

CAPÍTULO

4.17

Melanoma uveal. Radioterapia ablativa estereotáctica (SBRT)

Francisco J Celada Álvarez, Oriana Andreina Prato Carreño, María José Pérez-Calatayud, José Pérez-Calatayud, Romana García Gil, Anselmo Feliciano Sánchez, Rafael Martínez-Costa Pérez

INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal (MU) es el tumor primario ocular más frecuente en el adulto. El MU difiere del melanoma cutáneo tanto en su distribución por edad, sexo o antecedentes geográficos como en sus opciones terapéuticas. Raramente (<3%) el MU debuta con metástasis al diagnóstico, por lo que el tratamiento local inicial adquiere especial relevancia. Con el objetivo de preservar el ojo, la Radioterapia (RT) se ha convertido en un pilar de tratamiento de la enfermedad localizada (1).

Podemos distinguir dos tipos de RT: RT externa (RTE) y Braquiterapia (BT). En la RTE, el haz de radiación se genera a distancia del paciente, y puede ser, entre otros, de fotones o protones. La RTE con fotones es la más extendida en los servicios de Oncología Radioterápica (SORT), si bien su papel en el tratamiento del MU ha estado limitado a tratamientos postoperatorios (en estadios avanzados) o paliativos hasta la llegada de la RT ablativa o *Stereotactic Body Radiotherapy* (SBRT). La Protonterapia (PT) en cambio si lleva años jugando un papel destacado en el tratamiento del MU, gracias a las características físicas de los protones, debido a la gran caída de dosis a partir de la profundidad planificada. Sin embargo, el acceso a esta es limitado y su coste elevado. Por otra parte, la BT consiste en la colocación de fuentes radiactivas encapsuladas dentro o en la proximidad de un tumor. En el MU la BT se aplica mediante placas de oro donde se ubican semillas de I-125, siendo la modalidad más utilizada, aunque tampoco se encuentra disponible en la mayoría de centros.

En los últimos años se ha extendido el uso de la Radioterapia ablativa o SBRT para todo tipo de indicaciones oncológicas. Aunque la evidencia cien-

tífica de la SBRT en el tratamiento del MU es menor que con BT o PT, su amplia disponibilidad ha promovido una experiencia creciente en la literatura.

¿QUÉ ES LA SBRT?

La radioterapia ablativa o SBRT o Radiocirugía en algunos casos, es un tipo de RTE con fotones que consiste en administrar, en pocas fracciones y con alta conformación, dosis altas de radiación capaces de lograr la ablación tumoral. Viene definida por el uso de pocas sesiones de tratamiento (1-5 sesiones) y dosis altas por fracción (>8-10 Gy) en contraposición con la RT convencional, donde se emplea mayor número de sesiones (25-35) y dosis bajas por fracción (1,8-2 Gy). Por un lado, dosis fracción tan altas pueden producir un mayor daño citotóxico directo derivado de la doble rotura del ADN y de la célula madre (*stem cell*). Por otro lado, estas dosis ablativas producen un daño microvascular y estromal en los tejidos de soporte tumoral que también contribuye a la destrucción de la célula tumoral.

Para poder administrar esas altas dosis han sido necesarios notables avances tecnológicos respecto a las unidades de tratamiento con fotones que permiten depositar esas dosis con una precisión submilimétrica.

EQUIPOS CON LOS QUE SE REALIZAN TRATAMIENTOS DE SBRT

Los equipos más extendidos en la actualidad para la administración de la SBRT son (por este orden) Acelerador Lineal (AL), GammaKnife (GK) y

CyberKnife (CK), para los que se incluye a continuación una breve descripción de sus características fundamentales. En todos ellos, la inmovilización del paciente se realiza mediante una máscara termo-plástica que permita minimizar los potenciales movimientos del paciente durante la fracción, máscara que se ancla robustamente a la mesa de tratamiento (fig. 1A). Todos los equipos disponen de un sistema de imagen guiada (IGRT) que permite la colocación del paciente mediante el registro de las imágenes de planificación con las actuales, lo que se realiza mediante una mesa denominada 6D con posibilidad de desplazamientos longitudinales y angulares. Otra característica muy importante de los equipos actuales son sus sistemas de control de intrafracción con los que se evalúan potenciales desviaciones tanto de paciente como de máscara-mesa deteniendo el haz cuando se superan las tolerancias establecidas y guiando el reposicionamiento del paciente. Estos sistemas de posicionamiento y control del mismo permiten tratamientos de precisión submilimétrica.

- AL: Son los equipos más extendidos en los SORT. En la figura 1B se muestra una vista de la versión más avanzada de este equipo. Para el tratamiento disponen de haces, para SBRT ocular serían de 6MV, que se denominan «sin filtro» lo que permite que el tratamiento se administre con gran rapidez. Vienen equipados por sistemas multiláminas de alta resolución (2,5 mm de anchura de lámina en el isocentro). La técnica que se utiliza se denomina *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) en la que mediante el tratamiento por arcos se obtienen distribuciones altamente conformadas y homogéneas en volumen de tratamiento con la adecuada protección de los órganos-tejidos sanos. Para el posicionamiento disponen de *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) con la que se realiza una imagen volumétrica del paciente que se compara con el estudio de Tomografía Axial Computarizada (TC) de planificación, proceso que detallaremos

más adelante. También disponen de un sistema de imagen radiográfica estereoscópica, con unos tubos de rayos X en el suelo y paneles opuestos, lo que permite un control radiográfico durante el tratamiento. A su vez, disponen de sistemas denominados *Surface Guided Radiation Therapy* (SGRT) que permiten una monitorización constante de la posición de la superficie del paciente mediante reflexión de luz estructurada junto con termografía.

- GK: Su configuración, figura 2A, es muy diferente a la del AL donde el sistema de administración de la radiación se mueve alrededor del paciente. Por el contrario, aquí el sistema consta de un gran casco con 192 fuentes radiactivas de Co-60 todas ellas focalizadas a un isocentro que es donde se mueve con la mesa al paciente. Hay diferentes colimadores circulares para permitir haces de diferente diámetro. Para obtener una distribución que se adapte a cualquier forma irregular de lesión, la mesa se mueve para variar la ubicación del isocentro. El gradiente (la caída de dosis desde el volumen de tratamiento al tejido sano circundante) producido es notablemente mayor que en el caso del AL; por otro lado, la heterogeneidad en la distribución de dosis es mucho mayor. A su vez, el tiempo de tratamiento frente al AL es significativamente más largo.

- CK: Este equipo consiste en un acelerador lineal de RX de 6MV en un brazo robotizado en 6 ejes que permite un gran rango de direcciones de incidencias, figura 2B. Dispone de aplicadores circulares y también de multiláminas. Respecto a un AL dispone de mejor gradiente, pero al igual que la GK los tratamientos son notablemente más largos con distribución de dosis muy heterogénea.

Para tratamientos de SBRT y en el caso concreto de SBRT ocular, los tres sistemas producen tratamientos de similar precisión tanto en su administración como en el posicionamiento y control, con las particularidades de homogeneidad de dosis, gradiente y duración del tratamiento comentadas.

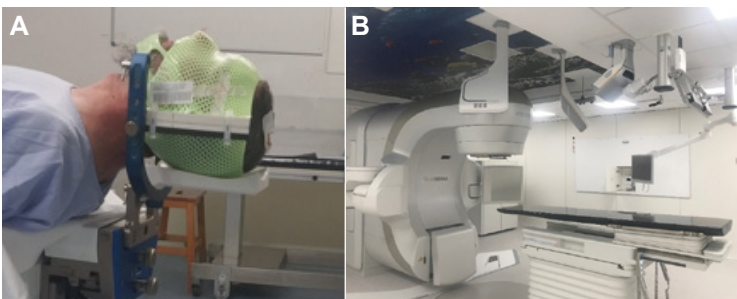


Fig. 1: A. Máscara de inmovilización (izda.). B. Vista de un AL moderno con mesa 6D, sistema CBCT, sistema telescópico radiográfico y sistema SGRT.

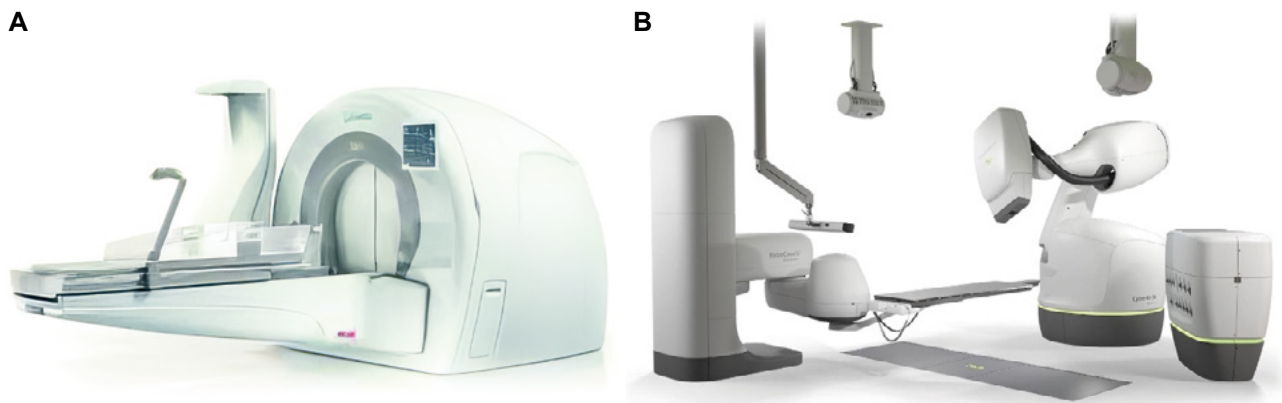


Fig. 2: A. Equipo GK Esprit con sistema CBCT y sistema control óptico (izda.) B. Vista de un equipo CK moderno con mesa 6D, sistema CBCT, sistema telescópico radiográfico y sistema SGRT (dcha.)

EVIDENCIA CIENTÍFICA E INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Aunque en un momento dado existió controversia sobre el papel de la enucleación en los melanomas coroideos de tamaño medio, los resultados del *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) aclararon que la preservación del órgano puede intentarse sin que ello tenga un impacto en la supervivencia global. A pesar de que todos los pacientes del ensayo COMS fueron tratados con BT, la mayoría de los grupos han considerado que estos resultados apoyan otras formas de RT.

En comparación con BT y PT, se dispone de menos datos de estudios prospectivos comparativos con SBRT. A pesar de esta menor experiencia, los resultados en cuanto a control local parecen ser equivalentes, con tasas de recaídas locales que oscilan según estudios entre 2-16%. Sin embargo, la SBRT sí parece asociarse a un mayor riesgo de complicaciones tardías respecto a la BT y la PT. Mientras que el riesgo de cataratas es similar en todos los tratamientos, la SBRT parece asociarse a tasas más elevadas de glaucoma neovascular, retinopatía por radiación y papilopatía por radiación (2,3).

En función del tamaño del tumor, localización, las preferencias del paciente, la disponibilidad de tratamiento y la opinión del equipo, se puede ofrecer pues a los pacientes tratamiento con BT, PT o SBRT.

Un volumen tumoral grande y localización desfavorable son las principales razones de la imposibilidad de realizar BT. En este escenario, la SBRT se ha establecido como una alternativa a PT, aunque en la actualidad, se emplea como una de las

últimas herramientas debido a esta baja evidencia que la sustenta. Cabe señalar que dada la amplia disponibilidad frente a las otras técnicas está provocando un uso creciente.

Si nos remitimos a las guías clínicas americanas (4) se considera indicada en aquellas lesiones:

- Diámetro máximo >19 mm, independientemente del espesor.
- Espesor >10 mm, independientemente del diámetro.
- Espesor >8 mm e invasión de nervio óptico, independientemente del diámetro.

Hasta un 50% de los pacientes con MU desarrollarán metástasis a lo largo del curso de la enfermedad. En el estadio oligometastásico, entendiéndose como aquel en el que hay de 1 a 5 metástasis, la SBRT también tiene papel, pudiendo administrar dosis ablativas sobre metástasis localizadas (pulmón, hígado, hueso).

PROCESO DE TRATAMIENTO CON SBRT

El especialista en Oncología Radioterápica (ORT) es el responsable de dirigir y supervisar los tratamientos de RT de acuerdo al Real Decreto (RD) 601/2019. El mismo RD establece que el especialista en Radiofísica Hospitalaria (RFH) estará implicado, siendo responsable tanto de la producción de la dosimetría del tratamiento como de la aceptación y verificación de las unidades de tratamiento. En definitiva, ambos son los responsables finales del tratamiento de SBRT. No obstante, dadas las características intrínsecas de una patología como el MU, la colaboración del Especialista en Oftalmo-

logía (OFT) es fundamental para el buen desarrollo del proceso de tratamiento con SBRT. Dentro de dicho proceso se pueden distinguir 5 fases: indicación/diagnosis, simulación, planificación, administración de tratamiento y seguimiento.

Indicación /diagnosis

Ante la falta de una confirmación histológica en la mayoría de los casos, el diagnóstico de MU debe ser realizado por un OFT con experiencia en esta patología. La indicación de SBRT preferiblemente debe de ser establecida en un comité o reunión multidisciplinar. Una vez establecida la indicación debe realizarse una primera visita con el ORT, donde se explica el tratamiento al paciente, así como posibles efectos secundarios. También, si no se ha realizado con anterioridad, debe solicitarse un estudio de extensión que incluya una resonancia magnética (RM) de órbitas. Dicha RM, además de información sobre la extensión local de la enfermedad, servirá para la delimitación precisa de los volúmenes de tratamiento.

Simulación

Se entiende por simulación la adquisición de una serie de imágenes para la planificación y cálculo de dosis de un tratamiento de SBRT. La adquisición de imágenes anatómicas se realiza básicamente con una TC, aunque se registra con otro tipo de modalidades como la RM, lo que permite completar el conocimiento anatómico del volumen de tratamiento. Esa adquisición de imágenes debe realizarse con una posición del paciente que sea perfectamente reproducible a la hora de la administración de tra-

tamiento. Para ello se utilizan, como se ha mencionado con anterioridad, sistemas de inmovilización, incluidas máscaras termoplásticas personalizadas y sistemas de localización estereotáctica utilizados con IGRT o SGRT. Pero sin duda, uno de los grandes desafíos del tratamiento con RTE (en cualquiera de sus modalidades) es el control de los movimientos oculares. El mismo sistema de control que se emplee durante las sesiones de tratamiento debe utilizarse durante la simulación. Existen distintas estrategias, la elección de un sistema de control u otro (o combinación de ellos) dependerá de la disponibilidad y experiencia de cada centro.

- Fijación de la vista en un punto: se coloca una referencia de manera sistemática en la misma posición respecto al paciente, de manera que el paciente fije la vista en ella. Tiene la clara desventaja de ser muy dependiente de paciente por lo que se considera poco recomendable para un tratamiento de precisión como la SBRT.

- Colocación de marcadores fiduciales (fig. 3): se basa en la sutura en la esclera de al menos tres marcadores radio-opacos en la proximidad de la lesión a tratar. De esta manera se puede comprobar el correcto posicionamiento en la mesa de tratamiento. Para el control del movimiento ocular es preciso que la unidad de tratamiento cuente con un sistema de control intrafracción (5).

- Anestesia retrobulbar: La inyección retrobulbar de agentes anestésicos (lidocaína y bupivacaína) produce aquinesia de instauración rápida y larga duración tanto de los músculos extraoculares, debido al bloqueo de los pares craneales III, IV y VI, como anestesia de la conjuntiva, la córnea y la úvea mediante el bloqueo de los nervios ciliares (V par craneal). En nuestro centro tiene preferencia sobre la peribulbar debido a que con esta última observamos mayor desplazamiento del globo ocular.

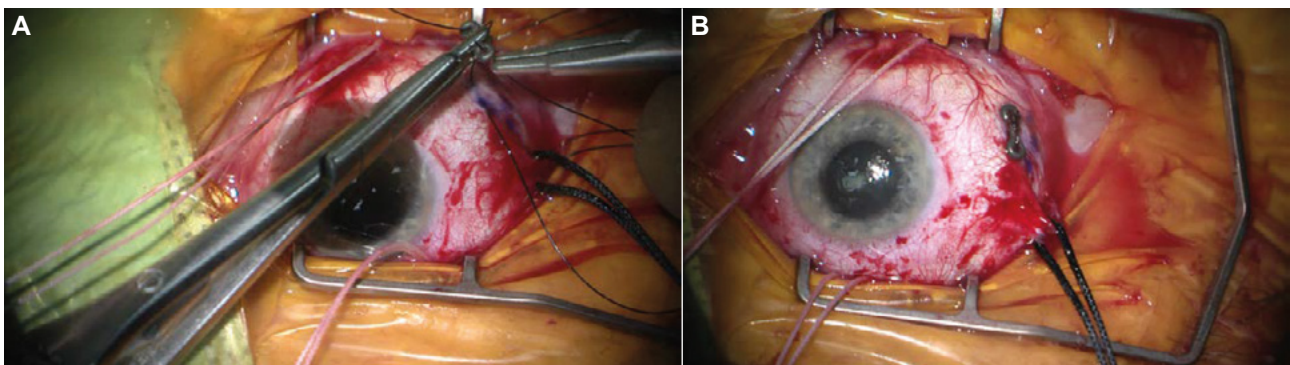


Fig. 3: Imágenes de la colocación de fiduciales.

Técnica: Se emplea una aguja roma para reducir el riesgo de perforación del globo ocular, los vasos y nervios orbitarios. Se solicita al paciente que fije su mirada al frente y se inserta una aguja de 31 mm de longitud perpendicular a la superficie cutánea con el bisel hacia el globo. Esta se dirige paralela al suelo de la órbita, y una vez superado el ecuador del globo se dirige hacia el ápex orbitario sin atravesar el plano sagital medio. Se inyecta un volumen de 4,5-5 ml anestésico dentro del cono muscular. Tras la inyección se aplica presión intermitente durante 5 minutos para que el anestésico se distribuya correctamente.

Finalmente comentar los avances muy prometedores en técnicas de detección del movimiento del globo ocular mediante monitoreo del iris, destacando su carácter no invasivo.

Planificación

Una vez realizada la simulación comienza la fase de planificación del tratamiento. De manera simplificada la planificación puede dividirse en tres etapas: contorneo, prescripción de dosis y cálculo dosimétrico.

Durante el contorneo el ORT es el encargado de delimitar los volúmenes de tratamiento. Para ello es aconsejable fusionar las imágenes adquiri-

das mediante el TC durante la simulación con imágenes de RM que aportan una mejor definición del MU (fig. 4). Los volúmenes de tratamiento son el *Gross Tumour Volumen* (GTV) y el *Planning Tumour Volumen* (PTV). El GTV incluye la lesión a tratar. La información aportada por el OFT es sin duda un factor importante para tener en cuenta a la hora de delimitar el GTV. El PTV se obtiene añadiendo un margen (1-3 milímetros) al GTV para asegurar una correcta cobertura dosimétrica teniendo en cuenta todas las incertidumbres del tratamiento.

Además de los volúmenes de tratamiento se contornean los órganos de riesgo (OAR del inglés, *Organs at Risk*). Se entiende por OAR aquel órgano susceptible de desarrollar toxicidad secundaria a la irradiación. En general todos los OAR situados a 3 centímetros o menos del PTV deben ser contorneados. En el caso de la SBRT del MU suelen considerarse OAR: cristalino (ipsi y contralateral), globo ocular (ipsi y contralateral), vía óptica (nervios ópticos y quiasma), glándula lacrimal ipsilateral, encéfalo y piel (especialmente la piel del párpado ipsilateral).

Una vez delimitados los volúmenes de tratamiento y los OAR, es labor del ORT establecer la prescripción del tratamiento. Para ello se debe seleccionar el régimen de dosis deseado para el PTV, así como los límites de dosis (*constraints*) que los OARs no deben superar. Existen varios esquemas

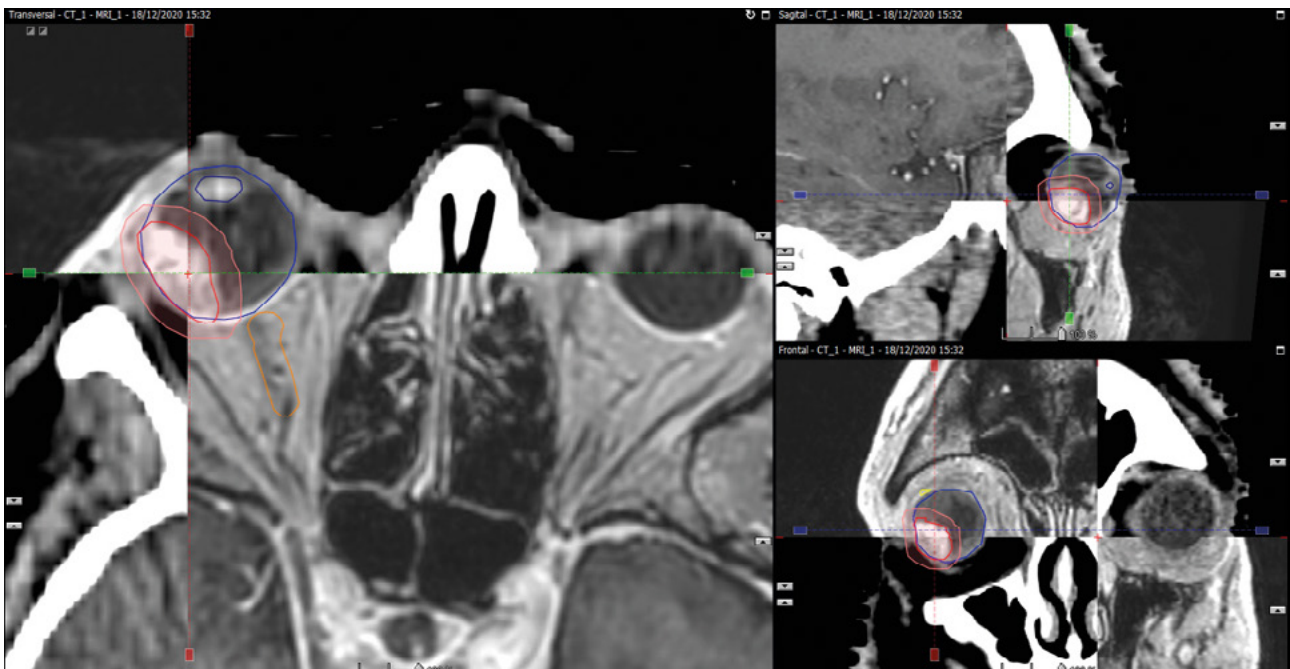


Fig. 4: Imágenes de la fusión del TC simulación con RM con TC para contorneo del GTV.

de dosis recomendados, desde 18-45 Gy en una fracción a 45-70 Gy en 2-5 fracciones. Probablemente el esquema más extendido sea 60 Gy en 5 fracciones. Además del esquema de dosis ya mencionado, se deben establecer unos objetivos de cobertura dosimétrica, siendo $D_{95} \geq 100\%$ (que al menos el 95% del PTV reciba el 100% de la dosis prescrita) y $D_{99} > 90\%$ valores de referencia habituales (6).

La planificación dosimétrica (fig. 5), labor del RFH, también depende de la unidad de tratamiento usada. Una vez realizado el cálculo dosimétrico este debe de ser revisado y aprobado conjuntamente por el ORT y el RFH.

Administración de tratamiento

Con las altas dosis por fracción y pequeños márgenes de la SBRT el control en la administración del tratamiento es significativamente más laborioso que en la RT convencional. Por ello todas las sesiones del tratamiento merecen especial cuidado y atención. Cuando el tratamiento de SBRT cuenta con varias fracciones estas suelen administrarse a días alternos.

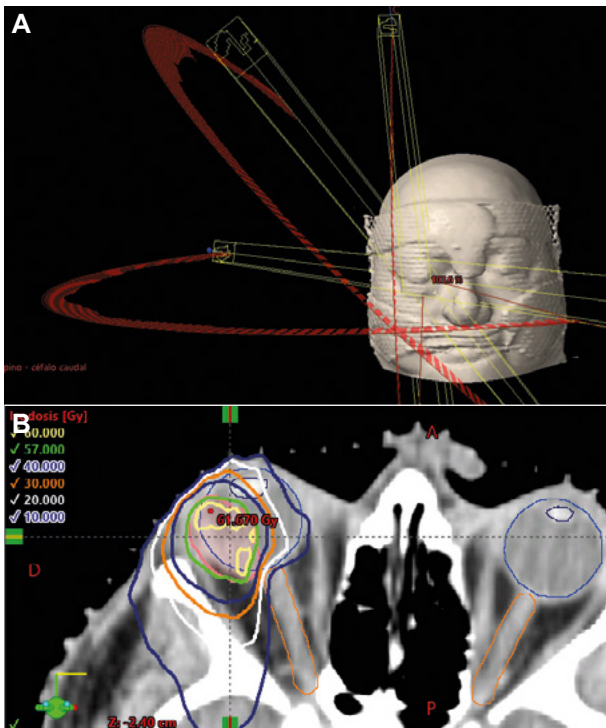


Fig. 5: Imágenes de la distribución de arcos en el tratamiento VMAT y dosimetría.

Una sesión de SBRT puede resumirse en los siguientes pasos: colocación del paciente en la unidad de tratamiento, control de posicionamiento, la irradiación, y control intrafracción. La colocación del paciente, realizada por el técnico de RT, debe reproducir fielmente el posicionamiento durante la simulación (fig. 6). En el caso de que se haya empleado anestesia retrobulbar, como se ha señalado previamente en la descripción del procedimiento, esta debe ser administrada por el OFT previamente a cada fracción de tratamiento.

El control de posicionamiento se realiza mediante el CBCT previamente comentado, figura 7. Una vez confirmado el correcto posicionamiento por parte del ORT se inicia la irradiación. El tiempo de irradiación dependerá de la unidad de tratamiento. En el caso de ALs y técnicas de VMAT el tiempo de tratamiento está entre 1 o 2 minutos. En el caso de otras unidades como GK-CK puede alargarse hasta 30-45 minutos. Cuanto más largo sea el tiempo de tratamiento más crucial será en control intrafracción del posicionamiento. Para ello son útiles los marcadores fiduciales.

Seguimiento

El ORT es responsable del seguimiento de los pacientes tratados con SBRT. Este seguimiento debe incluir la valoración tanto de los resultados oncológicos como de los posibles efectos secundarios, e idealmente debe estar coordinado con el OFT. Habitualmente incluye una visita al mes de finalizar la SBRT y posteriormente visitas semestrales.

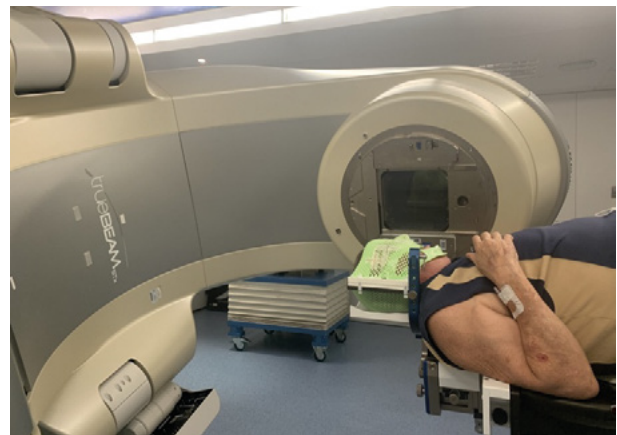


Fig. 6: Imágenes de la Unidad de tratamiento, AL donde se encuentra el paciente colocado con máscara termoplástica.

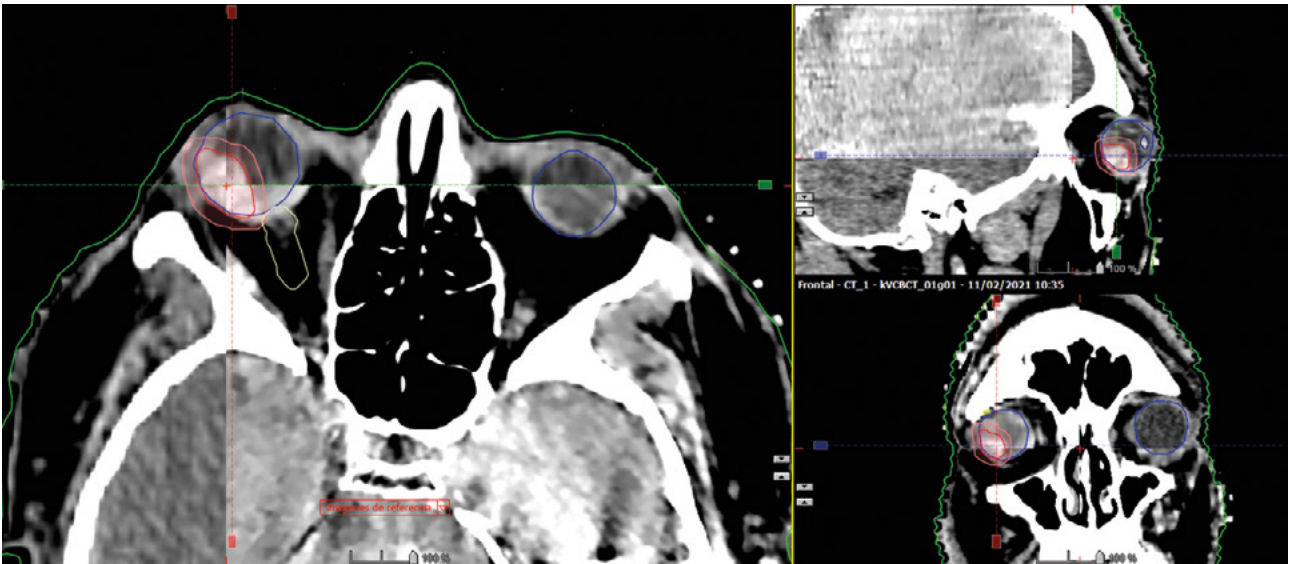


Fig. 7: Imagen de verificación previa a la administración de tratamiento (TC y CBCT).

Complicaciones

Las complicaciones de la SBRT ocurren mayoritariamente durante el primer año tras el tratamiento y los fraccionamientos mayores a 10 Gy/sesión son los que se han asociado con mayores tasas de efectos secundarios (7).

Entre estas, se incluyen la afectación de la piel de los párpados con eritema, dermatitis y madarosis. También se produce la atrofia de las glán-

dulas de Meibomio, y de la glándula lagrimal, lo que provoca que el paciente padezca un síndrome de ojo seco o queratoconjuntivitis seca. Todas estas alteraciones causan dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa e hiperemia conjuntival.

Otras complicaciones intraoculares serían la formación de catarata, glaucoma neovascular, retinopatía, neuropatía óptica, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina exudativo (8).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La SBRT es una técnica de RTE que sirve como alternativa en el tratamiento de melanoma de gran tamaño.
- La principal ventaja de la SBRT frente otras técnicas, es la amplia disponibilidad en la mayoría de centros.
- Hoy en día, la principal desventaja es la baja evidencia científica que la sustenta, en comparación con BT o PT.
- Para el desarrollo de un plan exitoso de SBRT en MU es indispensable una estrecha colaboración entre OFT, ORT y RFH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Messineo, D et al. «Meta-analysis on the utility of radiotherapy for the treatment of Ocular Melanoma». *La Clinica terapeutica* vol. 170,1 (2020): e89-e98.
2. Li YM, Gabriela Šimonová G, Roman Lislák R, et al. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery: Ocular and Orbital Lesions*. 2nd edition, 2015.
3. Van Beek JGM, Ramdas WD, Angi M, et al. Local tumor control and radiation side effects for fractionated stereotactic photon beam radiotherapy compared to proton beam radiotherapy in uveal melanoma. *Radiother Oncol*. 2021; 157: 219-224.
4. NCCN Guidelines Insights: Uveal Melanoma, Version 2.2022
5. Reynolds MM, Whitaker TJ, Parney IF, et al. Carbon fiducials for large choroidal melanoma treated with gamma knife radiosurgery. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94(8): e806-e807.
6. Ciernik IF, Wösle M, Krause L, Krayenbuehl J. Optimizing radiosurgery with photons for ocular melanoma. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018; 6: 83-88. Published 2018 Jun 19.
7. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol*. 2000; 55(2): 135-144.
8. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH, et al. Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. *Radiat Oncol*. 2018; 13(1): 140. Published 2018 Aug 2.