

# Sistema de radiocirugía robótica estereotáctica CyberKnife en estadios avanzados de melanoma uveal ciliocoroideo. Resultados preliminares en México

## CyberKnife robotic-assisted stereotactic radiosurgery for advanced stages of ciliochoroidal uveal melanoma. Preliminary results in Mexico

Gustavo Ortiz-Morales<sup>1,2</sup>, Irving Domínguez-Varela<sup>1,2</sup>, Daniela E. Gómez-Elizondo<sup>1,2</sup>, Erik Pérez-Ramos<sup>1,2</sup>, Sara González-Godínez<sup>1,2</sup>, Dione Aguilar-y-Méndez<sup>1,2</sup>, Christian Estrada-Hernández<sup>1</sup>, Ramiro Corral<sup>3</sup>, Octavio Zamorano-Gómez<sup>3</sup>, Carol L. Shields<sup>4</sup>, Lauren A. Dalvin<sup>5</sup>, Efrén González-Monroy<sup>6</sup> y David Ancona-Lezama<sup>1,2,7\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Ocular, Instituto de Oncología, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México; <sup>2</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Monterrey, México; <sup>3</sup>Departamento de Radio-Oncología, Christus Muguerza Hospital Alta Especialidad, Monterrey, México; <sup>4</sup>Ocular Oncology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; <sup>6</sup>Ocular Oncology Service, Boston Children's Hospital & Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>7</sup>Eye Cancer Institute, San Pedro Garza García, México

### Resumen

**Objetivo:** Reportar los resultados iniciales de la cirugía estereotáctica con CyberKnife® (CK®) para etapas avanzadas de melanoma de cuerpo ciliar y coroides (MCC-C) en pacientes mexicanos. **Método:** Revisión retrospectiva de expedientes clínicos. Se analizaron los resultados de los pacientes a quienes se trató con CK® (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, Estados Unidos). **Resultados:** Cuatro pacientes con MCC-C fueron tratados bajo este protocolo. La media de edad fue de  $53.2 \pm 5.3$  años (rango: 47-60). La mediana de seguimiento fue de  $9.5 \pm 3.1$  meses (rango: 5-12). El diámetro promedio del tumor fue de 13.49 mm, el grosor promedio fue de 11.74 mm y el volumen tumoral promedio fue de  $1251.97 \text{ mm}^3$ . Los tumores tuvieron una configuración de domo (50%) y de seta (50%), de tamaño mediano a grande. Tres pacientes tuvieron un tumor T3b y uno tuvo un tumor T4d en fase inicial según el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Se prescribió una dosis promedio de radiación de  $2763 \pm 181.3 \text{ cGy}$  al 90% de la línea de isodoses. Todos los pacientes lograron el control local del tumor después de una sesión de radiocirugía en la última visita de seguimiento. Un paciente presentó datos de toxicidad aguda (desprendimiento seroso de retina) y fue tratado con éxito. Ninguno de los pacientes precisó enucleación secundaria. **Conclusiones:** El abordaje multidisciplinario con CK® es una terapia efectiva en el manejo del MCC-C de tamaño mediano a grande. Es necesario mayor tiempo de seguimiento para confirmar estos hallazgos y evaluar la morbilidad a largo plazo.

**Palabras clave:** CyberKnife. Melanoma uveal. Radiocirugía estereotáctica. Abordaje multidisciplinario. Oncología ocular.

### \*Correspondencia:

David Ancona-Lezama

E-mail: davidancona@medicos.tecsalud.mx

0187-4519 / © 2022 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-09-2021

Fecha de aceptación: 13-07-2022

DOI: 10.24875/RMO.M22000236

Disponible en internet: 07-11-2022

Rev Mex Oftalmol. 2022;96(5):205-212

[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

## Abstract

**Objective:** To report the early results of CyberKnife® (CK®) stereotactic radiosurgery in advanced stages of ciliochoroidal (CBCh) melanoma in Mexican patients. **Method:** A retrospective review of charts was performed to analyze the outcomes of patients who underwent CK® (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, USA). **Results:** Four patients with CBCh melanoma were treated under this protocol. The mean age was  $53.2 \pm 5.3$  years (range: 47-60). Median of follow-up was  $9.5 \pm 3.1$  months (range: 5-12). Mean tumor diameter was 13.49 mm, mean thickness, 11.74 mm, and mean gross tumor volume, 1251.97 mm<sup>3</sup>. Tumors were dome- (50%) and mushroom-shaped (50%), in medium-to-large sizes. Three patients had T3b tumors, and 1 had a T4d tumor at the early tumor staging according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC). A mean dose of  $2763 \pm 181.3$  cGy was prescribed to the 90% isodose line. All patients achieved local tumor control after a single radiosurgical session at the latest follow-up. One patient presented with acute toxicity (extensive serous retinal detachment associated with radiation induced tumor vasculopathy) that was promptly managed. None of the patients required secondary enucleation. **Conclusions:** CK® appears to be an effective therapy for the management of medium-to-large sized CBCh melanoma. A prospective comparative study with longer follow-up is needed to confirm these findings and assess long-term morbidity.

**Keywords:** Cyberknife. Uveal melanoma. Stereotactic radiosurgery. Multidisciplinary treatment. Ocular oncology.

## Introducción

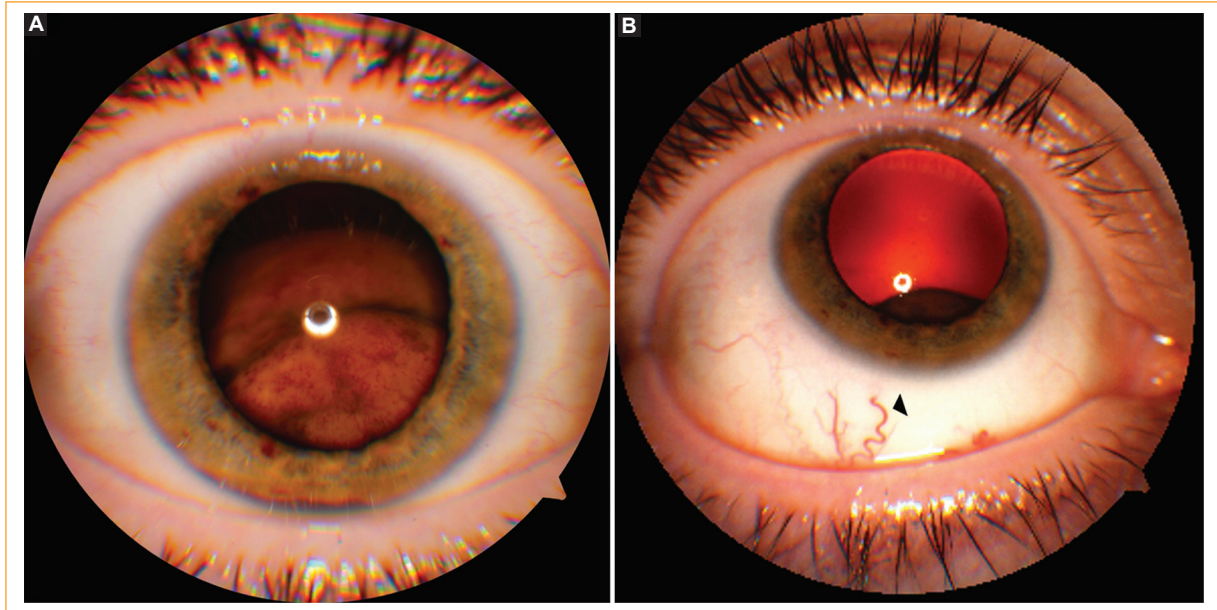
El melanoma uveal es un tumor maligno que se origina en las células melanocíticas y se suele localizar en la coroides (90%), el cuerpo ciliar (6%) o el iris (4%)<sup>1</sup>. Se diagnostica con mayor frecuencia en los caucásicos (98%), seguidos de los hispanos (1%)<sup>2</sup>. Otros factores que predisponen a esta patología son un tono de piel y de ojos claro, dificultad para broncearse, presencia de melanocitosis ocular, nevus coroideos, cutáneos o en el iris, mutaciones del gen BAP1 y exposición a la luz ultravioleta artificial<sup>1,3,4</sup>. En ocasiones se aprecia infiltración simultánea del melanoma en estructuras uveales adyacentes: melanoma iridociliar (iris y cuerpo ciliar), ciliocoroideo (cuerpo ciliar y coroides) e iridociliocoroideo (iris, cuerpo ciliar y coroides), que suele estar asociada a un diagnóstico tardío<sup>5</sup>. La consecuencia es que el melanoma de cuerpo ciliar y coroides (MCC-C) puede permanecer oculto durante mucho tiempo detrás el iris y cursar con síntomas solo cuando es lo bastante grande, lo cual se asocia a una incidencia más alta de extensión extraocular, tumores metastásicos y mortalidad<sup>3,6-11</sup>.

En la actualidad, los tratamientos que tenemos a nuestra disposición para luchar contra el MCC-C son la enucleación primaria, la braquiterapia, la radiación con rayos de protones y la radiocirugía estereotáctica, incluido el sistema CyberKnife® (CK®) Robotic Radiosurgery System (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, Estados Unidos)<sup>12-15</sup>. La enucleación primaria del melanoma uveal no aumenta los índices de supervivencia por encima de la radioterapia<sup>16-18</sup>. Además, los índices de supervivencia de las distintas radioterapias disponibles son parecidos<sup>13,19-22</sup>. La equivalencia de



**Figura 1. A:** el sistema de planificación de tratamiento inverso integrado (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) en el paciente 1 posibilitó la creación de mapas radioquirúrgicos con una excelente conformidad y cobertura, y marcados gradientes de dosis. **B:** la imagen fusionada sirvió para determinar tanto el volumen tumoral grueso como los órganos en riesgo de acuerdo con las definiciones establecidas por los oncólogos oftalmológico y radioterapeuta.

los índices de supervivencia entre las diferentes alternativas terapéuticas permite a los médicos optar por el mejor tratamiento y respetar las preferencias y las expectativas de los pacientes con cada opción terapéutica. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza el perfil de seguridad y eficacia del sistema CK® en el manejo del MCC-C en población mexicana.



**Figura 2.** Biomicroscopia ultrasónica del paciente 4 con presencia confirmada de una masa vascularizada (flecha marcada M1) y compromiso simultáneo de cuerpo ciliar y coroides.

## Método

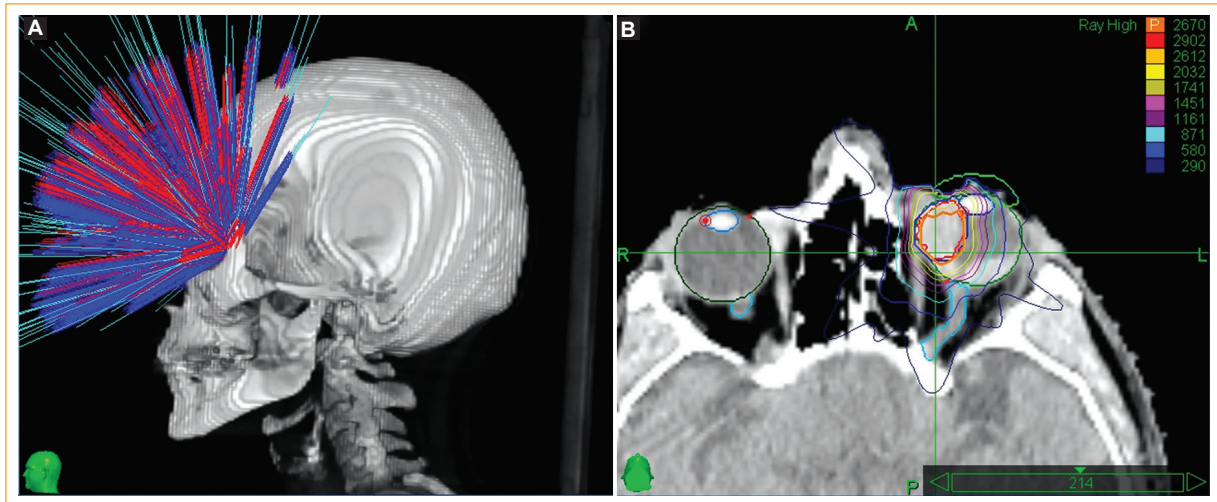
Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes para analizar el perfil de seguridad y eficacia del sistema CK® (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) en el manejo del MCC-C en nuestra unidad de oncología ocular. Tras obtener los correspondientes consentimientos informados por escrito y de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, los MCC-C de cuatro pacientes fueron tratados con el sistema CK® en la unidad de oncología ocular del Tecnológico de Monterrey (México) en el año 2020.

Antes del tratamiento, todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico integral que incluyó estudio de la agudeza visual, tonometría, biomicroscopia ocular del segmento anterior, estudio del fondo de ojo, gonioscopia, biopsia transescleral y análisis citopatológico (si era necesario) en la misma semana de tratamiento (Fig. 1). Se emplearon ecografías A y B estandarizadas para valorar las verdaderas dimensiones de los tumores en todos los pacientes (Fig. 2). Se propuso el sistema CK® como opción terapéutica porque las dimensiones tumorales excedían las posibilidades de emplear la braquiterapia con rutenio-106 y yodo-125, y porque quisieron respetarse las preferencias de los pacientes de evitar procedimientos de enucleación primaria. A pesar de que en nuestro centro no disponíamos de yodo-125, se informó a todos

los pacientes de la posibilidad de emplear placas de yodo-12 en un centro de tratamiento de la Ciudad de México (México). No obstante, se desaconsejó el tratamiento con placas de yodo-125 en todos los casos debido al tamaño de los tumores, optando por el uso de radiocirugía para intentar salvar el globo ocular. El sistema CK® incorpora un acelerador lineal compacto montado sobre un manipulador robótico multieje. Se trata de un sistema de tratamiento radioguiado que libera, de forma precisa, rayos no isocéntricos y no coplanares<sup>23</sup>. Se realizaron evaluaciones completas y estudios de imágenes adicionales para descartar la presencia de enfermedad metastásica en todos los casos.

Previo a la radiocirugía se empleó una máscara termoplástica a medida (Orfit Industries, Bélgica) para inmovilizar al paciente durante la radioterapia. El día de la cirugía, se alcanzó la acinesia global mediante bloqueo retrobulbar con 2 ml de bupivacaína al 0.75% y 2 ml de lidocaína al 2% en dos momentos distintos el mismo día del tratamiento. El primer bloqueo retrobulbar se administró justo antes de la resonancia magnética cerebral con contraste de gadolinio (secuencias T1 y T2) y después se realizó una tomografía computarizada de alta definición (grosor de 1 mm). Las imágenes obtenidas en la resonancia magnética y en la tomografía computarizada fueron fusionadas por el médico, el oncólogo radioterapeuta (EPR) y el oncólogo oftalmólogo (DAL). Las imágenes finales se





**Figura 3.** A: fotografías del segmento anterior del paciente 4 con presencia de un MCC-C grande a través de una pupila dilatada. B: vaso centinela (punta de flecha) visible en posición de la mirada hacia arriba por debajo del párpado inferior.

marcaron para señalar el volumen tumoral grueso y los órganos en riesgo según las definiciones dadas por el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo oftalmólogo a efectos de optimización. La planificación del volumen diana se elaboró añadiendo un margen de 1 mm usando un sistema de planificación de tratamiento inverso integrado (MultiPlan, Accuray Inc, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) (Fig. 3). Como parte del tratamiento multidisciplinario, los pacientes recibieron acompañamiento durante toda su experiencia terapéutica para reducir sus niveles de ansiedad y mejorar la adherencia. El oncólogo oftalmólogo aplicó el segundo bloqueo retrobulbar antes de iniciar el tratamiento. La radiación se administró en una única fracción con una dosis media de 27 Gy al 90% de la línea de isodosis prescrita. Al finalizar la sesión de radiocirugía, todos los pacientes fueron dados de alta del hospital.

Las consultas clínicas y de seguimiento se realizaron el primer día y luego 1 semana y 1, 3, 6 y 12 meses después de la radiocirugía. El control local del tumor se definió como una reducción del tamaño del tumor o un avance ecográfico ausente. Todos los pacientes fueron sometidos a un abordaje multidisciplinario por médicos, psicólogos clínicos, genetistas, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y oncólogos oftalmólogos especializados.

## Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 4 pacientes (3 hombres y 1 mujer), con una media de edad de

53.2 ± 5.3 años (rango: 47-60) con MCC-C unilateral (Tabla 1). La mediana de seguimiento fueron 9.5 ± 3.1 meses (rango: 4-12). La agudeza visual inicial estaba por debajo de 20/400 (1.3 LogMAR) en todos los pacientes. En la presentación, el diámetro medio fue de 13.49 ± 2.74 mm y el grosor medio fue de 11.74 ± 2.13 mm. El volumen tumoral grueso medio fue de 1251.97 mm<sup>3</sup>. Los MCC-C tenían configuración de domo en 2 (50%) pacientes y de seta en otros 2 (50%). Tres pacientes presentaban tumores T3b y un paciente un tumor T4d en la estadificación inicial según el American Joint Committee on Cancer (AJCC). En el diagnóstico inicial, un paciente presentaba extensión extraescleral. La presentación inicial evidenció la presencia de hemorragias vítreas densas en 3 (75%) pacientes. Dos pacientes (50%), además, presentaban desprendimiento de retina exudativo extenso. El estudio citopatológico vino a confirmar todos los diagnósticos. Se observaron diferentes tipos de células tumorales: mixtas (50%), fusiformes (25%) y epitelioides (25%) (Fig. 4). El análisis citogenético para estratificar el riesgo de metástasis se ofreció a todos los pacientes, pero solo aceptaron los pacientes 2 y 4, y los resultados se clasificaron según el Atlas del Genoma del Cáncer<sup>24</sup> como tumores de clase B y C, respectivamente. En los pacientes 2, 3 y 4 se llevó a cabo un análisis de las mutaciones germinales. El paciente 2 presentaba disomía del cromosoma 3, amplificación y duplicación en la banda cromosómica 6p, monosomía 6q y amplificación 8q. El paciente 4

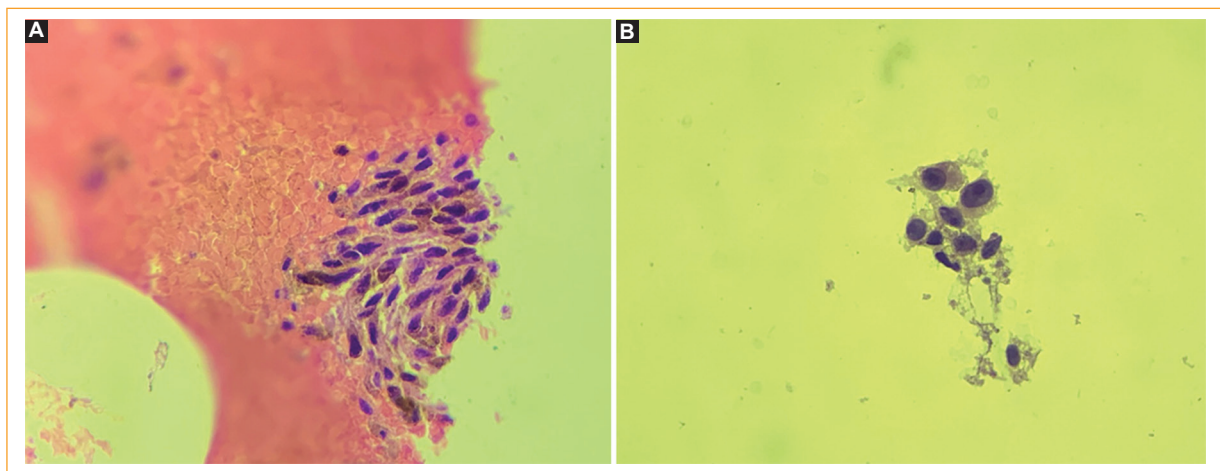
**Tabla 1.** Resumen de las características de los pacientes con MCC-C tratados con el sistema de radiocirugía robótica estereotáctica CyberKnife®

Paciente	Edad (años)	Sexo	Estadio tumoral <sup>25</sup>	Tipo de células tumorales	Altura inicial del tumor (mm)	Reducción de la altura al cabo de 1 mes (%)*	Seguimiento (meses)	PVD (mm <sup>3</sup> )	Dosis media (cGy)**
1	47	Hombre	T3bN0M0	Fusiformes	9.51	31.2%	12	1920.46	2713.94
2	54	Hombre	T3bN0M0	Mixtas	9.3	10%	5	1275.25	3030.89
3	60	Hombre	T4dN0M0	Mixtas	12.21	26.7%	11	2279.28	2673.81
4	52	Mujer	T3bN0M0	Epitelioides	13.29	26.7%	10	1364.73	2634.46

AJCC: American Joint Committee on Cancer; MCC-C: melanoma de cuerpo ciliar y coroides; PVD: planificación del volumen diana.

\*Reducción del tamaño calculada como altura tumoral inmediatamente antes del tratamiento menos altura tumoral calculada 1 mes después del tratamiento.

\*\*Dosis media a la planificación del volumen diana.



**Figura 4.** **A:** la biopsia por aspiración con aguja fina del MCC-C intraocular que se realizó en el paciente 1 reveló la presencia de células fusiformes con núcleos atípicos e hiper cromáticos, y abundante citoplasma eosinófilo y pigmentación melánica intracelular. **B:** la biopsia del paciente 4 confirmó la presencia de células epitelioides con nucleótidos grandes, abundante citoplasma eosinófilo y abundante espacio extracelular intercelular.

presentaba delección 1p, monosomía del cromosoma 3, amplificación 8q y delección del cromosoma X. Se administró una dosis media de  $2763.27 \pm 181.3$  cGy (rango: 26.3-30.3) al 90% de la línea de isodosis. De media, la altura tumoral se redujo un 23.6% (rango: 10-31.2) 1 mes después de la radiocirugía. Un paciente (25%) sufrió un desprendimiento de retina exudativo en el seguimiento debido a una vasculopatía tumoral asociada a la radiación 3 meses después de la radiocirugía, que se resolvió con tratamiento antiangiogénico. El control local del tumor se alcanzó durante el seguimiento en todos los pacientes que siguieron viviendo sin signos de enfermedad metastásica. Ningún paciente requirió enucleación secundaria durante el seguimiento.

## Discusión

El uso del sistema CK® para el manejo del melanoma uveal fue propuesto, por primera vez, por Muacevic et al.<sup>26</sup> en 2008. Las ventajas de esta intervención incluyen un excelente control local del tumor<sup>13,19,20,26-30</sup>, la evitación de la enucleación primaria, así como la posibilidad de preservar la visión funcional. También posibilita el tratamiento ambulatorio, reduce la carga de cuidados y mejora la calidad de vida<sup>31</sup>.

En su estudio pionero, Muacevic et al.<sup>26</sup> analizaron a 20 pacientes con un índice de control local del tumor del 100%, sin complicaciones ni enucleación secundaria con una mediana de seguimiento de 13 meses. Los resultados a largo plazo del grupo de Munich en 217

pacientes confirmaron un índice de control local del tumor del 87.4 y el 70.8%, con índices globales de supervivencia del 84.8 y el 78.4%, al cabo de 3 y 5 años, respectivamente<sup>19</sup>. Veintiséis pacientes (11.9%) precisaron enucleación. Resulta interesante ver que el índice de retención ocular alcanzado fue similar al índice de control local del tumor (86.7 y 73% al cabo de 3 y 5 años, respectivamente)<sup>19</sup>. Krema et al.<sup>13</sup> estudiaron el perfil de eficacia de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del melanoma corioideo yuxtapapilar en 94 pacientes y observaron recidivas en el 7% de los tumores, el 21% de los cuales precisaron enucleación secundaria. El 16% desarrollaron metástasis sistémicas en una mediana de seguimiento de 50 meses. Özcan et al.<sup>29</sup>, en 36 pacientes, hallaron índices de control local del tumor y retención ocular del 84 y el 83.3%, respectivamente, con una mediana de seguimiento de 17.2 meses. En este estudio, los cuatro pacientes con compromiso simultáneo de dos estructuras uveales adyacentes lograron el control local del tumor y ninguno precisó enucleación secundaria. No obstante, un seguimiento a más largo plazo podría arrojar resultados similares a los de otros estudios.

El sistema CK® reduce los efectos secundarios de la radiación mediante múltiples haces de radiación, administrando de forma precisa la dosis y usando la colimación de rayos<sup>23</sup>. Las principales desventajas son los efectos secundarios de la radiación y la posibilidad de enucleación secundaria. La retinopatía inducida por radiación (RIR) se caracteriza por una vasculopatía progresiva de los capilares retinianos debido al daño ocasionado por la radiación ionizante sobre el endotelio vascular<sup>32</sup>. La toxicidad secundaria a la radiación parece ser un fenómeno más habitual en tumores grandes, como los que se observan en los MCC-C, por la necesidad que hay de administrar dosis más altas de radiación<sup>26,33-35</sup>. Además, las dosis de radiación (25-35 Gy) que suele emplear el sistema CK® para el tratamiento de los melanomas uveales es inferior a los límites conocidos para la RIR (de 35 a 45 Gy), lo cual podría traducirse en una menor toxicidad asociada a la radiación<sup>36,37</sup>. Por otro lado, las diferentes toxicidades deberían analizarse en estudios comparativos más amplios.

Eibl-Lindner et al.<sup>19</sup> (dosis media de radiación: 20.3 Gy) publicaron los resultados clínicos de 217 pacientes tratados con radiocirugía robótica con el sistema CK®. De toda la cohorte, 29 pacientes (13.4%) desarrollaron RIR, 33 (15.2%) glaucoma inducido por el tratamiento, 26 (11.9%) hemorragias vítreas y 7 (3.2%) edemas maculares.

Özcan et al.<sup>29</sup> (dosis media de radiación: 24.5 Gy) reportaron que 10 de los 36 pacientes de su estudio (27.7%) desarrollaron RIR. El tiempo medio de aparición fue de 12 meses. No obstante, la RIR no mantuvo una relación significativa con la dosis media de radiación ( $p = 0.53$ ). Dunavoelgyi et al.<sup>21</sup> (dosis media de radiación: 50 Gy, fraccionada en 5) confirmaron que, tras 60 meses de seguimiento, solo 24 de 91 pacientes (26%) permanecieron libres de RIR. Yazici et al.<sup>30</sup> (dosis media de radiación: 54 Gy, fraccionada en 3) encontraron que 76 de 181 ojos (42%) desarrollaron RIR, con un tiempo medio de aparición de 12 meses. La dosis media de radiación fue mucho más alta en los pacientes con RIR que en aquellos sin RIR (63 frente a 52 Gy;  $p = 0.04$ ). Como el periodo de seguimiento fue corto (mediana de seguimiento: 9.5 meses), tanto la morbilidad a largo plazo como la supervivencia de los pacientes podrían no haberse reflejado en su totalidad en nuestra serie.

En esta serie de casos sorprendió que, de cuatro pacientes, tres sufrieran hemorragias vítreas. Eskelin y Kivelä<sup>38</sup> han estudiado este modo de presentación del melanoma uveal. De sus 104 pacientes incluidos, solo uno sufrió una hemorragia vítrea como signo de presentación. Shields et al.<sup>1</sup> describieron 8033 casos de melanoma uveal (el 98% en pacientes caucásicos), de los cuales 821 pacientes (10%) de todas las edades presentaron algún tipo de hemorragia intraocular durante la exploración inicial. Otros estudios realizados en población asiática concluyen que el desprendimiento de retina, el glaucoma agudo, la uveítis, las cataratas y las hemorragias vítreas podrían ser signos de presentación del melanoma uveal. No obstante, los autores no facilitan el índice exacto de ocurrencia de hemorragias vítreas<sup>39</sup>. La incidencia más alta de hemorragias vítreas descrita en esta corta serie de casos podría deberse a la diversidad clínica de las distintas etnias<sup>2,40</sup>, al diagnóstico tardío del melanoma uveal en nuestro país o al índice algo más alto de hemorragias intraoculares descrito en una serie de casos grande en población hispana<sup>2</sup>.

Las cataratas, las deficiencias de las células madre limbares y el glaucoma son otros efectos secundarios de la radiación<sup>41,42</sup>. La incidencia de cataratas como complicación asociada a la radioterapia está entre el 43 y el 64%<sup>41</sup>. La incidencia de deficiencias de las células madre limbares se sitúa en torno al 2%, y al 33% en los pacientes que reciben radioterapia en el segmento anterior<sup>43,44</sup>. El glaucoma es también prevalente tras la radioterapia, con una tasa de incidencia que se sitúa entre el 3 y el 9%. Esta variación depende de la siembra tumoral dentro del ángulo de la cámara

anterior<sup>41</sup>. Son varios los estudios que hablan de una baja incidencia de complicaciones corneales (entre el 3 y el 9%). No obstante, la aparición de ojo seco tras la radioterapia sí es altamente prevalente<sup>45</sup>.

Además, aunque la radioterapia está cubierta por el actual sistema nacional de salud, México solo cuenta con tres equipos CK®, y los gastos derivados de los viajes y del alojamiento han de ser costeados por los propios pacientes, lo cual limita las opciones de tratamiento y aumenta el gasto para muchos pacientes<sup>46,47</sup>. Esto puede acarrear retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento, elevando las tasas de morbilidad y mortalidad. La braquiterapia con placas tampoco está disponible en todo el país, razón por la cual se deben explorar concienzudamente todas las opciones a nuestra disposición para obtener los mejores resultados, evitando en la medida de lo posible la realización de enucleaciones primarias. También podría ser útil realizar estudios que valoren la rentabilidad del sistema CK® comparado con otras opciones de radioterapia en un contexto del mundo real. Aunque los marcadores fiduciaros de carbón o los anillos de tantalio optimizan las imágenes en 3D de tumores intraoculares y posibilitan mejores planes de radiación<sup>48</sup>, estos todavía no están disponibles en México.

Por último, cabe señalar que entre el 15 y el 26% de los supervivientes oncológicos experimentan niveles significativos de depresión y ansiedad entre 2 y 5 años después de recibir el tratamiento médico, lo cual influye negativamente en la adherencia a este, así como en la recuperación y la calidad de vida<sup>49</sup>. Tratar los síntomas psicopatológicos de estos supervivientes como parte de un abordaje multidisciplinario puede ayudar a evitarlos, detectarlos y realizar intervenciones rápidas en pacientes de riesgo.

Las limitaciones de este estudio son el corto tiempo de seguimiento, el pequeño número de pacientes incluidos y su naturaleza retrospectiva. El seguimiento fue muy corto como para observar buena parte de la toxicidad asociada a la radioterapia. Series de casos más extensas con seguimientos más prolongados podrían avalar el perfil de seguridad a largo plazo del sistema CK®.

Tal como revelan nuestros resultados preliminares<sup>50</sup>, el sistema CK® es una alternativa terapéutica efectiva para el tratamiento de los MCC-C de tamaño medio a grande. Además, este tratamiento ambulatorio podría contribuir a reducir el uso de servicios hospitalarios en el marco actual de la pandemia de COVID-19, cuando menos hospitalizaciones contribuyen a aliviar la ya de por sí elevada demanda de atención sanitaria<sup>49,51-53</sup>.

## Conclusiones

Este estudio retrospectivo preliminar sugiere que el sistema CK® es una opción viable y efectiva en el arsenal terapéutico para el manejo del MCC-C, puesto que logra un adecuado control tumoral. Además, el sistema CK® ofrece una opción directa para la preservación del globo ocular y la evitación de procedimientos de enucleación. El pequeño porcentaje de eventos adversos secundarios al tratamiento inicial se gestionó con opciones terapéuticas conocidas, tales como esteroides y agentes antiangiogénicos. Necesitamos estudios comparativos prospectivos más extensos y con seguimientos más largos para poder avalar el perfil de seguridad y eficacia del sistema CK®. Como ya se ha explicado, la participación de un equipo multidisciplinario también es de una importancia capital en lo que a la atención del paciente se refiere en una unidad de radiocirugía.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32:1363-72.
2. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN, et al. Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: the 2015 Doyne Lecture. *Eye (Lond)*. 2015;29:1027-35.
3. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye*. 2017;31:241-57.
4. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: an atlas and textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
5. Li HK, Shields CL, Shields JA, et al. Iridociliochoroidal melanoma arising from melanocytoma in a black teenager. *J AAPOS*. 2010;14:178-80.
6. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-9.
7. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012;119:1582-9.
8. Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, et al. Prognosis of mucosal, uveal, acral, nonacral cutaneous, and unknown primary melanoma from the time of first metastasis. *Oncologist*. 2016;21:848-54.



9. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:989-98.
10. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2013;120:2066-71.
11. van Beek J, Koopmans A, Vaarwater J, et al. Extraocular extension in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4245.
12. Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, et al. Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:558-67.
13. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, et al. A comparison between <sup>125</sup>Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:327-32.
14. Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or = 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002;109:1838-49.
15. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:18-26.
16. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control*. 2004;11:304-9.
17. 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.
18. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:779-96.
19. Eibl-Lindner K, Fürweger C, Nentwich M, et al. Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26:51-7.
20. Mor JM, Semrau R, Baus W, et al. [CyberKnife®: new treatment option for uveal melanoma]. *Ophthalmologie*. 2018;115:302-8.
21. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:199-205.
22. Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol*. 1988;72:494-7.
23. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, et al. The CyberKnife Robotic Radiotherapy System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*. 2010;9:433-52.
24. Vichitvejpaisal P, Dalvin LA, Mazloumi M, et al. Genetic analysis of uveal melanoma in 658 patients using the Cancer Genome Atlas Classification of Uveal Melanoma as A, B, C, and D. *Ophthalmology*. 2019;126:1445-53.
25. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7<sup>th</sup> Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-4.
26. Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, et al. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2008;7:369-74.
27. Choi SY, Kim MS, Yoo SY, et al. Feasibility of image-guided robotic radiotherapy using three fractions for uveal melanoma. *Tumori*. 2009;95:720-5.
28. Muacevic A, Eibl-Lindner KH, Fürweger C, et al. Radiosurgery for uveal melanoma. In: Gaya A, Mahadevan A, editores. *Stereotactic body radiotherapy*. London: Springer; 2015. p. 283-92.
29. Özcan G, Gündüz AK, Mirzayev İ, et al. Early results of stereotactic radiosurgery in uveal melanoma and risk factors for radiation retinopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50:156-62.
30. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:152-8.
31. Klingenstein A, Fürweger C, Nentwich MM, et al. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after CyberKnife treatment. *Melanoma Res*. 2013;23:481-8.
32. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. Radiation therapy: posterior segment complications. *Dev Ophthalmol*. 2013;52:114-23.
33. Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 2000;93:184-8.
34. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye*. 2012;27:163-71.
35. Hirasawa N, Tsuji H, Ishikawa H, et al. Risk factors for neovascular glaucoma after carbon ion radiotherapy of choroidal melanoma using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:538-43.
36. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-22.
37. Tarlan B, Kiratli H. Uveal melanoma: current trends in diagnosis and management. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46:123-37.
38. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:333-8.
39. Manchegowda P, Singh AD, Shields C, et al. Uveal melanoma in Asians: a review. *Ocul Oncol Pathol*. 2021;7:159-67.
40. Hu D-N, Yu G-P, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:612-7.
41. Popovic M, Ahmed I, DiGiovanni J, et al. Radiotherapeutic and surgical management of iris melanoma: a review. *Surv Ophthalmol*. 2017;62:302-11.
42. Ortiz-Morales G, Parra-Bernal C, Dominguez-Varela I, et al. CyberKnife robotic-assisted stereotactic radiosurgery for iridociliary melanoma. *The Pan-American Journal of Ophthalmology*. 2022;4:10.
43. Willerding GD, Cordini D, Hackl C, et al. Proton beam radiotherapy of diffuse iris melanoma in 54 patients. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:812-6.
44. Konstantinidis L, Roberts D, Errington RD, et al. Whole anterior segment proton beam radiotherapy for diffuse iris melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:471-4.
45. Rundle P, Singh AD, Rennie I. Proton beam therapy for iris melanoma: a review of 15 cases. *Eye (Lond)*. 2007;21:79-82.
46. Gallegos D, Ma PC, Wright JL. Radiation oncology in Mexico: toward a unified model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:5-10.
47. Maldonado-Magos F, Lozano Ruiz FJ, Pérez-Álvarez SI, et al. Radiation oncology in Mexico: current status according to Mexico's Radiation Oncology Certification Board. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25:840-5.
48. Reynolds MM, Whitaker TJ, Parney IF, et al. Carbon fiducials for large choroidal melanoma treated with gamma knife radiosurgery. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e806-7.
49. González-Montero J, Valenzuela G, Ahumada M, et al. Management of cancer patients during COVID-19 pandemic at developing countries. *World J Clin Cases*. 2020;8:3390-404.
50. Ortiz-Morales G, Domínguez-Varela IA, Gómez-Elizondo D, et al. CyberKnife robot-assisted radiosurgery for ciliochoroidal melanoma: early results in Mexico. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:2858.
51. Rawlings A, Brandt L, Ferreres A, et al. Ethical considerations for allocation of scarce resources and alterations in surgical care during a pandemic. *Surg Endosc*. 2021;35:2217-22.
52. Kushner WG, Pollard JB, Ezeji-Okoye SC. Ethical triage and scarce resource allocation during public health emergencies: tenets and procedures. *Hosp Top*. 2007;85:16-25.
53. Domínguez-Varela IA, Ancona-Lezama DA, Dalvin LA, et al. Choroidal melanoma treatment in times of coronavirus disease 2019. *Melanoma Res*. 2021;31:194-5.