

**Título:** LA DOSIS RADIOBIOLÓGICA EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE ÚVEA POSTERIOR CON BRAQUITERAPIA EPIESCLERAL

**Nombre:** Miguel Pérez, David

**Universidad:** Universidad de Valladolid

**Departamento:** Biología celular, histología y farmacología

**Fecha de lectura:** 16/11/2018

**Programa de doctorado:** Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud por la Universidad de Valladolid

**Dirección:**

> **Director:** FRANCISCO LÓPEZ-LARA MARTÍN

> **Codirector:** Jesús María de Frutos Baraja

**Tribunal:**

> **presidente:** JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ

> **secretario:** Carmen Gonzalez San Segundo

> **vocal:** José Pérez Calatayud

**Descriptor:**

> RADIOBIOLOGIA

**El fichero de tesis** ya ha sido incorporado al sistema

> 419271\_1138306.pdf

**Localización:** BIBLIOTECA UNIVERSITARIA REINA SOFIA

**Resumen:** El melanoma es un cáncer de estirpe melanocítica con características agresivas y, a menudo, fatal para el paciente que lo padece. En concreto, el melanoma ocular, es el tipo más frecuente de melanomas después del cutáneo acumulando el 5% de los casos y representa aproximadamente el 85% de todos los tumores intraoculares presentes en adultos. En el caso concreto del melanoma uveal, puede localizarse en todo el tracto uveal (el iris, el cuerpo ciliar y la coroides), su incidencia es de 6 a 7 casos por millón de habitantes al año y la edad media de aparición es de 60 años.

Por su incidencia, en España, los melanomas de úvea están catalogados dentro del sistema de enfermedades raras con la referencia ORPHA39044. El diagnóstico, tratamiento e investigación se realiza en centros especializados y referenciales con unidades de oncología ocular capaces de ofrecer tratamientos multidisciplinares y multiprofesionales. El Hospital Clínico de Valladolid por medio de su Unidad de Tumores Intraoculares (UTI) del Adulto es uno de los cuatro centros especializados de referencia que existen en España y, desde hace años, desarrolla una línea de investigación en colaboración con institutos universitarios tanto nacionales como internacionales. Este grupo de trabajo, al que pertenece el autor del presente manuscrito, engloba los servicios de Oncología Radioterápica y Oftalmología del Hospital Clínico Universitario (SACYL Salud pública Castilla y León) los cuales han desarrollado una unidad de Oncología Ocular durante los últimos

24 años que presenta la siguiente trayectoria:

Se han diagnosticado y tratado más de 1500 pacientes nuevos de los cuales más de 650 son pacientes con melanoma de úvea.

Se han desarrollado terapias de tratamiento multidisciplinar como la braquiterapia epiescleral. En este sentido, hasta el momento, 320 pacientes han sido tratados mediante esta modalidad.

Se han puesto en marcha protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para todos estos pacientes.

Se ha convertido en una Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud reconocida por el Ministerio de Sanidad, por resolución de diciembre de 2008, para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Los pacientes son referidos desde diferentes CCAA de acuerdo a los estándares señalados por recomendaciones del Ministerio de Sanidad.

Una vez diagnosticado el tumor primario se deben realizar exámenes complementarios para descartar la extensión a distancia de la enfermedad fundamentalmente mediante análisis sanguíneos de las enzimas hepáticas y pruebas radiológicas como la ecografía abdominal o una tomografía computarizada (TC) de tórax. En ese momento, menos de un 2% de los pacientes presenta metástasis detectables. Sin embargo, la mortalidad a 5 años para tumores menores de 10 mm de diámetro en su base es aproximadamente del 15% mientras que para los mayores de 15 mm se incrementa hasta el 53%. Una vez diagnosticada la enfermedad metastásica aproximadamente el 80% de los pacientes fallece al cabo de 1 año y el 92% a los 2 años. Se han documentado metástasis 40 años posteriores al primer diagnóstico y tratamiento del tumor primario, aun existiendo un buen control local. Esto es debido a la capacidad que tiene la enfermedad de producir metástasis subclínicas que permanecen quiescentes.

Al igual que en otros tipos de cáncer, los melanomas se desarrollan como consecuencia de una acumulación de anomalías genéticas localizadas en el ADN de las células precursoras. Dichas anomalías promueven la proliferación celular y previenen la vía normal de la apoptosis celular como respuesta al daño repetido de las secuencias de nucleótidos. Más aún, los melanocitos alterados, que resultan de la selección de genes mutados, permiten el crecimiento tumoral, la vascularización, la evasión de la respuesta inmune, la invasión tumoral y finalmente la diseminación a distancia en forma de metástasis.

La capacidad de malignidad de los melanomas oculares depende de diversos factores como son: el tamaño en el momento del diagnóstico, la extensión extraescleral, el crecimiento rápido, la invasión del cuerpo ciliar, la infiltración linfocitaria, la morfología, el tipo celular, las anomalías cromosómicas y el perfil genético, entre otros. El diagnóstico del melanoma de úvea se realiza con oftalmoscopia y ecografía alcanzando una precisión superior al 99,5% en manos de personal suficientemente entrenado. La tomografía de coherencia óptica (OCT), la angiografía con fluoresceína, la tomografía computarizada (TC) y finalmente la resonancia magnética (RM) son técnicas de utilidad para valorar el tamaño tumoral, la patología asociada y la extensión extraocular.

Existen diferentes opciones en el tratamiento que se pueden concentrar en tres ramas principales:

La radioterapia llevada a cabo en tres modalidades, a saber: la braquiterapia epiescleral con aplicadores temporales, la terapia con protones y la radioterapia estereotáxica.

Las terapias basadas en luz láser fundamentalmente la termoterapia transpupilar y la terapia fotodinámica.

La cirugía en cualquiera de sus modalidades y combinada o no con braquiterapia epiescleral. Estas técnicas son la exoresección, la endoresección, la enucleación y finalmente la exenteración.

Ninguna de las modalidades anteriores ha logrado demostrar una mejora en la supervivencia de los pacientes, considerándose, por tanto, que la evolución de la enfermedad sistémica es independiente de la forma de tratamiento del tumor primario.

Las preferencias en el tratamiento han ido cambiando en las últimas décadas. La enucleación ha sido el

procedimiento estándar hasta la década de los 80 cuando la radioterapia fue establecida como una alternativa terapéutica siendo, como mínimo, igual de efectiva en controlar el crecimiento tumoral con el beneficio añadido de proteger la función visual. La braquiterapia epiescleral y el tratamiento con protones han jugado un importante papel en este sentido.

Los objetivos generales del tratamiento conservador son la destrucción del tumor local intentando conseguir un menor número de efectos secundarios, es decir, preservar dentro de lo posible la función visual sin empeorar la supervivencia de los pacientes.

La braquiterapia está indicada sobre todo en tumores pequeños activos, medianos y algunos grandes por lo que se constituye como el tratamiento más empleado. La forma de administración consiste en suturar un aplicador con una cantidad de radionucleido sobre la esclera inmediatamente subyacente al tumor y mantenerlo el tiempo suficiente hasta alcanzar la dosis terapéutica. La dosis de prescripción recomendada por la Asociación Americana de Braquiterapia (ABS), que se han convertido en un estándar actualmente, es 85 Gy al ápex del tumor teniendo en cuenta que dicha dosis tiene que contener la base del tumor completamente. La tasa de dosis debe de estar comprendida entre 1,05 a 0,60 Gy/h, lo que corresponde a un implante temporal de entre 3 y 10 días de duración, respectivamente. El tiempo de aplicación dependerá fundamentalmente del tamaño del tumor y del radionucleido empleado. No obstante, aunque en todos los tratamientos la tasa de dosis se mantiene entre los rangos recomendados, los efectos de la misma parecen más claros para los órganos de reacción tardía que para el control tumoral. Aumentando la tasa de dosis y por tanto disminuyendo la duración del implante aumentaría, al menos de manera teórica, el rendimiento terapéutico ya que reducimos la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios ulteriores al tratamiento.

Los efectos de las interacciones de las radiaciones ionizantes en el campo de la medicina son estudiados por diferentes profesionales como los físicos médicos y los oncólogos radioterápicos, entre otros. Dicha interacción consiste básicamente en la transferencia de energía de una fuente radiactiva a un medio y sus efectos están englobados dentro del área denominada como radiobiología. Las consecuencias de la radiación en los organismos vivos son un tema de gran interés científico en la actualidad.

En este sentido, durante el tratamiento temporal de braquiterapia epiescleral, en todo tejido del globo ocular se deposita una dosis física que a su vez tiene asociada una dosis biológica efectiva (BED). Esta dosis dependerá de distintos parámetros como son la vida media del radioisótopo de tratamiento, el tiempo de aplicación del inserto, la constante de reparación celular de las células que reciben la radiación y el cociente radiobiológico que nos da muestra de la sensibilidad del tumor y el tejido sano a la radiación. De esta manera, para el ápex del tumor, aunque la dosis física de prescripción sea la misma en todos los casos, la dosis radiobiológica no lo será y su estudio puede estar relacionado con la respuesta al tratamiento. De la misma manera, la interpretación radiobiológica puede ser capaz de predecir posibles complicaciones oculares que se producen habitualmente después de un tratamiento con braquiterapia epiescleral y cuya casuística no está clara ya que frente a la misma dosis física unos pacientes las desarrollan y otros no.

Por todo lo anterior, parece fundamental proporcionar información del equivalente de dosis radiobiológica en función de patrones reconocibles tanto en el tumor como en los órganos de riesgo dentro del globo ocular de forma que podamos cuantificar el efecto de la radiación depositada por el implante temporal de braquiterapia epiescleral.

Existe una clara escasez de resultados publicados que comparen la dosis física y sus implicaciones en el control local, conservación del globo, preservación de la agudeza visual, control sistémico y aparición de efectos secundarios como el estudio aquí realizado. En el caso de la dosis radiobiológica dicha escasez se torna en ausencia casi absoluta, apenas unos pocos trabajos arrojan luz en este sentido y sólo de manera teórica, ya

que sus análisis no se aplican a series clínicas de pacientes.

El propósito de este estudio es emplear la dosis radiobiológicas y físicas como un grupo de variables con posible valor pronóstico en el tratamiento mediante braquiterapia epiescleral para pacientes diagnosticados de melanoma de úvea posterior.

Como parte de la optimización de los tratamientos administrados, el autor de este trabajo y por ende la Unidad Clínica que da soporte a esta investigación tiene un segundo propósito: la aplicación traslacional. Para ello, en función de los resultados obtenidos intentaremos adecuar no sólo las dosis físicas, que ya se realiza, sino también las dosis radiobiológicas. De este modo se podrá proporcionar tratamientos más efectivos desde el punto de vista clínico, con menores efectos adversos, siempre dentro de la medida de lo posible.