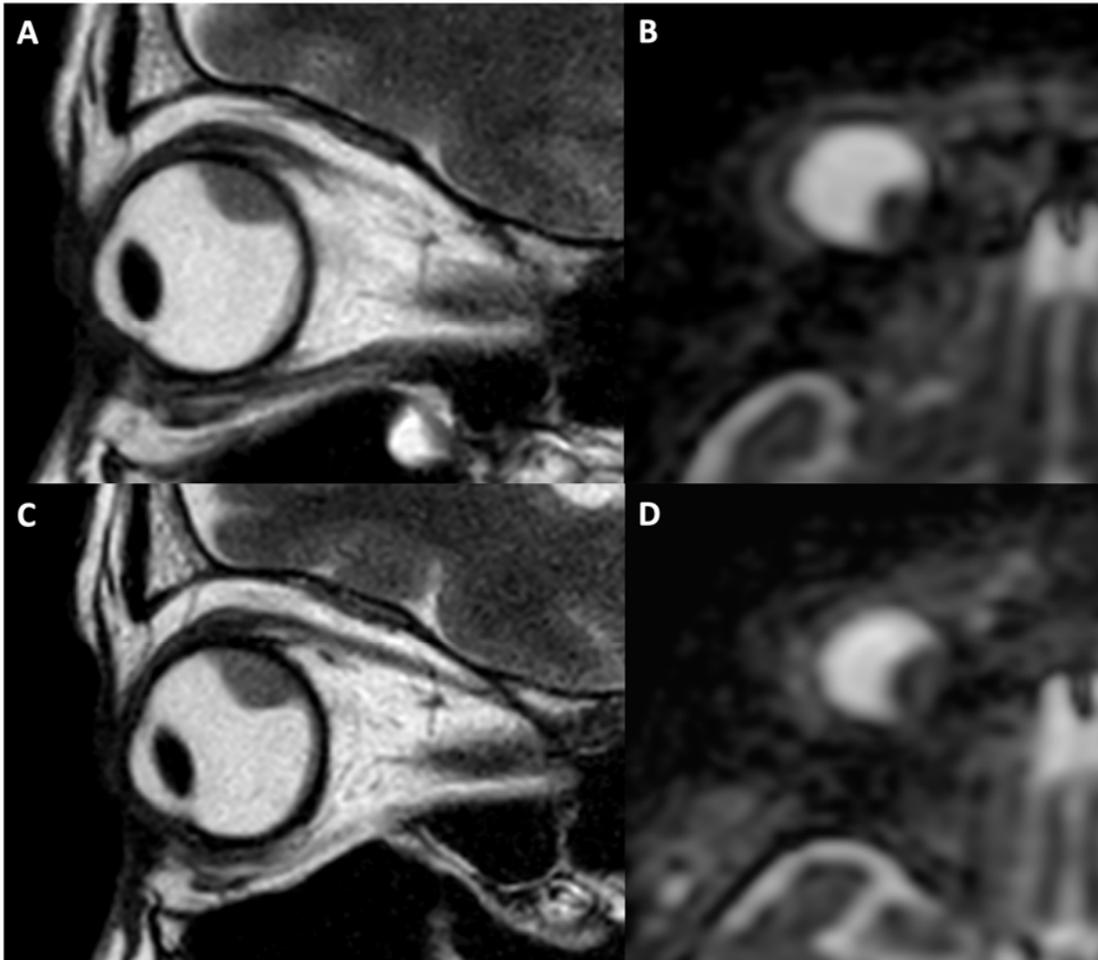


Figura 5 - Paciente de 60 anos com melanoma de coróide na região nasal superior do globo ocular direito, medindo 11 x 6 mm, submetido a braquiterapia. A-B) Imagens da RM1 (pré-tratamento) nas sequências sagital ponderada em T2 (A) e mapa de ADC axial (B) (ADC médio: $0,908 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). C-D) Imagens da RM3 (pós-tratamento) nas sequências sagital ponderada em T2 (C) e mapa de ADC axial (D) demonstrando discreto aumento das dimensões da lesão (12 x 7 mm) e redução dos valores de ADC (ADC médio: $0,691 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

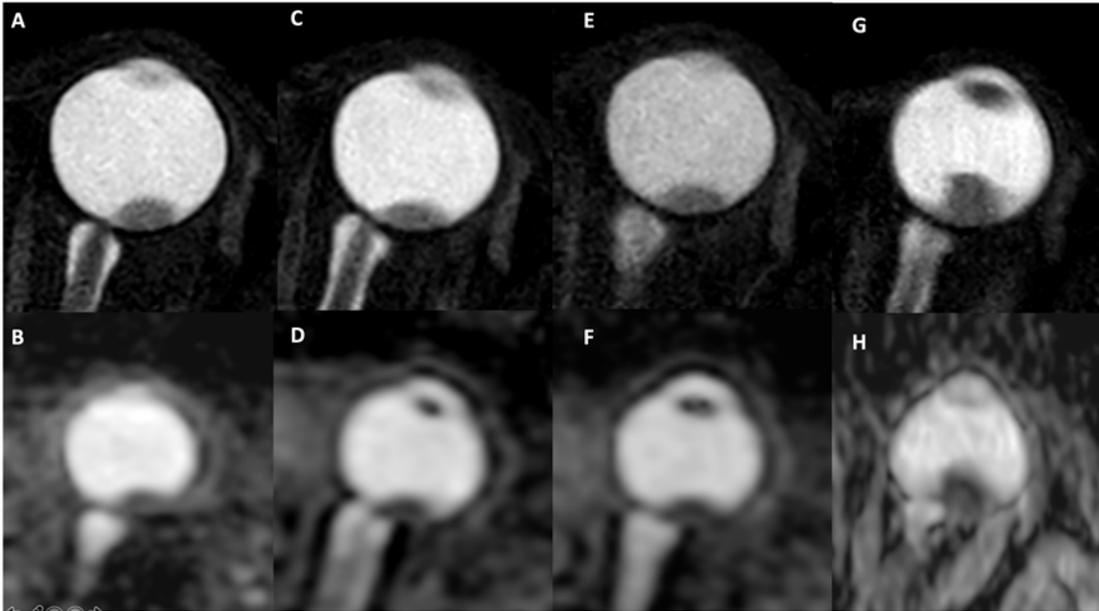


Figura 6 - Paciente de 59 anos com melanoma de coróide na região temporal superior do globo ocular esquerdo, medindo 9 x 4 mm, submetido a braquiterapia. A-B) Imagens da RM1 (pré-tratamento) nas sequências axial ponderada em T2 (A) e mapa de ADC axial (B) (ADC médio: $1,241 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). C-D) Imagens da RM2 (3 meses após tratamento) nas sequências axial ponderada em T2 (A) e mapa de ADC axial (B) demonstrando estabilidade das dimensões da lesão com redução dos valores de ADC (ADC médio: $1,007 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). E-F) Imagens da RM3 (6 meses após tratamento) nas sequências axial ponderada em T2 (E) e mapa de ADC axial (F) demonstrando estabilidade das dimensões da lesão e dos valores de ADC. G-H) Imagens da RM4 (9 meses após tratamento) nas sequências axial ponderada em T2 (G) e mapa de ADC axial (H) demonstrando aumento das dimensões da lesão (13 x 9 mm) com redução dos valores de ADC (ADC médio: $0,794 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

Considerando as variações nos valores de ADC entre a RM antes do tratamento e o primeiro exame de RM após o tratamento, observou-se que houve uma redução significativa do ADC médio nos pacientes que apresentaram progressão ($p=0,02$); não houve diferença significativa entre as variações dos valores de ADC mediana, ADC mínimo e ADC máximo (Tabela 4).

Tabela 4 - Variação nos valores de ADC entre a RM antes do tratamento e o primeiro exame de RM após o tratamento.

	Total (n=13)	Estável (n=11)	Progressão (n=2)	p
ADC média	-0,02 ± 17,69 (-23,90; 26,42)	3,86 ± 16,3 (-15,89; 26,42)	-21,38 ± 3,57 (-23,90; -18,86)	0,02
ADC mediana	-0,85 ± 24,16 (-36,01; 52,28)	1,45 ± 25,73 (-36,01; 52,28)	-13,49 ± 2,54 (-15,28; -11,69)	0,51
ADC mínimo	4,77 ± 96,21 (-100; 226,32)	6,08 ± 107,48 (-100; 226,32)	-0,47 ± 48,98 (-35,11; 34,16)	1,00
ADC máximo	-860 ± 15,00 (-46,62; 11,98)	-4,81 ± 10,41 (-24,80; 11,98)	-29,44 ± 24,30 (-46,62; -12,26)	0,15

5 DISCUSSÃO

Existe uma controvérsia na literatura quanto aos melhores critérios para avaliação do prognóstico nos pacientes com melanoma de coroide. DAMATO et al. (2011) e DEPARIS et al. (2016) criaram uma ferramenta *online* para estimativa do prognóstico de pacientes com melanoma uveal, incluindo fatores de risco clínicos (p.ex. idade, gênero, tamanho do tumor e presença de extensão extraocular), patológicos (p.ex. morfologia, marcadores de proliferação celular, matrix extravascular e infiltrados) e genéticos (p.ex. perda do cromossomo 3, ganho do cromossomo 8 e perfil de expressão gênica), que já foi validada em outras populações. Atualmente, os principais fatores de risco considerados para desenvolvimento de metástase são o tamanho do tumor ao diagnóstico e o perfil de expressão gênica (WALTER et al. 2016). No entanto, a obtenção de material para realização destes testes genéticos é realizada através de biópsia intraocular. O procedimento mais realizado neste contexto é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), seja por via transescleral ou transvítrea, a depender da localização do tumor (ABBOTT et al. 2019; MATET et al. 2019). A taxa de sucesso desse procedimento para coleta de material para teste genético é muito alta, chegando até 99% (ANGI et al. 2017). Complicações deste procedimento são incomuns e incluem hemorragia vítrea, descolamento de retina e raramente extensão extraocular (FINN et al. 2018) Existem ainda relatos de implante tumoral no vítreo após PAAF (MASHAYEKHI et al. 2019).

Outra controvérsia é em relação ao papel do tratamento local no prognóstico e como avaliar a resposta ao tratamento. Se por um lado existem pacientes que são

submetidos a enucleação e acabam desenvolvendo metástase, existem também pacientes que ficam sem tratamento e não apresentam complicações relacionadas à doença. Mesmo em pacientes com melanoma de coróide pequeno tratados com braquiterapia, o risco de metástase a distância é de cerca de 9% (SHIELDS et al. 2018).

A ultrassonografia ocular é utilizada de rotina para acompanhamento dos pacientes com melanoma de coróide, porém o padrão de resposta do melanoma é variável após braquiterapia, podendo apresentar redução maior na espessura, no diâmetro ou mesmo no formato da lesão (RASHID et al. 2015). Alguns autores demonstraram que os tumores que apresentam regressão rápida do tumor após braquiterapia têm um maior risco de desenvolver metástase a distância, quando comparado com tumores que apresentam uma regressão mais lenta (MITSCH et al. 2018). No entanto, outros autores não encontraram esse tipo de associação (PÉPIN et al. 2019).

No presente estudo, avaliamos o uso da RM com difusão no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com melanoma de coróide submetidos a braquiterapia. Conforme já descrito na literatura, demonstramos que a maioria dos tumores apresentava sinal intermediário ou alto em T1, sinal baixo em T2 e restrição à difusão (DAMENTO et al. 2016; ERB-EIGNER et al. 2013). Outros autores já demonstraram o uso de outras sequências para caracterização dos melanomas, como a sequência T2 FLAIR e sequências pós-contraste para avaliação de vascularização e perfusão da lesão (DAMENTO et al. 2016; WEI et al. 2017). No nosso trabalho, utilizamos um protocolo mais objetivo e não foi realizada administração de contraste paramagnético por via intravenosa por dois motivos. Em primeiro lugar, porque o objetivo principal do trabalho era avaliar a sequência em difusão, que não necessita de administração do

contraste. Em segundo lugar, para facilitar a logística do exame, reduzindo o custo e tempo de aquisição, além de evitar eventuais complicações ou efeitos adversos relacionados à punção venosa ou administração do contraste.

Uma das limitações relacionadas à sequência de difusão nos aparelhos de RM atuais para avaliação de tumores intraoculares é a resolução espacial, dificultando a análise dos valores de ADC em tumores muito pequenos. Por este motivo, não foram incluídos tumores com espessura inferior a 4 mm neste estudo. A incorporação de aparelhos de RM com maior campo magnético e o desenvolvimento de bobinas específicas podem melhorar a resolução deste método, permitindo melhor caracterização de lesões intraoculares e avaliação de lesões ainda menores (LINDNER et al. 2014; BEENAKKER et al. 2016; IOANNIDI et al. 2018).

Os valores de ADC médio antes do tratamento observados no nosso estudo ($0,997 \pm 0,248 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) foram semelhantes aos valores descritos em outros trabalhos na literatura (variando de $0,891 \pm 0,172$ a $1,180 \pm 0,160 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (SEPAHDARI et al. 2012; ERB-EIGNER et al. 2013; KAMRAVA et al. 2015; RUSSO et al. 2015; FOTI et al. 2015, 2017). No presente estudo, observamos uma redução estatisticamente significativa dos valores de ADC médio entre a RM antes do tratamento e o primeiro exame de RM após o tratamento nos pacientes que apresentaram progressão, quando comparado aos pacientes que não apresentaram progressão. Em um estudo que avaliou a RM com difusão após o tratamento radioterapia com feixes de prótons, FOTI et al. (2015, 2017) demonstraram que o aumento precoce dos valores de ADC tem correlação significativa com a taxa de regressão tumoral.

Os resultados deste trabalho devem ser considerados no contexto de algumas limitações. Em primeiro lugar, o pequeno número de casos avaliados em função de recusas e atraso no início da coleta de dados pela liberação do financiamento. Como a maioria dos pacientes era de outro estado, o tempo para realização dos exames de controle teve que ser vinculado à consulta de retorno dos pacientes no Departamento de Oftalmologia, o que prejudicou a realização dos exames de RM na data prevista em alguns casos. Ainda tivemos um tempo de acompanhamento relativamente pequeno e poucos casos com progressão, compatível com a literatura, mas que impossibilitou a realização de análises estatísticas mais detalhadas na nossa amostra.

Apesar das limitações apresentadas, este estudo demonstra que a RM com difusão tem potencial para ser utilizada como marcador de resposta terapêutica em pacientes com melanoma de coroide tratados com braquiterapia. O desenvolvimento de métodos não invasivos que permitam avaliação precoce de resposta nestes casos pode ter impacto direto na prática clínica atual.

6 CONCLUSÃO

A RM com difusão demonstrou ser um método útil na caracterização e acompanhamento de lesões intraoculares com diagnóstico presuntivo de melanoma de coroide. A maioria dos tumores se caracteriza por alto sinal em T1, baixo sinal em T2 e restrição à difusão ao diagnóstico. Redução nos valores de ADC médio entre a RM pré-tratamento e a primeira RM após o tratamento podem estar relacionadas a ausência de resposta à braquiterapia e maior risco de progressão da doença.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott DW, Simons K, Giorgadze T. Choroidal melanoma diagnosed by aspiration cytology: A case report with cyto-histologic correlation and review of the literature. **Ann Diagn Pathol** 2019; 42:39-41.

Angi M, Kalirai H, Taktak A, et al. Prognostic biopsy of choroidal melanoma: an optimised surgical and laboratory approach. **Br J Ophthalmol** 2017; 101:1143-6.

Beenakker J-WM, Ferreira TA, Soemarwoto KP, et al. Clinical evaluation of ultra-high-field MRI for three-dimensional visualisation of tumour size in uveal melanoma patients, with direct relevance to treatment planning. **Magn Reson Mater Physics Biol Med** 2016; 29:571-7.

Bell DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma: natural history and management options. **Cancer Control** 2004; 11:296-303.

Boudinet M, Berges O, Le Huerou JY, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Laugier P. Quantitative echography in the follow-up of patients treated with proton-beam irradiation for primary choroidal melanomas. **Ultrasound Med Biol** 2007; 33:1046-56.

Broncano J, Luna A, Sánchez-González J, Alvarez-Kindelan A, Bhalla S. Functional MR Imaging in Chest Malignancies. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2016; 24:135-55.

Charles-Edwards EM, DeSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. **Cancer Imaging** 2006; 6:135-43.

Chawla S, Kim S, Wang S, Poptani H. Diffusion-weighted imaging in head and neck cancers. **Future Oncol** 2009; 5:959-75.

Chojniak MM, Erwenne CM. Braquiterapia com Cobalto 60 para o tratamento do melanoma da úvea: Análise dos fatores prognósticos para melhor resposta local. **Arq Bras Oftalmol** 2002; 65:199-206.

Collaborative Ocular Melanoma Study. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. **Arch Ophthalmol** 1990; 108:1268-73.

Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. **Arch Ophthalmol** 2006; 124:1684.

Dalvin LA, Shields CL, Ancona-Lezama DA, et al. Combination of multimodal imaging features predictive of choroidal nevus transformation into melanoma. **Br J Ophthalmol** 2019; 103:1441-7.

Damato B, Eleuteri A, Taktak AFG, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. **Prog Retin Eye Res** 2011; 30:285-95.

Damato B. Predicting choroidal melanoma regression after brachytherapy. **Ophthalmology** 2018a; 125:755-6.

Damato B. Ocular treatment of choroidal melanoma in relation to the prevention of metastatic death - a personal view. **Prog Retin Eye Res** 2018b; 66:187-99.

Damento GM, Koeller KK, Salomão DR, Pulido JS. T2 fluid-attenuated inversion recovery imaging of uveal melanomas and other ocular pathology. **Ocul Oncol Pathol** 2016; 2:251-261.

Deparis SW, Taktak A, Eleuteri A, et al. External validation of the liverpool uveal melanoma prognosticator online. **Investig Ophthalmol Vis Sci** 2016; 57:6116-22.

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; 119:969-82.

Erb-Eigner K, Willerding G, Taupitz M, Hamm B, Asbach P. Diffusion-weighted imaging of ocular melanoma. **Invest Radiol** 2013; 48:702-7.

Finn AP, Materin MA, Mruthyunjaya P. Choroidal tumor biopsy: a review of the current state and a glance into future techniques. **Retina** 2018; 38:S79-S87.

Foti PV, Farina R, Coronella M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the response of ocular melanoma to proton beam therapy: initial results. **Radiol Med** 2015; 120:526-35.

Foti PV, Longo A, Reibaldi M, et al. Uveal melanoma: quantitative evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the response assessment after proton-beam therapy, long-term follow-up. **Radiol Medica** 2017; 122:131-9.

Friedrich KM, Matzek W, Gentsch S, Sulzbacher I, Czerny C, Herneth AM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of head and neck squamous cell carcinomas. **Eur J Radiol** 2008; 68:493-8.

Gallie BL, Simpson ER, Saakyan S, et al. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. **Ophthalmology** 2016; 123:86-91.

Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular carcinoma and diffusion-weighted MRI: detection and evaluation of treatment response. **J Cancer** 2016; 7:1565-70.

Guimaraes MD, Schuch A, Hochegger B, Gross JL, Chojniak R, Marchiori E. Functional magnetic resonance imaging in oncology: state of the art. **Radiol Bras** 2014; 47:101-11.

Houle V, Bélair M, Allaire GS. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: choroidal melanoma. **RadioGraphics** 2011; 31:1231-6.

Ioannidi L, Seliniotakis K, Bontzos G, et al. Surface-Coil MRI for small peripheral choroidal melanoma: imaging in a rabbit eye model. **Ocul Oncol Pathol** 2018; 4:364-9.

Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: Relatively rare but deadly cancer. **Eye** 2017; 31:241-57.

Kamrava M, Sepahdari AR, Leu K, et al. Quantitative multiparametric MRI in uveal melanoma: increased tumor permeability may predict monosomy 3. **Neuroradiology** 2015; 57:833-40.

Kaur G, Anthony SA. Multimodal imaging of suspicious choroidal neoplasms in a primary eye-care clinic. **Clin Exp Optom** 2017; 100:549-62.

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; 109:2197-206.

Lambregts DM, Maas M, Stokkel MP, Beets-Tan RG. Magnetic resonance imaging and other imaging modalities in diagnostic and tumor response evaluation. **Semin Radiat Oncol** 2016; 26:193-8.

Laver NV, McLaughlin ME, Duker, JS. Ocular melanoma. **Arch Pathol Lab Med** 2010; 134:1778-84.

Lindner T, Langner S, Falke K, et al. Anatomic and pathological characterization of choroidal melanoma using multimodal imaging: What is practical, what is needed? **Melanoma Res** 2014; 25:252-8.

Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. **Semin Ultrasound CT MRI** 2011; 32:2-13.

Marconi DG, de Castro DG, Rebouças LM, et al. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma. **Brachytherapy** 2013; 12:235-9.

Mashayekhi A, Shields CL, Eagle RC, Shields JA. Vitreous and preretinal seeding after transvitreal fine needle aspiration biopsy of choroidal melanoma. **Retin Cases Brief Rep** 2019; Aug 9. [Epub ahead of print]

Matet A, Aït Raïs K, Malaise D, et al. Comparative cytogenetic abnormalities in paired choroidal melanoma samples obtained before and after proton beam irradiation by transscleral fine-needle aspiration biopsy and endoresection. **Cancers (Basel)** 2019; 11:1173.

Mitsch C, Zehetmayer M, Gleiss A, et al. Early ultrasonographic tumor regression after linear accelerator stereotactic fractionated photon radiotherapy of choroidal melanoma as a predictor for metastatic spread. **Radiother Oncol** 2018; 127:385-91.

Mosci C, Lanza FB, Mosci S, Barla A. Quantitative echography in primary uveal melanoma treated by proton beam therapy. **Can J Ophthalmol** 2014; 49:60-5.

Papayiannis V, Tsaousis KT, Kouskouras CA, Haritanti A, Diakonis VF, Tsinopoulos IT. Investigation into the quantitative and qualitative characteristics of choroidal melanoma through magnetic resonance imaging and B-scan ultrasound. **Clin Ophthalmol** 2017; 11:1557-64.

Novak-Andrejic K, Jancar B, Hawlina M. Echographic follow-up of malignant melanoma of the choroid after brachytherapy with 106Ru. **Klin Monbl Augenheilkd** 2003; 220:853-60.

Pellizzon ACA, Salvajoli JV, Novaes PE, et al. Single institutional retrospective analysis: Treatment of choroidal melanomas with cobalt-60 brachytherapy. **Arq.Bras Oftalmol** 2004; 67:451-4.

Pépin F, Julien A-S, Fugaru I, et al. Regression rate of choroidal melanoma following iodine-125 brachytherapy is not associated with metastatic spread. **Melanoma Res** 2019; 29:295-300.

Pereira PR, Odashiro AN, Lim L-A, et al. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. **Clin Ophthalmol** 2013; 7:1669-82.

Queiroz MA, Hüllner M, Kuhn F, et al. Use of diffusion-weighted imaging (DWI) in PET/MRI for head and neck cancer evaluation. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2014; 41:2212-21.

Rashid M, Heikkonen J, Kivelä T. Tumor regression after brachytherapy for choroidal melanoma: reduction of thickness and cross-sectional area by shape and regression pattern. **Investig Ophthalmol Vis Sci** 2015; 56:2612.

Roshdy N, Shahin M, Kishk H, et al. MRI in diagnosis of orbital masses. **Curr Eye Res** 2010; 35:986-91.

Russo A, Mariotti C, Longo A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of choroidal melanomas after proton-beam therapy. **Radiol Med** 2015; 120:634-40.

Semnic R, Kozic D, Petrovic K, Vanhoenacker FM. Diffusion restriction of posterior uveal melanoma on MR imaging. **JBR-BTR** 2014; 97:312.

Sepahdari AR, Kapur R, Aakalu VK, Villablanca JP, Mafee MF. Diffusion-weighted imaging of malignant ocular masses: Initial results and directions for further study. **Am J Neuroradiol** 2012; 33:314-9.

Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, et al. Visual outcome and millimeter incremental risk of metastasis in 1780 patients with small choroidal melanoma managed by plaque radiotherapy. **JAMA Ophthalmol** 2018; 136:1325.

Shih GC, Le B HAN A, Correa ZM, Sibug-Saber ME, Kim JW, Berry JL. Late apical recurrence of choroidal melanoma 10 years after successful treatment with brachytherapy. **Ocul Oncol Pathol** 2018; 4:225-9.

Simpson ER, Gallie B, Laperriere N, et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. **Brachytherapy** 2014; 13:1-14.

Straatsma B, Diener-West M, Caldwell R, Engstrom R. Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. **Indian J Ophthalmol** 2018; 66:1395.

Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Insights into quantitative diffusion-weighted MRI for musculoskeletal tumor imaging. **AJR Am J Roentgenol** 2014; 203:560-72.

Taylor TD, Gupta D, Dalley RW, Keene D, Anzai Y. Orbital Neoplasms in Adults: Clinical, Radiologic, and Pathologic Review. **RadioGraphics** 2013; 33:1739-1758.

Toledo JJ, Asencio M, García JR, Morales LA, Tomkinson C, Cajigal C. OCT angiography: imaging of choroidal and retinal tumors. **Ophthalmol Retin** 2018; 2:613-22.

Walter SD, Chao DL, Feuer W, Schiffman J, Char DH, Harbour JW. Prognostic implications of tumor diameter in association with gene expression profile for uveal melanoma. **JAMA Ophthalmol** 2016; 134:734-40.

Wei W, Jia G, Von Tengg-Kobligk H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of ocular melanoma as a tool to predict metastatic potential. **J Comput Assist Tomogr** 2017; 41:823-7.

Welch RJ, Newman JH, Honig SE, et al. Choroidal amelanotic tumours: clinical differentiation of benign from malignant lesions in 5586 cases. **Br J Ophthalmol** 2019 Apr 25; [Epub ahead of print]

Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo
Cancer Center

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de **02/02/2016**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **08/12/2015**, aprovaram a realização do projeto nº **2143/15** intitulado: **“Ressonância Magnética com Difusão na Avaliação de Pacientes com Melanoma de Coróide Submetidos a Braquiterapia”**, apresentado pelo **Departamento de Imagem**.

Pesquisador responsável: Dr. Rubens Chojniak.
Aluna: Flavia Serra Neves (Doutorado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 04 de fevereiro de 2016.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gróss
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos - Resolução N. 466/12 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

PROJETO: Ressonância Magnética com Difusão na Avaliação de Pacientes com Melanoma de Coroide Submetidos a Braquiterapia

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PARTICIPANTE: _____

Sexo: () masculino () feminino Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Estado: _____

TEL: CEL: _____

RESPONSÁVEL: _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por apresentar indicação clínica para realizar braquiterapia para tratamento de melanoma ocular. Neste trabalho, você irá realizar exames de Ressonância Magnética (RM) antes e após o tratamento de braquiterapia. O objetivo deste estudo é avaliar, através da RM, como o melanoma irá responder após o tratamento. A sua participação no estudo não implicará um custo adicional para você ou seu convênio.

PROCEDIMENTOS

Os pacientes com melanoma ocular e indicação de braquiterapia, admitidos no Departamento de Oftalmologia do AC Camargo Cancer Center no período do estudo, serão convidados a participar do mesmo. Após assinar este termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo), você realizará um exame de RM antes e dois exames após a braquiterapia (intervalo de 3 e 6 meses). A RM é um exame de imagem preciso e com uma grande vantagem por não empregar radiação ionizante, como o raio X e a tomografia. Por possuir um alto campo magnético para aquisição de imagens, requer cuidados especiais para a sua realização, como a retirada de objetos metálicos (moedas, chaves, brincos, anéis, piercings, grampos de cabelo, etc.). O procedimento pode durar cerca de 30 minutos. O paciente ouve ruídos durante o exame no momento em que as imagens estão sendo adquiridas. Não será necessária a injeção de contraste endovenoso durante o procedimento.

BENEFÍCIOS

Os resultados obtidos nos exames de RM serão correlacionados com a avaliação clínica e oftalmológica realizadas de rotina antes e após o tratamento. Os resultados do estudo poderão beneficiar todas as pacientes que serão submetidas a braquiterapia para melanomas oculares podendo, no futuro, prever precocemente a resposta à terapia e ser capaz de auxiliar na conduta clínica para possíveis mudanças no tratamento.

RISCOS

A RM é um exame seguro, sem uso de radiação ionizante. Como não será realizado uso do contraste endovenoso, não existe risco de reações alérgicas. A RM pode apresentar riscos em pacientes com uso de marcapasso, alguns tipos de próteses e grampos metálicos, e alguns tipos de tatuagem ou maquiagem definitiva. Todos esses dados serão avaliados no momento de realização do exame, pela equipe responsável.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. A identidade dos participantes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os Drs. Almir Bitencourt, Flávia Neves ou Rubens Chojniak, no telefone 2189-5000 ramal 1050. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente -A.C.Camargo Cancer Center/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. De segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do participante ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante

Dúvidas e/ou informações entre em contato com:

CEP do AC Camargo Cancer Center

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

Telefone: 2189-5000 ramais 2069 ou 5020.