

## Melanoma uveal. Radioterapia externa mediante protones

*Ann Schalenbourg, Alessia Pica*

### INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

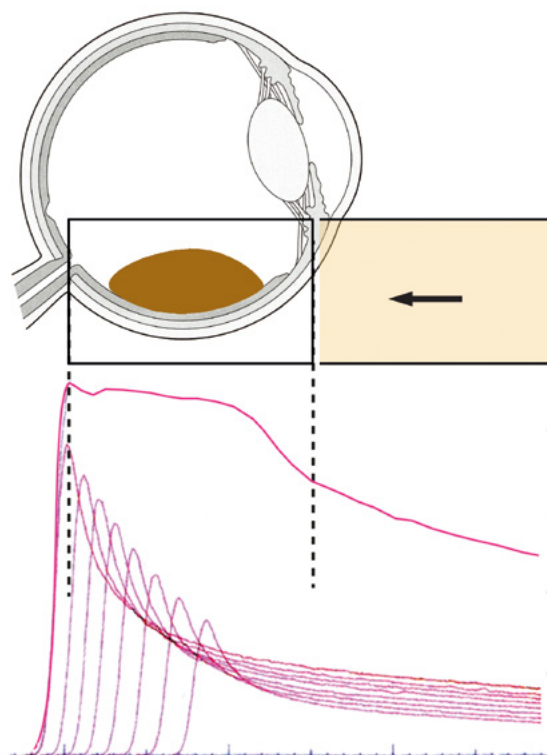
En 1904, Bragg y Kleeman observaron que la ionización producida por las partículas alfa «pesadas», emitidas por el radio, era limitada mientras penetraban en una masa, pero que aumentaba bruscamente en el lugar donde se detenían definitivamente, fenómeno que se denominó «the Bragg peak» (1). En 1946, Wilson sugirió el uso potencial de un haz de protones acelerado en radioterapia, debido a esta ventajosa distribución de la radiación (2), especialmente en ciertos tumores intraoculares como los melanomas uveales que presentan una baja radiosensibilidad.

La irradiación externa con haz de protones fue desarrollada en Boston (EE.UU.) por Gragoudas et al. y aplicada por primera vez en 1975 (3). Se introdujo en Europa occidental en Lausana en 1984 (4,5), en colaboración con el Paul Scherrer Institut (PSI, Villigen, AG) y cada vez está disponible en más centros de todo el mundo, como Clatterbridge (Reino Unido, desde 1989), Loma Linda, California (EE.UU., desde 1990), Orsay -en colaboración con el Instituto Curie, París- y Niza (Francia, ambos desde 1991), UCSF-CNL, Davis, California (EE. UU., desde 1994), Berlín (Alemania, desde 1998), Catania (Italia, desde 2002), Houston, Texas (EE. UU., desde 2006), Pavía (Italia, desde 2011), Cracovia (Polonia, desde 2011) y, más recientemente, Delft (Países Bajos, 2018)(6,7).

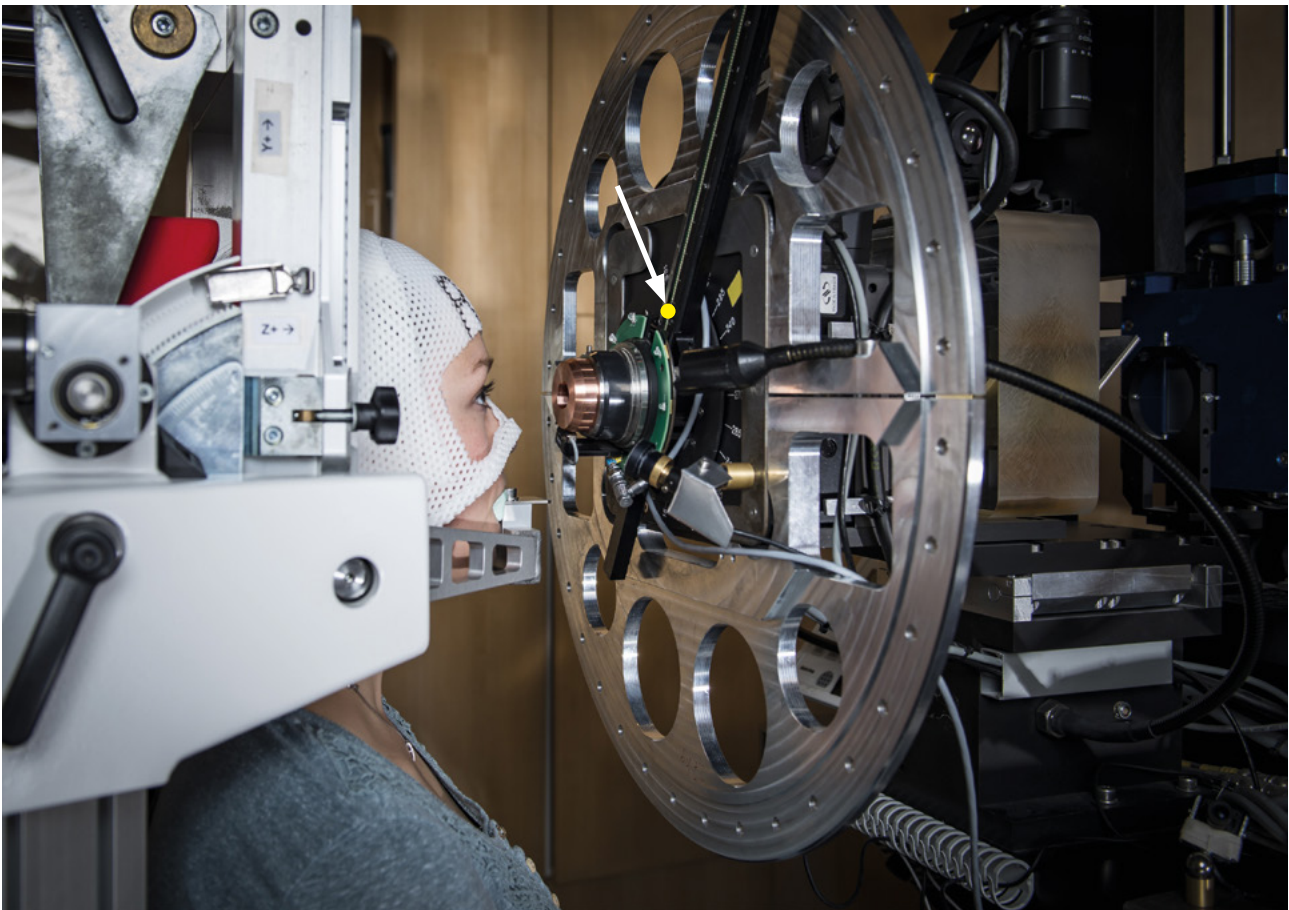
### PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

Los protones, es decir, los núcleos de los átomos de hidrógeno con carga eléctrica positiva, son acelerados en un ciclotrón, un sincrotrón o un ciclo-sincrotrón, tras haber sido separados de los electrones, por una corriente eléctrica en una

cámara de ionización (6). A diferencia de los fotones, que pierden progresivamente energía durante toda su trayectoria, las partículas pesadas cargadas como los protones producen una baja irradiación al penetrar en una masa hasta que son absorbidas, momento en el que provocan la máxima ionización, denominada «Bragg peak». Modulando el haz de protones, los «Bragg peak» pueden acumularse y luego colimarse, antes de alcanzar al paciente (fig. 1), que está inmobilizado con el ojo mirando en una dirección fija (fig. 2).



**Fig. 1:** Propiedades físicas del haz de protones. Múltiples «Bragg peaks» modulados se acumulan en una meseta de ionización homogénea, lo que permite administrar una dosis de irradiación uniforme al volumen diana.



**Fig. 2:** Inmovilización del paciente durante la terapia de protones. La cabeza de la paciente, que está sentada en una silla robotizada, se fija delante del colimador de latón con una máscara termoplástica individual y un bloque que muerde el paciente, mientras mira activamente una luz amarilla (flecha blanca), cuya posición viene determinada por su plan de tratamiento personalizado.

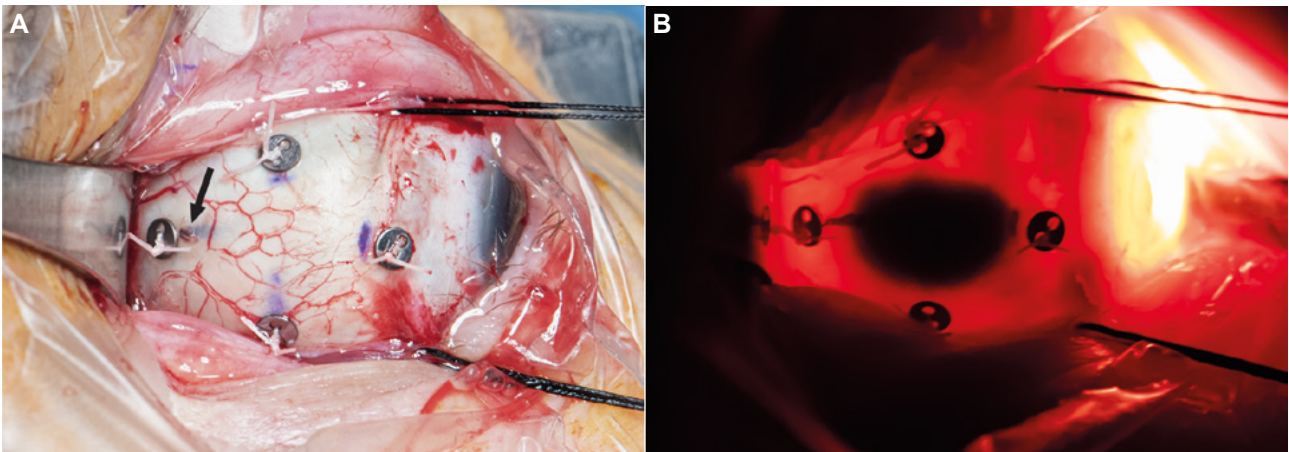
Los protones permiten administrar una dosis de radiación uniforme a un volumen diana determinado, con la ventaja de preservar los tejidos oculares no afectados fuera del colimador. En consecuencia, para evitar recidivas marginales, la base del tumor debe localizarse con precisión mediante la inserción quirúrgica previa de marcadores de tantalio en la esclerótica, como puntos de referencia (fig. 3). La limitación de esta técnica es que requiere un ciclotrón que acelere los protones y esté adaptado, con una silla estereotáctica, para el tratamiento ocular (3,4).

## INDICACIONES

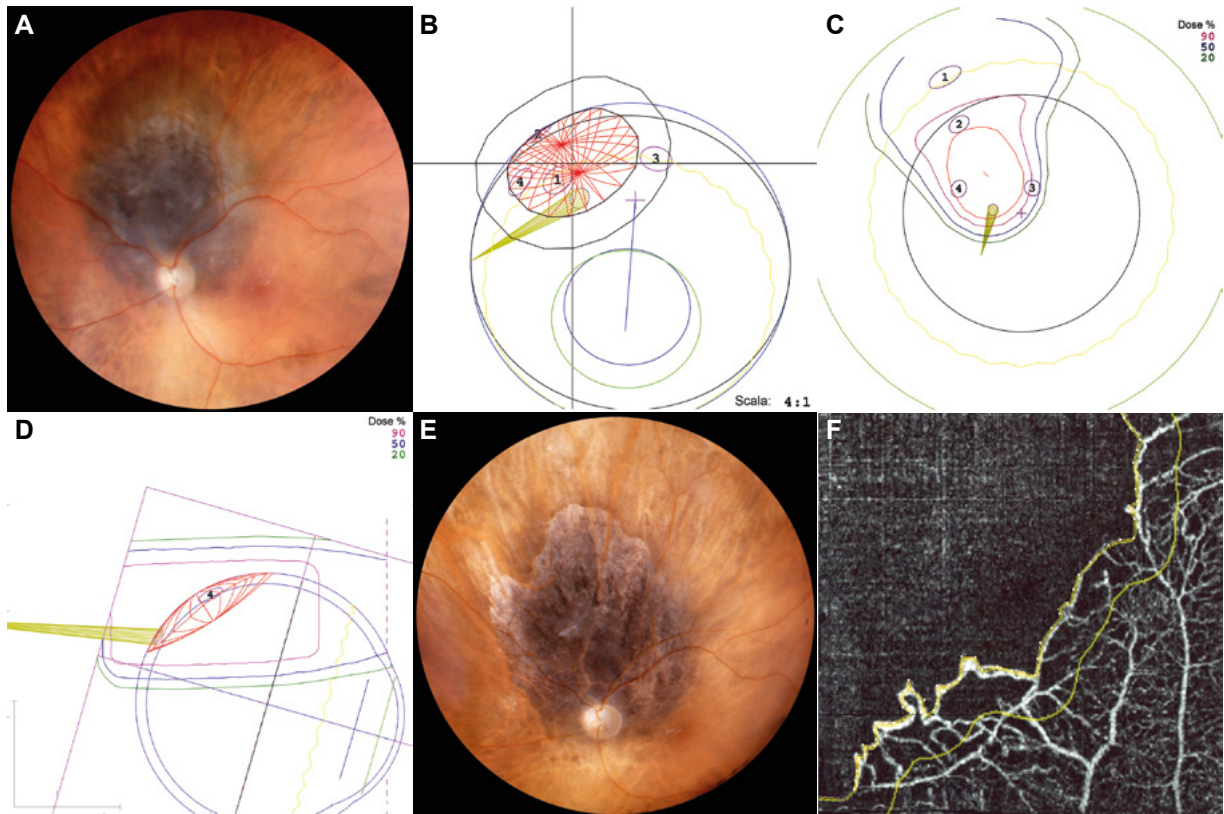
Algunos centros utilizan la terapia de protones para casi todos los melanomas uveales (iris, cuerpo ciliar y coroides)(4,8), principalmente por su eleva-

da tasa de control local del tumor (9,10). Otra ventaja de la protonterapia sobre la terapia con placas es que su indicación está menos limitada por la localización, diámetro y/o altura del tumor. Por lo tanto, en centros con acceso restringido a la terapia de protones, las indicaciones típicas son los melanomas parapapilares (fig. 4) o del iris (fig. 5) (11), así como los melanomas uveales de gran tamaño (fig. 6)(12).

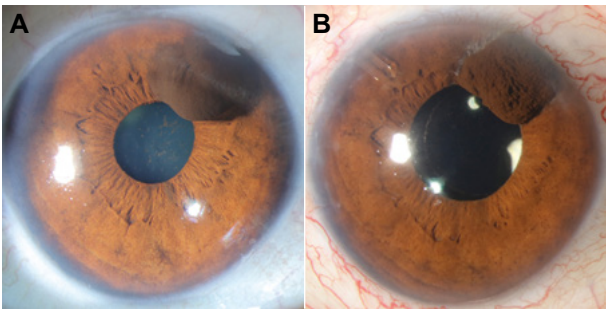
En todos los centros, las contraindicaciones incluyen: márgenes tumorales que no pueden determinarse con seguridad, un volumen tumoral que afecte a más del 50% del ojo; una gran extensión extraescleral; un desprendimiento de retina (sub) total, la sospecha de invasión del nervio óptico y el glaucoma neovascular (12). Las contraindicaciones relativas incluyen la pérdida de la función visual tras la irradiación, en cuyo caso debe tenerse en cuenta la preferencia del paciente.



**Fig. 3:** Cirugía para colocación de los clips de tantalio. **A.** Los clips de tantalio se suturan en la esclerótica. **B.** Tras una transiluminación que permite visualizar la base tumoral pigmentada. Una extensión extraescleral a través de una vena vorticosa (flecha negra) está presente en el margen posterior del tumor y se incluirá en el volumen diana.



**Fig. 4:** Melanoma peripapilar: plan de irradiación con haz de protones y seguimiento durante seis años. **A.** Melanoma peripapilar en el momento de la presentación en un varón de 44 años.  $H = 2,0$  mm.  $AV = 0,5$  debido a un edema macular secundario. **B.** Plan de irradiación (vista del haz) que muestra el ojo con el tumor (en rojo), rodeado por la apertura del colimador personalizada y un margen de seguridad lateral de 2 mm. **C.** La vista del fondo de ojo del plan de irradiación ilustra cómo el disco óptico recibe una dosis de irradiación completa, mientras que la mácula se irradia parcialmente. **D.** En un plano longitudinal a través del ojo, se pueden observar los contornos de isodosis que rodean el volumen diana, así como la distancia limitada entre las isodosis de irradiación del 90% y del 20%. **E.** Más de seis años después de la terapia de protones, los márgenes tumorales son estables.  $H < 1,0$  mm.  $VA = 0,8$ . **F.** En la angio-OCT (3x3 mm), la FAZ ya no puede medirse, con una isquemia supero-nasal parafoveal correspondiente a la zona irradiada como se muestra en la vista de fondo de ojo del planificador. Sin embargo, durante los últimos tres años, el paciente se ha beneficiado de inyecciones profilácticas anti-VEGFs a intervalos regulares para limitar la extensión adicional de esta maculopatía isquémica inducida por la radiación y preservar la microcirculación infero-temporal parafoveal, contribuyendo así a mantener la visión útil.



**Fig. 5:** Tratamiento con protones del melanoma difuso del iris: tratamiento del síndrome del ojo seco, del glaucoma y de la catarata. **A.** Melanoma de iris superior en el momento de la presentación en una mujer de 52 años, asociado a una dispersión pigmentaria difusa en el ángulo y en el cristalino. H = 2,4 mm. VA = 1,0 y PIO = 14 mmHg. Se realizó una irradiación total del segmento anterior, asociada a la retirada y recolocación de un injerto autólogo del limbo temporal, para prevenir el síndrome de ojo seco. **B.** Cinco años después de la terapia de protones, el tumor está localmente bajo control. H = 1,5 mm. VA = 0,5 y PIO = 16 mmHg, tras una facoemulsificación y una cirugía con tubo de Ahmed realizadas con éxito, para la catarata inducida por la radiación y el glaucoma pigmentario respectivamente.

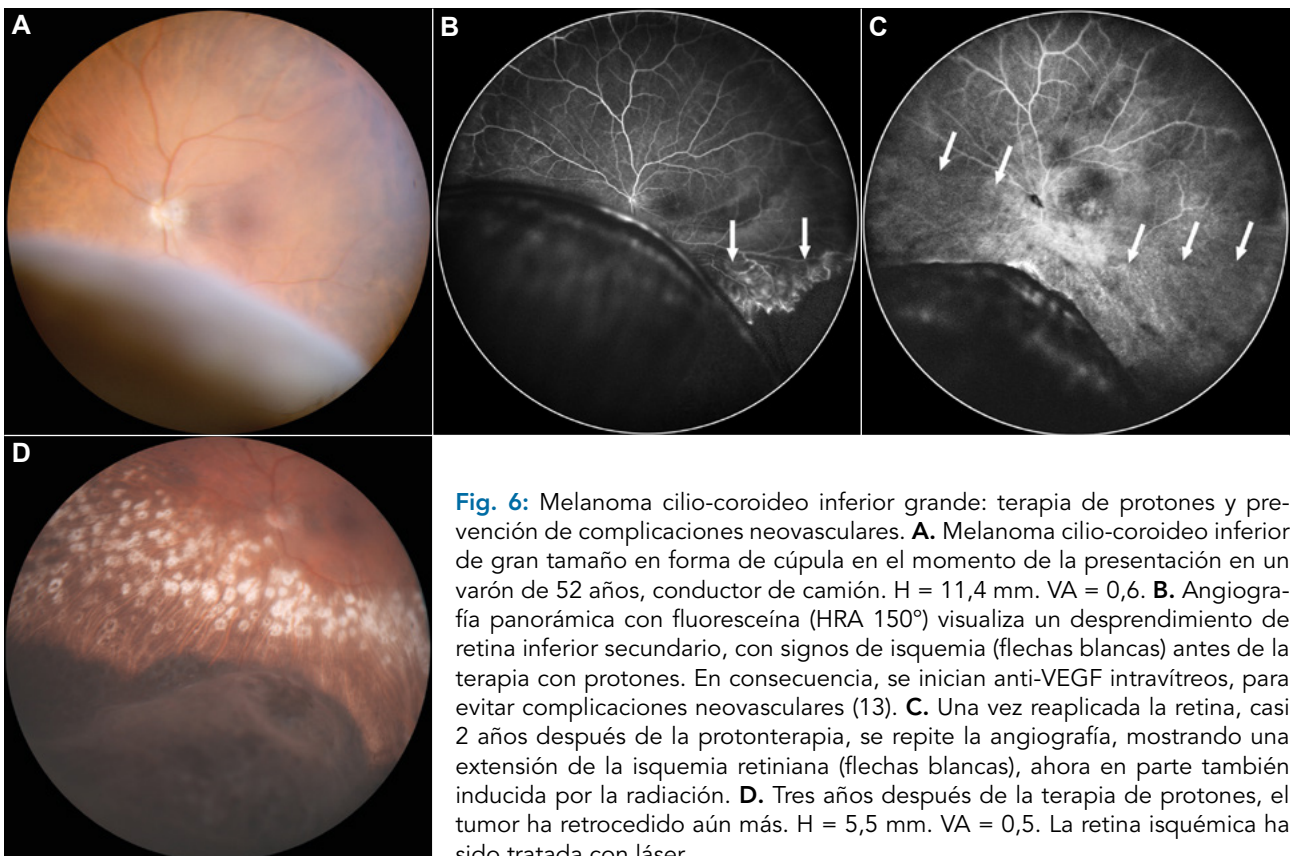
## EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Se realiza un chequeo general (que incluye análisis de sangre, ECG, radiografía de tórax e imagen hepática). Los exámenes específicos incluyen fotografía de campo amplio del fondo de ojo de la masa tumoral y ultrasonografía B-scan para evaluar su altura. Se mide la longitud axial del globo, lo que permitirá la reconstrucción digital de un modelo ocular personalizado (12).

La angiografía de campo amplio con fluoresceína y verde de indocianina permite identificar factores de riesgo de futuras complicaciones neovasculares, como la presencia de un desprendimiento de retina isquémico secundario (fig. 6B)(13).

## CIRUGÍA PARA COLOCACIÓN CLIPS DE TANTALIO

Durante la intervención, generalmente bajo anestesia general, se realiza una peritomía conjuntival seguida de una rotación del ojo mediante suturas de tracción musculares, para exponer los cuadrantes comprometidos por el tumor. La ilumi-



**Fig. 6:** Melanoma cilio-coroideo inferior grande: terapia de protones y prevención de complicaciones neovasculares. **A.** Melanoma cilio-coroideo inferior de gran tamaño en forma de cúpula en el momento de la presentación en un varón de 52 años, conductor de camión. H = 11,4 mm. VA = 0,6. **B.** Angiografía panorámica con fluoresceína (HRA 150°) visualiza un desprendimiento de retina inferior secundario, con signos de isquemia (flechas blancas) antes de la terapia con protones. En consecuencia, se inician anti-VEGF intravítreos, para evitar complicaciones neovasculares (13). **C.** Una vez reaplicada la retina, casi 2 años después de la protonterapia, se repite la angiografía, mostrando una extensión de la isquemia retiniana (flechas blancas), ahora en parte también inducida por la radiación. **D.** Tres años después de la terapia de protones, el tumor ha retrocedido aún más. H = 5,5 mm. VA = 0,5. La retina isquémica ha sido tratada con láser.

nación transescleral permite localizar los márgenes tumorales y suturar los botones de tantalio circundantes (fig. 3). Estos botones, de 2,5 mm de diámetro, están fabricados con un metal inerte y no magnético. Los márgenes de los tumores correspondientes a melanomas asociados a melanocitosis ocular se visualizan mediante indentación y oftalmoscopia indirecta. Se miden las distancias entre los marcadores, el margen tumoral más próximo y el limbo. En caso de isquemia retiniana importante, una vez resuturada la conjuntiva, se realiza una inyección de anti-VEGF al finalizar la cirugía y tras una nueva desinfección de la superficie ocular (13).

### RADIOTERAPIA CON HAZ DE PROTONES: PLAN DE IRRADIACIÓN Y TÉCNICA DE APLICACIÓN

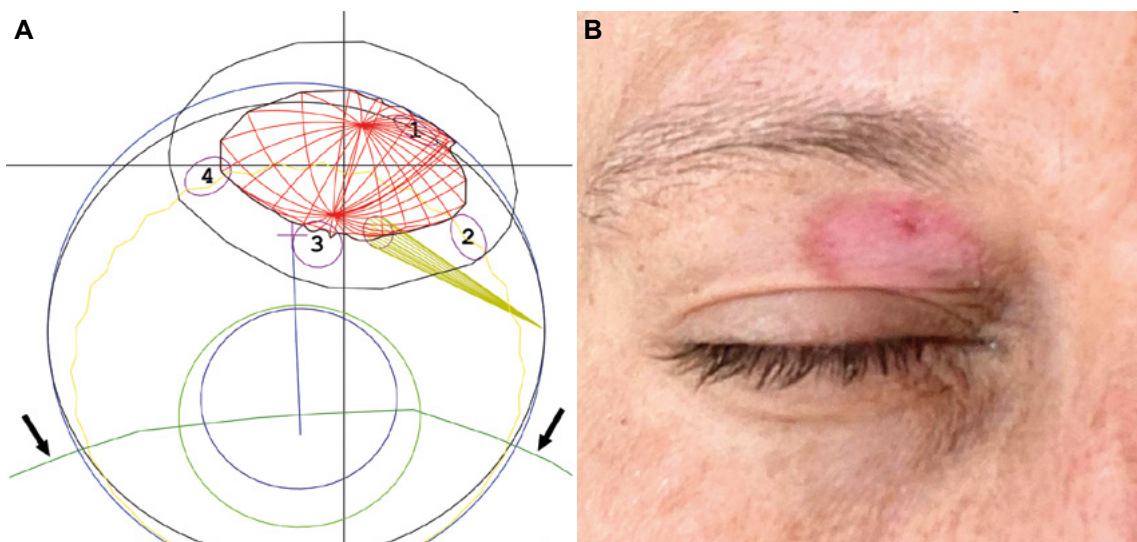
Los datos clínicos y quirúrgicos pertinentes se introducen en un programa informático. EYEPLAN que fue desarrollado originalmente por Goitein y Miller (14), y modificado posteriormente por Perret (4). Este programa, permite crear un modelo tridimensional del tumor que se superpone al modelo de un ojo «normal», con un tamaño acorde a las medidas del ojo del paciente (fig. 4 B-D). Se puede hacer que el ordenador rote el ojo, lo que permite elegir su posición óptima, minimizando al mismo

tiempo la exposición a la radiación de estructuras sensibles como la fovea, el disco y el cristalino. Para cada ángulo de mirada propuesto al paciente, el plan determinará la modulación del haz de protones, la distribución de las isodosis de radiación en el ojo, la forma de la apertura del colimador, así como las coordenadas de la luz de fijación.

Se administra una dosis total de 60 a 70 Gy equivalentes de Cobalto en cuatro o cinco fracciones (3,4). El paciente está sentado con la cabeza inmovilizada por una máscara y un bloque que tiene que morder, mirando activamente a una luz estratégicamente situada (fig. 2). Se toman radiografías para localizar los marcadores de tantalio. Tras la anestesia tópica, los párpados suelen retraerse mediante un espéculo. Sin embargo, cuando no se puede evitar el margen del párpado superior, a veces se administra la irradiación a través de los párpados cerrados, fijando el paciente con el otro ojo (12). En las semanas siguientes se desarrolla una dermatitis (fig. 7).

### RESULTADOS, COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO

El objetivo principal de la terapia con protones es lograr el máximo control local del tumor, conservando al mismo tiempo un ojo confortable y, si es posible, una visión residual útil.



**Fig. 7:** Dermatitis por radiación. **A.** Plano de irradiación (vista del haz) que muestra el ojo con el tumor (en rojo), rodeado por la apertura del colimador personalizada y un margen de seguridad lateral de 2 mm. Como el párpado no puede retraerse lo suficiente, se planifica con el «párpado abajo» (flechas negras), con el haz de protones atravesando el párpado superior, evitando así las pestañas y una madarosis posterior. **B.** Seis semanas después de la terapia de protones, esta mujer de 38 años ha desarrollado una dermatitis transitoria, cuya superficie coincide con la abertura del colimador.

### Metástasis y supervivencia

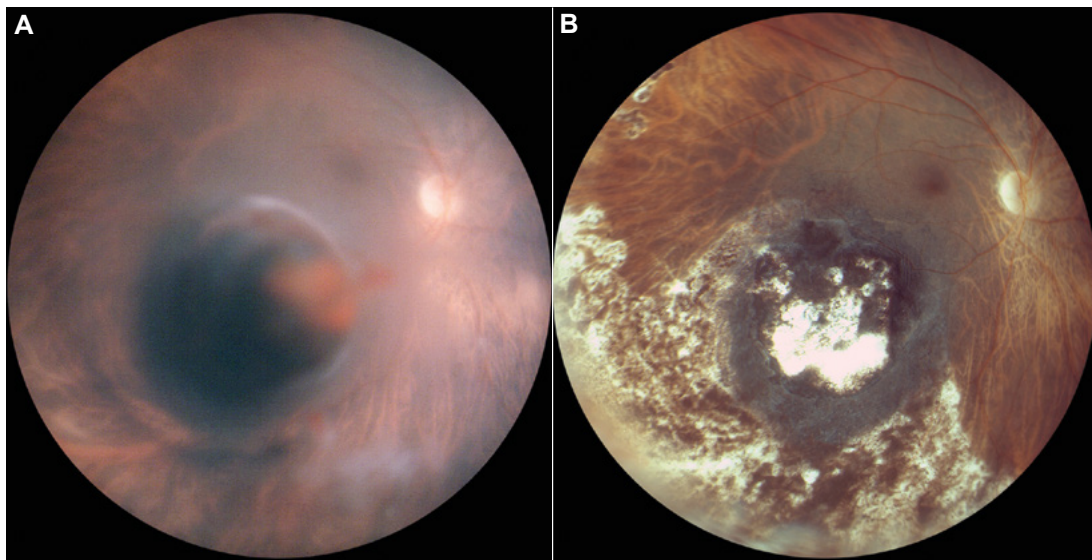
La supervivencia de los pacientes con melanoma uveal depende de si se ha producido diseminación hematogena, principalmente al hígado, antes del tratamiento del tumor primario. Este riesgo metastásico global se ha descrito en torno al 20-30% a los 15 años, pero varía en función de factores de riesgo clínicos, histopatológicos y citogenéticos relacionados principalmente con el tumor. También aumenta con la edad del paciente (4,15,16). Lo más importante para el oftalmólogo que realiza el tratamiento es tener en cuenta que una recidiva local aumenta significativamente el riesgo de melanoma uveal metastásico, independientemente del tipo de tratamiento del tumor primario (4,10). Sin embargo, entre las modalidades de tratamiento conservador del globo, las terapias con láser y quirúrgica presentaron tasas de fracaso local del 20,8% y el 18,6%, mientras que las radioterapias alcanzaron una media del 6,15%, asociándose las terapias con placas de rutenio y yodo a una tasa de recurrencia del 9,6% y las terapias con partículas cargadas (haz de protones e iones de helio) al 4,2%. Por lo tanto, es esencial dar prioridad al control local del tumor a la hora de evaluar las opciones de tratamiento para cada paciente afecto de un melanoma uveal (9).

### Control local del tumor

La regresión tumoral local tras la radioterapia es lenta y se produce a lo largo de varios años (figs. 4E, 5B y 6D). El riesgo de recidiva tumoral local, debido a un «fallo geográfico», se ha notificado en un 1,1-4,2% a los 5 años de la terapia con protones (4,9,15).

La probabilidad de retención ocular depende del tamaño del tumor, su proximidad al disco, el grado de desprendimiento de retina antes del tratamiento, así como del control local del tumor (5,15). El riesgo de glaucoma neovascular, complicación de la retinopatía isquémica secundaria y causa principal de enucleación secundaria tras radioterapia conservadora, ha disminuido considerablemente con el uso profiláctico de agentes antiangiogénicos intravítreos, seguido de tratamiento con láser una vez que la retina se ha reinsertado (fig. 6)(13). El síndrome del tumor tóxico, un proceso inflamatorio asociado a la aparición de exudados retinianos duros, responde a los corticoides intravítreos. A veces es necesaria una tumorectomía para obtener un fondo de ojo sin alteraciones (fig. 8)(17).

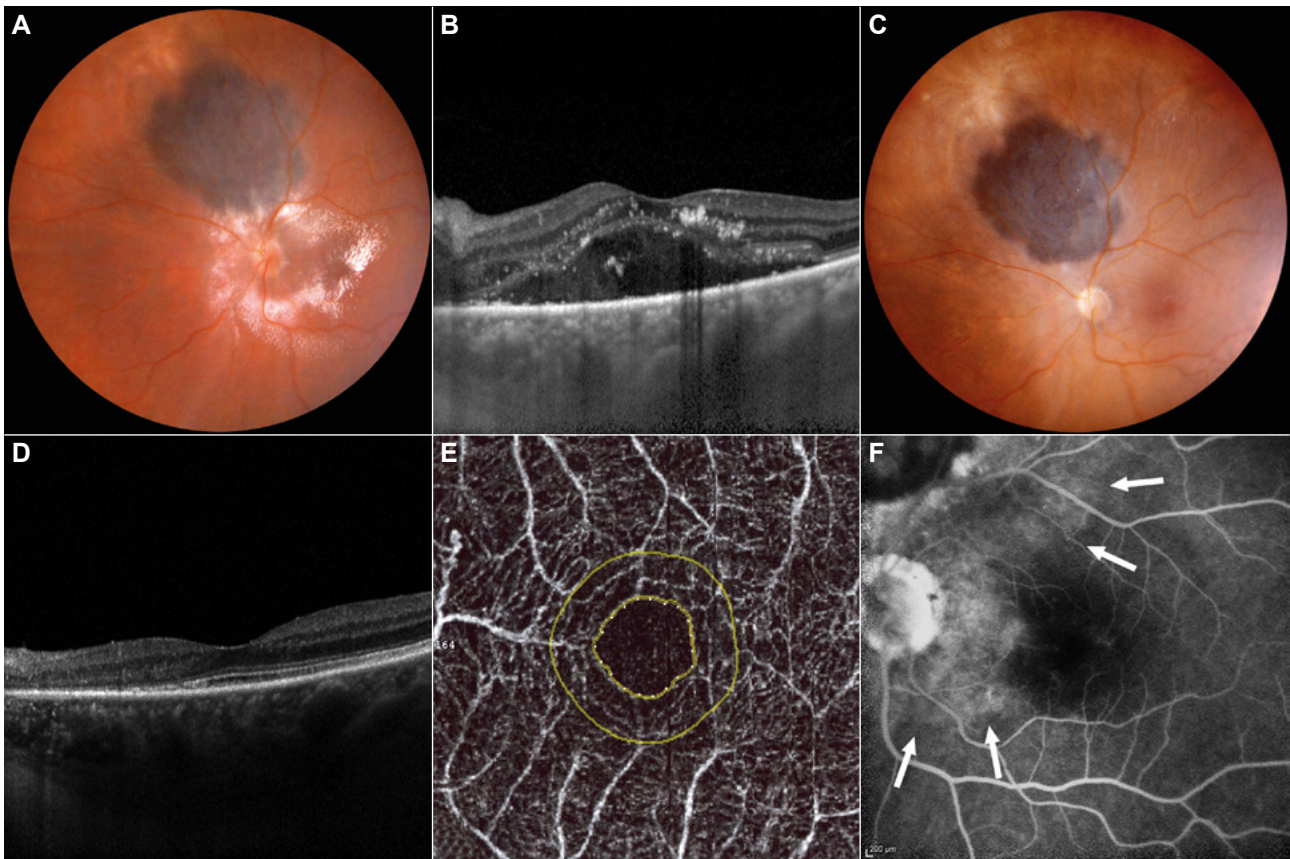
El pronóstico visual depende de la localización y tamaño del tumor, así como de la extensión del desprendimiento de retina, que puede aumentar temporalmente tras la irradiación (15). La neuropatía



**Fig. 8:** Tumorectomía secundaria en un melanoma hemorrágico de tipo Knapp-Ronne. **A.** Melanoma temporal inferior en forma de seta en el momento de la presentación en un varón de 73 años. H = 8,5 mm. VA = 0,2. En el vértice, el tumor ha invadido la retina «melanoma tipo Knapp-Ronne», provocando una hemorragia vítrea leve. Dos meses después de la terapia de protones, se realiza una vitrectomía pars plana, durante la cual se extirpa la mayor parte del tejido tumoral irradiado, asociada a una PRP circunferencial y a un taponamiento temporal con aceite de silicona (17). **B.** Un año y medio después, la cicatriz tumoral residual está en regresión franca. H = 1,5 mm. VA = 0,5.

tía óptica y la maculopatía isquémica, son a menudo responsables de pérdidas irreversibles de visión, siendo la fovea relativamente más radiosensible que el disco óptico (18)(fig. 4C y E). Actualmente se tratan y previenen con protocolos de inyeccio-

nes intravítreas anti-VEGF (figs. 4E y F y 9)(19-21). La catarata y el glaucoma secundarios suelen ser más complicados de intervenir (fig. 5). Las complicaciones hemorrágicas son raras, pero empeoran el pronóstico visual.



**Fig. 9:** Neuropatía óptica y maculopatía inducidas por la radiación y tratadas con anti-VEGFs. **A.** Melanoma corioideo suprapapilar en una mujer de 57 años, 2,5 años después de la terapia de protones. El tumor está localmente bajo control, con márgenes estables y una altura que ha retrocedido de 3,1 mm a 1,7 mm. Sin embargo, la AV ha descendido de 0,8 a 0,3, con aparición de exudados duros rodeando el polo posterior. **B.** En el OCT B-scan, el edema macular cistoide y el líquido subretiniano son otros signos de esta papilopatía y maculopatía inducidas por la radiación, para las que se inician inyecciones intravítreas de anti-VEGFs bimensuales durante un año, y luego inyecciones trimestrales durante otro año (20,21). **C.** Nueve años después, el tumor está bajo control (H = 1,3 mm) y el fondo de ojo vuelve a estar tranquilo. VA = 0,8. **D.** En el OCT B-scan, la fovea está reinsertada; las capas externas nasales de la retina aparecen parcialmente atróficas. **E.** En angio-OCT, la FAZ está relativamente preservada con una superficie de 0,318 mm<sup>2</sup>. **F.** En la angiografía fluoresceínica, la zona afectada por la vasculopatía inducida por la radiación (flechas blancas) incluye el disco pero no la fovea, lo que explica la conservación de una buena función visual (18). Abreviaturas: FAZ (zona avascular foveal); H (altura); HRA (angiógrafo de retina de Heidelberg); PIO (presión intraocular); OCT (tomografía de coherencia óptica); PRP (fotocoagulación panretiniana); VA (agudeza visual); VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Los autores desean agradecer al Sr. Yann Leuba su valiosa ayuda en la preparación de las figuras.

#### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La terapia con protones en el melanoma uveal consigue altas tasas de control tumoral local.
- La protonterapia puede tratar tumores no aptos para braquiterapia, como melanomas parapapilares, melanomas localizados en el iris y melanomas uveales de gran tamaño.
- Durante los años siguientes a la protonterapia, la prevención y/o el tratamiento de los efectos secundarios tumorales e inducidos por la radiación permiten optimizar la probabilidad de retención ocular y la función visual residual.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bragg MA, Kleeman R. On the ionization curves of radium. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science 1904;726-38.
2. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology 1946; 47: 487-91.
3. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation: an alternative to enucleation for intraocular melanomas. Ophthalmology 1980; 87: 571-81.
4. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 138-47.
5. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Boehringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 867-80.
6. Zografos L. Techniques thérapeutiques. In : Zografos L, editor. Tumeurs intraoculaires. Paris : Masson ; 2002, p. 21-64.
7. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation-restricted>
8. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsy Proton therapy center (ICPO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 780-7.
9. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. Br J Ophthalmol 2013; 97: 804-11.
10. The Ophthalmic Oncology Task Force. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. Ophthalmology 2016; 123: 86-91.
11. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Sheen MA, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 109- 15.
12. Schalenbourg A, Zografos L. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. In: Spaeth GL, Danesh-meyer HV, Goldberg I, Kampik A, editors. Ophthalmic surgery: principles and practice 4th Edition. Edinburgh etc: Elsevier; 2012, p. 600-2.
13. Mantel I, Schalenbourg A, Bergin C, et al. Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma. Am J Ophthalmol 2014; 158: 693-701. e2.
14. Goitein M, Miller T. Planning proton therapy of the eye. Med Phys 1983; 60: 161-82.
15. Gragoudas ES. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 4666-73.
16. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. Arch Ophthalmol 2006; 124: 1684-93.
17. Tran BK and Schalenbourg, Bovey E, Zografos L, Wolfensberger TJ. Role of vitreoretinal surgery in maximizing treatment outcome following complications after proton therapy for uveal melanoma. Retina 2013; 33: 1777-83.
18. Pica A, Weber DC, Vallat L, Bergin C, Hrbacek J, Schweizer C et al. Good long-term visual outcomes of parapapillary choroidal melanoma patients treated with proton therapy: a comparative study. Int Ophthalmol 2021; 41: 441-52.
19. Indaram M, Ali FS, Levin MH. In search of a treatment for radiation-induced optic neuropathy. Curr Treat Options Neurol 2015; 17: e325.
20. Daruich A, Matet A, Schalenbourg A, Zografos L. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment at 2-month intervals reduces foveal avascular zone enlargement and vision loss in radiation maculopathy: a pilot study. Retina 2019; 39: 1519-26.
21. Eandi CM, Polito MS, Schalenbourg A, Zografos L. Eighteen-month results of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor on vision and microcirculation in radiation maculopathy. Retina 2021; 41: 1883-91.