

CAPÍTULO
1.18

Radioterapia en tumores orbitarios

Cristina Abascal Azanza, Javier Aristu Mendióroz, Jesús Barrio Barrio

La Oncología Radioterápica es una rama de la medicina clínica que utiliza la radiación ionizante, sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades no neoplásicas (1). Abarca el estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes oncológicos y no oncológicos en los que se contemple tratamiento con irradiación. El objetivo es eliminar las células cancerosas y alcanzar el control local de la enfermedad. En la actualidad, se emplea en más del 50% de los pacientes con cáncer, ya sea sola o en combinación con la cirugía y la quimioterapia (2).

La radiación se puede dirigir desde una fuente externa al paciente (radioterapia de haz externo) o ser liberada por un material radiactivo colocado en el tejido donde asientan las células cancerosas (radioterapia interna o braquiterapia). En la radioterapia oncológica sistémica se usa una sustancia radiactiva, como un anticuerpo monoclonal radiomarcado, que circula por la sangre y se adhiere en las células que tengan el antígeno complementario.

En los tumores orbitarios, la cirugía y las terapias sistémicas se utilizan de forma habitual y la introducción de nuevas técnicas de radioterapia (RT) sofisticadas, precisas e innovadoras (tabla 1), están ampliando su uso para el tratamiento de estos tumores (ej. Glioma óptico, Linfoma, Rabdmiosarcoma, Carcinoma adenoide quístico de glándula lagrimal, etc.). La RT se puede utilizar como tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica o como tratamiento definitivo y exclusivo para proporcionar un control local y evitar la morbilidad asociada a la cirugía.

En la planificación dosimétrica de la radioterapia se intenta minimizar o evitar que la radiación

alcance de forma significativa las estructuras sanas del ojo, los tejidos blandos circundantes y el hueso. Esta estrategia es esencial para reducir los efectos adversos agudos y a largo plazo como la pérdida visual y la disminución del crecimiento del hueso y los tejidos blandos de la órbita. Los principales avances técnicos tanto en las pruebas de imagen que se utilizan para planificar el tratamiento como en el tratamiento radioterápico junto con un mayor conocimiento de los efectos de la dosis de irradiación que las estructuras del ojo pueden tolerar ha permitido conseguir una mayor conformación de la dosis de irradiación. Los volúmenes diana a tratar actualmente se pueden definir mejor, con mayor precisión, son más pequeños y por lo tanto permiten una mayor preservación de los tejidos orbitarios sanos normales. En la planificación dosimétrica se puede utilizar cualquier modalidad de imagen pudiéndose realizar de manera automática fusión de imágenes de tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía de emisión de positrones (PET). Se utilizan técnicas de radioterapia precisas y dosis muy conformadas (adaptadas a la morfología 3D del *target* tumoral) con alto gradiente de dosis utilizando fotones (radiocirugía, SBRT, radioterapia estereotáxica) o especialmente con terapia de haz de protones.

La radioterapia debe considerarse como una opción terapéutica para promover el control local de la enfermedad con la expectativa de preservación visual para un porcentaje alto de pacientes minimizando los efectos adversos a medio-largo plazo para la mayoría de los pacientes con tumores orbitarios en los que la preservación de la visión y la conservación del ojo inicialmente no es factible (3).

Tabla 1. Principales tipos de radioterapia empleados en el tratamiento de tumores orbitarios

Radioterapia externa	Técnica	*Dosis de salida
Fotones		
Radioterapia tridimensional conformada (RT3DC)	<ul style="list-style-type: none"> - Se producen en un acelerador lineal (LINAC) - Los fotones, como la luz, no tienen masa física, por lo que pueden atravesar el cuerpo y no se detendrán dentro del tumor - La RT3DC utiliza varios campos fijos de irradiación que se conforman mediante multiláminas 	ALTA
Radioterapia de intensidad modulada	<ul style="list-style-type: none"> - Radiación con fotones altamente compleja que modula el haz de irradiación utilizando un colimador multiláminas con campos fijos (IMRT) o con rotación del gantry del acelerador (VMAT) que añade para la modulación una tasa de dosis variable y la variación en la velocidad de rotación 	MODERADA (pero mayor «baño» de dosis bajas)
Partículas pesadas		
Protonterapia (<i>Proton therapy</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Se generan en un ciclotrón o sincrotrón - Los protones tienen masa física y pueden detenerse a cierta profundidad dentro del tejido - Se emite con precisión un haz de protones para alterar y destruir el ADN de las células tumorales 	INEXISTENTE
Radioterapia de iones de carbono (<i>Carbon ion radiotherapy</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Los haces de Iones de Carbono dan lugar a una **RBE de dos a tres veces superior a la radiación de fotones y protones 	BAJA

*Dosis de salida: la dosis de radiación que es absorbida por los tejidos sanos después de que la radiación llegue al tumor. **Eficacia biológica relativa (RBE): ratio de dosis requerida por 2 radiaciones para causar el mismo nivel de efecto.

RADIOTERAPIA EXTERNA

La radioterapia externa (RTE) es el tipo más común de radioterapia utilizada para el tratamiento de los tumores orbitarios por su accesibilidad e implantación (fig. 1). La RTE se aplica mediante fotones (haz electromagnético de alta energía, sin masa ni carga), electrones (partículas con baja masa y carga negativa) o mediante partículas pesadas (protones, neutrones que tienen masa alta y carga). El tratamiento con RTE se hace de manera ambulatoria. La mayoría de los pacientes reciben la RTE en sesiones diarias de lunes a viernes (fracciones) que pueden variar entre 1 y 30 aproximadamente dependiendo del tipo de tumor, su localización y el volumen tumoral. El médico especialista en oncología radioterápica es quien determina la cantidad y frecuencia de los tratamientos con radiación que requiere el paciente. La administración del tratamiento se realiza habitualmente a través de un dispositivo que puede llevar incorporado un TC (*Cone Beam CT*) que se utiliza para verificar la posición del paciente y del *target* tumoral antes y durante el tratamiento para su fusión con las imágenes del TC de planificación permitiendo de esta manera la

corrección diaria precisa de la posición a través del movimiento en 6D de la mesa en la que está posicionado el paciente.

Fotones

Los rayos X de alta energía y los rayos gamma son fotones utilizados habitualmente en radioterapia para tratar diversos tipos de cáncer. Representan radiaciones ionizantes y se consideran rayos electromagnéticos de baja LET (transferencia lineal de energía); son haces energéticos sin masa ni carga que se denominan fotones. Los rayos X son generados por un dispositivo que excita electrones (por ejemplo, tubos de rayos catódicos y aceleradores lineales), mientras que los rayos gamma se originan por la desintegración de sustancias radiactivas (por ejemplo, cobalto-60, radio y cesio).

La terapia con fotones se administra mediante un dispositivo denominado acelerador lineal (LINAC) y es la forma más extendida de administrar la radiación externa (fig. 1). Los planes de fotones simples que utilizan uno o varios ángulos de haz de entrada se denominan **radioterapia conformada**

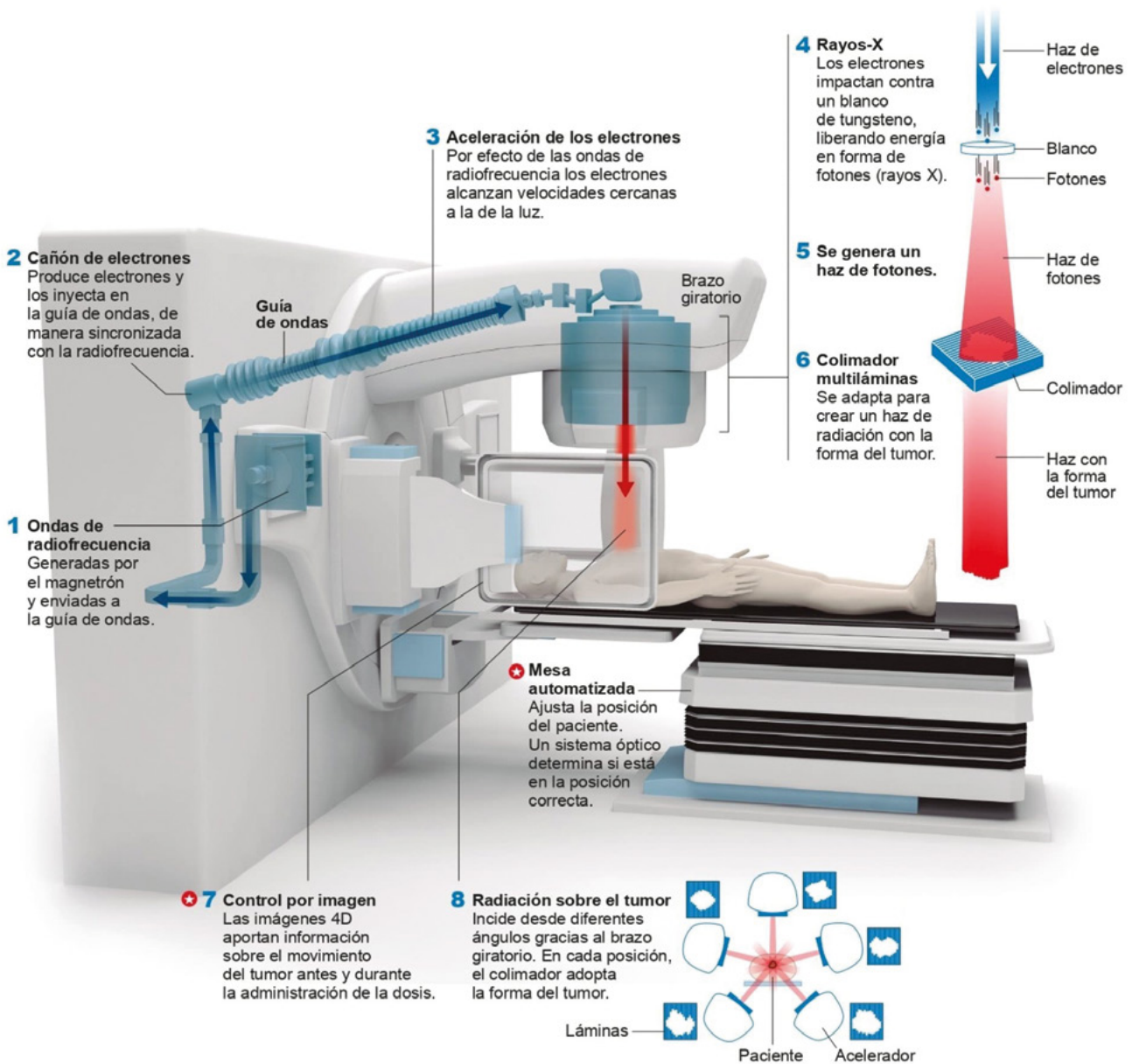


Fig. 1: Ejemplo de radioterapia de haz externo. Acelerador lineal. Un acelerador lineal o LINAC es un dispositivo de grandes dimensiones que suministra a distancia rayos X de alta energía a la región del tumor del paciente. Los equipos moldean el campo de irradiación a través de un sistema de multiláminas que modula el haz de irradiación. Infografía cortesía de la Clínica Universidad de Navarra.

tridimensional (3DCRT). Esta es una técnica de irradiación en la se emplean múltiples haces de sección irregular que se conforman en la actualidad con colimadores multiláminas. La planificación está basada en la información tridimensional completa de la anatomía del paciente, obtenida en la mayoría de los casos mediante la adquisición de una tomografía axial computerizada. Las imágenes de TC permiten definir el tamaño, forma y localización del tumor, así como sus relaciones respecto a estructuras vecinas u órganos de riesgo. En todos los

casos la disposición del paciente en el simulador y/o en el equipo de TC debe ser idéntica a la que adoptará en la unidad de tratamiento, incluyendo los accesorios de inmovilización. La aparición de los colimadores multiláminas permitió desarrollar una técnica más avanzada, la **radioterapia de intensidad modulada (IMRT)**. La IMRT permite al oncólogo adaptar las dosis altas de radiación de forma irregular a la forma tridimensional del tumor de una manera más ajustada que en la 3DCRT mientras que simultáneamente evita los órganos

críticos. Una técnica de irradiación modulada más avanzada es la VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*). En la VMAT la irradiación se administra a través de la rotación del acelerador lineal y la dosis se modula variando la velocidad de la rotación del gantry, el movimiento de las multiláminas y la tasa de dosis en cada punto de la rotación. Estas técnicas de radioterapia modulada tienen el inconveniente de generar dosis de irradiación intermedias y bajas que «bañan» de una manera significativa un gran volumen de tejido sano.

Ambas técnicas son útiles para tumores en cualquier localización y pueden utilizarse para linfomas orbitarios, tumores del párpado u otros tumores superficiales de la órbita (4).

Partículas Pesadas

La **protonterapia (PT)** es una modalidad especial de radioterapia que utiliza partículas pesadas (protones) en lugar de rayos X. Estas partículas destacan sobre todo por su característica distribución de dosis en los tejidos que atraviesan. Al tratarse de partículas con carga y masa, la curva de deposición de dosis es muy distinta de la de un haz de fotones. Los protones pierden su energía fundamentalmente por interacciones electromagnéticas en su trayectoria al atravesar los tejidos, aunque una pequeña fracción se transfiere a través de colisiones nucleares (aproximadamente 1% por cm en los tejidos). La transferencia energética por unidad de

longitud es relativamente pequeña y más o menos constante en el recorrido de entrada del haz, hasta que se alcanza el rango o alcance del protón (que a su vez depende de la energía con la que se aceleró) donde libera toda la energía restante en una distancia muy corta. El resultado de este proceso es un gran aumento de la dosis absorbida a una cierta profundidad. Después las partículas se detienen produciéndose una rápida caída de la dosis, determinando lo que se conoce como el «pico de Bragg» (fig. 2). Esta característica permite determinar y generar haces de distintas energías de protones para alcanzar la profundidad requerida para el tratamiento (efecto balístico, a más energía del haz mayor penetración). El tratamiento con protones va a permitir por tanto una liberación más localizada de la radiación. Esto comporta una distribución potencial de las dosis altas de radiación en el tejido tumoral al menos similar a la producida por técnicas de VMAT y lo que es excepcional es una mayor preservación del tejido sano circundante, especialmente el situado más distal al punto donde se frena el haz de protones, que la radioterapia convencional con fotones o electrones. Es especialmente relevante para que volúmenes importantes de tejidos y órganos sanos reciban significativamente menos dosis intermedias y bajas que son las que determinan la «dosis integral». Esta característica permitiría, en teoría, aplicar una mayor dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes y/o la aplicación de la misma dosis terapéutica con menor toxicidad o efectos adversos.

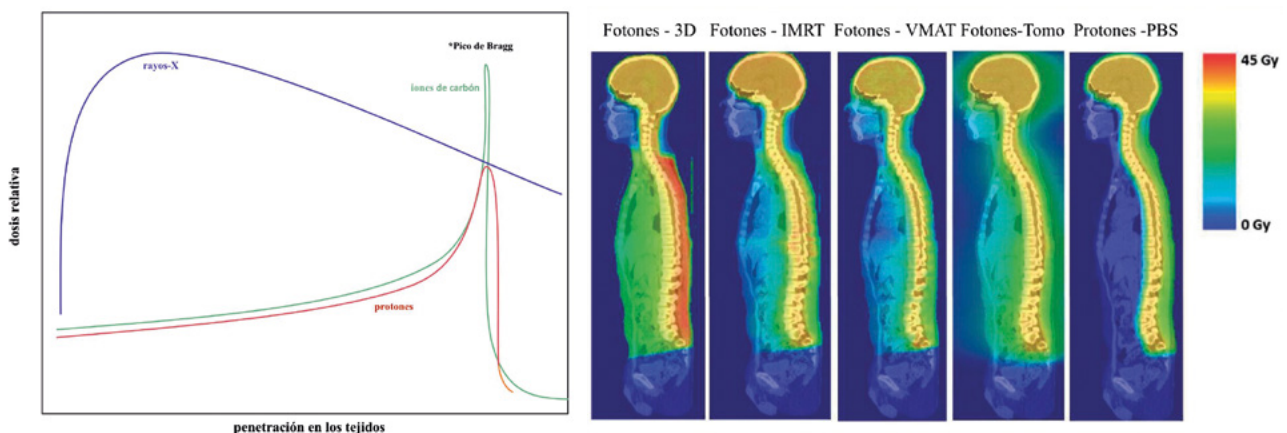


Fig. 2: Comparativa de distribución de dosis en radioterapia de haz externo. *Pico de Bragg: es un punto de mayor concentración de dosis a medida que la radiación se mueve a través del tejido del paciente. Distribución de dosis comparativa del eje craneoespinal con fotones (3D-CRT, IMRT, VMAT, Tomoterapia) y protones. Imagen cortesía de Enrica Seravalli. Department of Radiation Oncology, University Medical Center Utrecht and Princess Maxima Centre for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands.

Esta modalidad de tratamiento supone por tanto una mejora clínica potencial del tratamiento radioterápico, ya que por sus propiedades físicas presenta ventajas dosimétricas para un cierto número de localizaciones clínicas en comparación con la irradiación con fotones.

RADIOTERAPIA EXTERNA EN TUMORES ORBITARIOS

Glioma

El papel de la radiación para los gliomas de bajo grado ha sido muy discutido debido a las altas tasas de control con cirugía y el potencial desarrollo de toxicidades tardías. Principalmente en los pacientes pediátricos, el uso de tratamiento sistémico eficaz en tumores quimiosensibles o que presentan alguna diana molecular en la que pueda utilizarse tratamiento dirigido hacen que la radioterapia puede ser retrasada o reservada para los fracasos de la quimioterapia o para la reversión o no progresión de sintomatología severa. Muchos niños, que no son buenos candidatos para la cirugía, en última instancia requerirán radiación para lograr el control local del tumor. Las dosis de radiación oscilan entre 45 y 54 Gy, en 1,8 Gy por fracción, prefiriéndose dosis más bajas para los pacientes más jóvenes (5). También, se debe tener en cuenta que los gliomas de la vía óptica representan un caso especial de glioma de bajo grado y, a menudo, requieren un tratamiento adaptado debido a la amenaza para la visión. La tasa de respuesta de los gliomas de la vía

óptica que presentan síntomas visuales es notable, con más del 75% teniendo una estabilización o mejora de la visión con la radioterapia. Se han descrito que las tasas de supervivencia a largo plazo llegan a ser del 70-90% (6).

La radiación proporciona un tratamiento definitivo para el control local de la enfermedad, pero puede generar riesgos de disfunción neuroendocrina, efectos neurocognitivos y la aparición de segundos tumores malignos en pacientes con larga supervivencia. Dadas las altas tasas de supervivencia a largo plazo en estos pacientes que presentan gliomas de bajo grado, es fundamental evitar la toxicidad.

Linfoma

Hay una variedad de opciones de tratamiento empleadas para lograr el control local y sistémico de los linfomas orbitarios. Se han recomendado multitud de opciones terapéuticas para estas neoplasias: cirugía, antibióticos, corticoides, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (7,8,9). Por su presentación difusa se excluye en la mayoría de los casos la posibilidad de realizar una cirugía completa.

En los linfomas de bajo grado localizados la radioterapia externa es la forma de tratamiento local principal de elección. El volumen objetivo de tratamiento generalmente incluye toda la órbita para pacientes con cualquier afectación intraorbitaria. Para lesiones superficiales de pequeño tamaño y confinadas a la conjuntiva o al párpado, el volumen objetivo incluye solo el tumor más un pequeño margen. La irradiación orbitaria parcial está con-

Tabla 2. Estructuras clave, dosis de tolerancia y efectos secundarios

Estructura	Dosis de tolerancia (Gy)	Efectos secundarios
Conjuntiva y córnea	>30Gy 30-50Gy 40-50Gy >50Gy >60Gy	Conjuntivitis aguda (15) Erosiones epiteliales (16) Edema corneal (16) Telangiectasias conjuntivales, metaplasia escamosa conjuntival y queratinización conjuntival (15) Ulceración corneal (16)
Cristalino	6Gy	Catarata subscapular posterior (17) (1/3 de los pacientes desarrollan cataratas a los 8 años)
Retina	>45Gy	Defectos del campo visual por daño o reorganización de pequeños vasos que irrigan la retina (17)
Nervio óptico, quiasma y tracto óptico	50-54Gy	Pérdida de agudeza visual o defectos del campo visual dependiendo del área de la vía óptica afectada (18)

trindicada debido a las recurrencias intraorbitarias fuera del volumen objetivo o del área de la órbita que recibió una dosis más baja. Las dosis típicas para los linfomas orbitarios son de 25 a 35 Gy en 1,8 o 2 Gy por fracción. La tasa de supervivencia a largo plazo varía dependiendo del tipo histológico de linfoma y se han descrito tasas de hasta el 92% para linfomas extranodales de zona marginal de células B y del 41% para linfomas difusos de células B grandes (9). El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es necesario ya que las metástasis extraorbitarias se pueden ver incluso en los tumores de bajo grado. Las excelentes tasas de control local son válidas para los linfomas de bajo grado, pero las metástasis a distancia a menudo se pueden ver en pacientes con tumores de grado intermedio y alto. Por lo tanto, el tratamiento para la enfermedad avanzada debe incluir tratamiento sistémico de inducción, seguida de radiación de consolidación con una dosis total de 30 Gy en esquema hipofraccionado para paliar síntomas y lograr un control local duradero. Dado que la radiación es útil sólo para la enfermedad local y puede causar efectos secundarios, existen tratamientos más novedosos con inmunoterapia como el anticuerpo monoclonal quimérico Rituximab que ha ganado popularidad en el tratamiento de Linfomas de células B por su actividad y tasa de respuesta (10). Se precisan más estudios en relación con la patogenia de estos tumores para comprender mejor su biología y diseñar un protocolo de tratamiento óptimo para la enfermedad avanzada.

Rabdomiosarcoma (RMS)

Genéricamente, las recomendaciones actuales de tratamiento del grupo de oncología infantil (COG) para el tratamiento del RMS es el uso de una combinación de quimioterapia, cirugía y radioterapia, aunque más específicamente el enfoque de tratamiento para RMS depende de la estratificación del grupo de riesgo.

El sistema de clasificación más utilizado es el del «Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies» (IRS) que estratifica a los pacientes en distintos grupos de riesgo. La intensidad de la quimioterapia y el uso de cirugía y/o radioterapia varían entre los grupos de riesgo alto, intermedio y bajo (11,12). Los pacientes del grupo I generalmente reciben trata-

miento con quimioterapia exclusiva, los pacientes del grupo II-III se tratan con una combinación de quimioterapia y radioterapia y los pacientes del grupo IV que presentan enfermedad metastásica se tratan solo con regímenes paliativos. Con los regímenes terapéuticos actuales que combinan quimioterapia y radiación definitiva la tasa de curación a los 10 años supera el 85% (12).

Con respecto a la radioterapia, se debe ser exquisito en limitar la dosis de irradiación que llega al volumen del hueso orbitario, especialmente en niños pequeños que tienen riesgo de hipoplasia facial, y se deben proteger además otras estructuras radiosensibles cercanas que pueden sufrir efectos adversos crónicos severos. En este escenario, la PT surge como el tratamiento radioterápico con mayores ventajas dosimétricas que tiene que demostrar con series comparativas de pacientes estas ventajas teóricas (13). El tratamiento con radiación generalmente se asocia con efectos adversos oculares tardíos, como cataratas, enoftalmos y queratitis crónica. Muchos pacientes sufren de disminución de la visión en el ojo tratado y, en raras ocasiones, se puede requerir una exenteración orbitaria debido a una complicación del tratamiento (3).

Las dosis de radioterapia recomendadas varían entre 41,4 Gy y 50,4 Gy dependiendo del grupo de RMS y la respuesta observada a quimioterapia.

Tumor de glándula lagrimal

El carcinoma adenoide quístico (CAQ) es el tumor epitelial maligno más frecuente de la glándula lagrimal. Presenta un pobre pronóstico con una supervivencia a 10 años del 20-30% debido a la dificultad para obtener márgenes quirúrgicos libres y la presencia de infiltración perineural. El enfoque óptimo de tratamiento para el CAQ de la glándula lagrimal debe individualizarse en cada paciente dependiendo de la edad, extensión de la enfermedad y la posibilidad o no de realizar una cirugía conservadora (fig. 3). Los estudios más recientes apuestan por una cirugía conservadora del globo seguida de radiación con haz de protones o IMRT con o sin quimioterapia simultánea (14). Se ha descrito tratamiento con haz de protones prescribiéndose dosis altas de irradiación hasta una dosis total de 72 a 76 Gy en fraccionamiento estándar de 2 Gy por fracción tras cirugía conservadora del ojo (3).

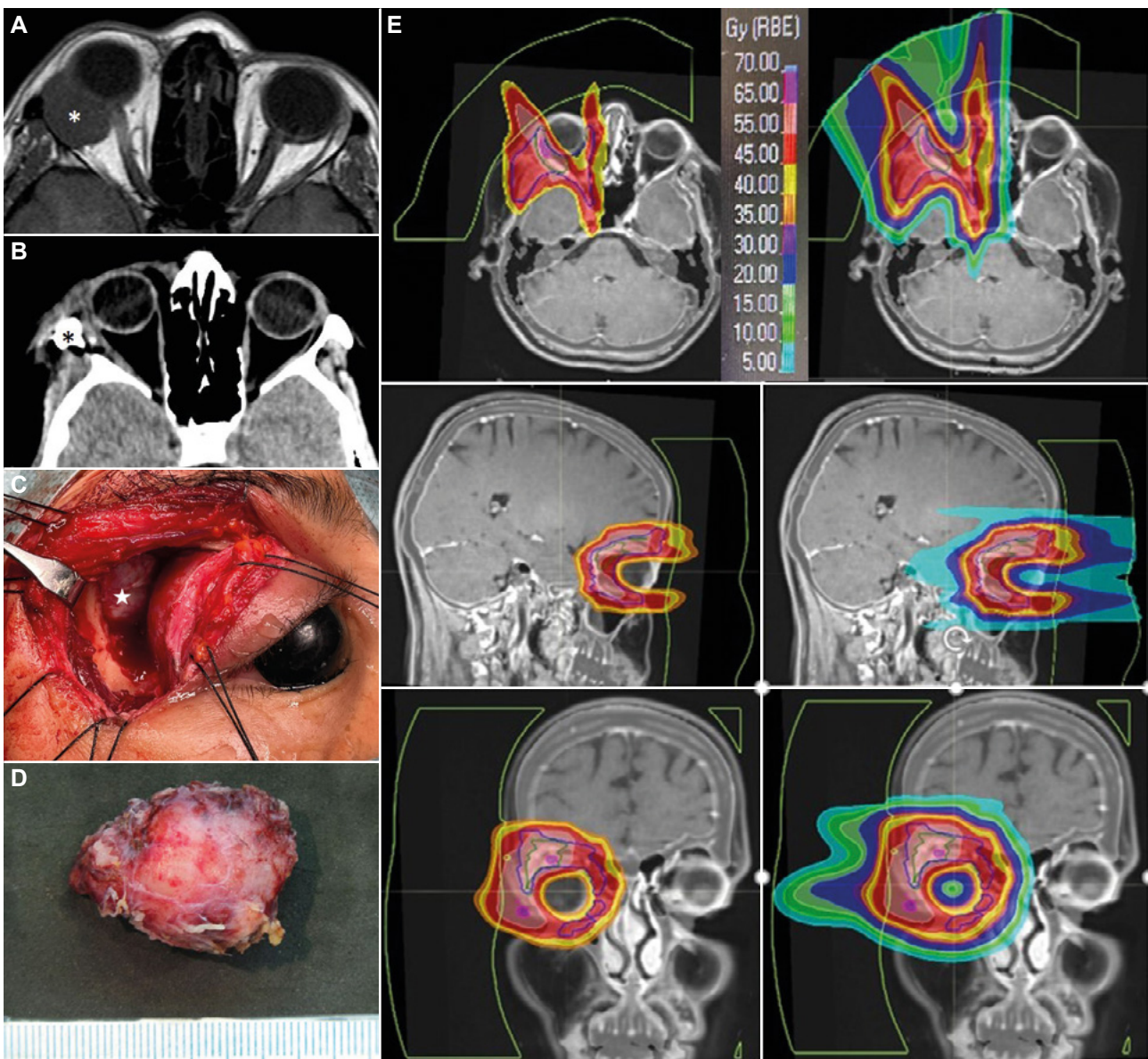


Fig. 3: Tratamiento multidisciplinar de Carcinoma adenoide quístico (ACC) de glándula lagrimal. Imagen de resonancia magnética en la que se observa lesión tumoral en glándula lagrimal derecha, asterisco blanco **A**. Lecho quirúrgico tras resección de la lesión con preservación del globo ocular, asterisco negro. **B**. Imagen intraoperatoria en la que se observa periórbita intacta y márgenes quirúrgicos hasta duramadre, estrella. **C**. Imagen macroscópica de la lesión de tamaño 3,2 x 2,4 x 1,7 cm. **D**. Distribución dosimétrica del tratamiento con Protonterapia en el lecho postquirúrgico. **E**. Los colores representan diferentes niveles de dosis (Gy RBE).

Debido a la propensión de diseminación perineural, el nervio trigémino (V par craneal) se delimita en la planificación y se incluye en una dosis más baja (54 a 56 Gy). Este enfoque evita las morbilidades de una cirugía más extensa y ofrece un buen resultado visual, así como un resultado estético satisfactorio. Otros autores consideran que la exenteración orbitaria puede mejorar el control local y, posiblemente, la supervivencia a largo plazo. La baja incidencia de

estos tumores limita el diseño de ensayos clínicos controlados aleatorios que puedan dar luz a la combinación terapéutica más eficaz en términos de control local y supervivencia y la práctica clínica se basa principalmente en experiencias personales de grupos de expertos. La activación de futuros ensayos clínicos multicéntricos pueden incrementar el número de pacientes y el estudio de terapias biológicas dirigidas a prevenir las metástasis a distancia (3).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La radioterapia es un pilar en el tratamiento multidisciplinario de los tumores orbitarios.
- Existe un interés creciente por el uso de la radioterapia de partículas en el tratamiento de las neoplasias orbitarias mediante la administración de una dosis alta en el volumen diana mientras se preservan las estructuras normales circundantes.
- La delineación precisa de los órganos en riesgo es un paso crucial en la planificación de la radioterapia.
- LET (transferencia lineal de energía): representa cómo la dosis se deposita microscópicamente alrededor de la trayectoria de las partículas.
- Pico de Bragg: es el punto en el que se frena el haz de partículas pesadas y se libera la totalidad de la energía. Más allá de este punto no se depositan dosis de irradiación.
- Dosis de Salida: la dosis de radiación que es absorbida por los tejidos sanos después de que la radiación llegue al tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. ORDEN SCO/3142/2006, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica. Boe (2006).
2. Borrás, J. M. et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother. Oncol.* 116, 45-50 (2015).
3. Ioakeim-Ioannidou, M. & MacDonald, S. M. Evolution of Care of Orbital Tumors with Radiation Therapy. *J. Neurol. Surgery, Part B Skull Base* 81, 480-496 (2020).
4. Pilar M. Samper. Volúmenes Blanco en Radioterapia Conformada 3D. 1-250.
5. Kortmann, R. D. et al. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: Treatment modalities of radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkol.* 179, 509-520 (2003).
6. Aihara, Y., Chiba, K., Eguchi, S., Amano, K. & Kawamata, T. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 58, 1-9 (2018).
7. Holloway, C. L., Pickles, T., Croteau, N. S. & Wai, E. S. Treatment Outcomes of Low-grade Lymphoma of the Orbit. *Clin. Oncol.* 34, e298-e304 (2022).
8. Olsen, T. G. & Heegaard, S. Orbital lymphoma. *Surv. Ophthalmol.* 64, 45-66 (2019).
9. Olsen, T. G. et al. Orbital Lymphoma—An International Multicenter Retrospective Study. *Am. J. Ophthalmol.* 199, 44-57 (2019).
10. Munch-Petersen, H. D. et al. Ocular adnexal diffuse large b-cell lymphoma: A multicenter international study. *JAMA Ophthalmol.* 133, 165-173 (2015).
11. Crist, B. W. M. et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for Patients With Nonmetastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology* 2001 19:12, 3091-3102
12. Raney, R. B. et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 29, 1312-1318 (2011).
13. Hol, M. L. F. et al. Dose-Effect Analysis of Early Changes in Orbital Bone Morphology After Radiation Therapy for Rhabdomyosarcoma. *Pract. Radiat. Oncol.* 10, 53-58 (2020).
14. Wolkow, N., Jakobiec, F. A., Lee, H. & Sutula, F. C. Long-term Outcomes of Globe-Preserving Surgery With Proton Beam Radiation for Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland. *Am. J. Ophthalmol.* 195, 43-62 (2018).
15. Gordon, K. B., Char, D. H. & Sagerman, R. H. Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1123-1139 (1995).
16. Barabino, S., Raghavan, A., Loeffler, J. & Dana, R. Radiotherapy-induced ocular surface disease. *Cornea* 24, 909-914 (2005).
17. Stafford, S. L. et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother. Oncol.* 59, 139-144 (2001).
18. Khafaga, Y. et al. Optic gliomas: A retrospective analysis of 50 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56, 807-812 (2003).