

INCIDENCIA DE METÁSTASIS Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON MELANOMA UVEAL PRIMARIO

CAROLINA M. GENTILE¹, YAMILA MÜLLER¹, LUCILA TAJTELBAUM¹, ATILIO LOMBARDI^{1,2},
J. OSCAR CROXATTO^{1,3}

¹Unidad Oncología Ocular, ²Sección Retina, ³Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Carolina Gentile, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: carolina.gentile@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 16-V-2023

Aceptado: 28-V-2024

Resumen

Introducción: El melanoma uveal primario es el tumor intraocular maligno más frecuente del adulto. Cerca del 50% de los pacientes fallecen de enfermedad metastásica, a pesar de un tratamiento local exitoso. El objetivo primario fue estimar la incidencia de metástasis y supervivencia en los pacientes con melanoma uveal primario. Como objetivo secundario se planteó determinar los predictores independientes de metástasis.

Métodos: Se realizó un estudio analítico observacional, retrospectivo mediante un diseño de cohorte ambidireccional entre 2003 y 2020 en CABA, en pacientes con melanoma uveal primario y los potenciales factores clínicos predictores de metástasis. Se determinó la densidad de incidencia de metástasis, la mortalidad, y se analizaron las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier). Se realizó un análisis uni y multivariado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: De los 143 pacientes (edad promedio 57, DS 16), la mediana del espesor fue de 6.2 mm DS 3.4, la media del diámetro tumoral fue de 12.6 mm (DS 3.8). Un 69.9% realizó tratamiento conservador con braquiterapia, un 25.9% enucleación. Un 19.6% presentaron metástasis (mediana de tiempo al evento: 26.5 meses). La mortalidad específica por melanoma fue de 17.5%. El diámetro mayor a 12 mm y la extensión fueron variables predictoras de metástasis en el modelo multivariado.

Conclusión: Si bien la mediana del tiempo al evento metástasis fue de 26.5 meses, puede presentarse muchos años después de un tratamiento local oncológicamente eficaz. Un diagnóstico precoz permitiría pesquisar tumores más pequeños y mejoraría el pronóstico.

Palabras clave: melanoma uveal, metástasis hepática, tumor coroideo, braquiterapia, melanoma ocular

Abstract

Incidence of metastasis and survival in patients with primary uveal melanoma

Introduction: Primary uveal melanoma is the most common intraocular malignancy in adults. Almost 50% of patients die from metastatic disease despite successful local treatment. The objective was to estimate the incidence of metastasis and survival in patients with primary uveal melanoma. The second objective was to determine the independent predictors of metastasis.

Methods: A retrospective, observational, analytical study was carried out using an ambidirectional cohort design in patients from Buenos Aires City between January 2003 to January 2020. Patients with uveal melanoma and potential clinical predictors of metastasis were identified. The density of incidence of metastasis and mortality were determined, and survival curves were

analyzed (Kaplan Meir) A univariate and multivariate analysis using Cox proportional hazard models was performed.

Results: 143 patients (mean age 57 SD 16) were included. The median thickness was 6.2 mm SD 3.4 mm, the mean tumor diameter was 12.6 mm (SD 3.8). 69.9% of the patients underwent conservative treatment with brachytherapy while 25.9% underwent enucleation. 19.6% presented metastasis, the median time to the event was 26.5 months. The specific mortality due to melanoma was 17.5%. Diameter greater than 12 mm and extension were predictor variables of metastasis in a multivariable model.

Conclusion: Although the median time to the event (metastasis) is 26.5 months, it could occur many years after local oncological effective treatment. An early diagnosis would allow finding smaller tumors and would improve the prognosis.

Key words: uveal melanoma, ocular tumor, liver metastasis, choroidal tumor, brachytherapy, ocular melanoma

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Si bien la incidencia del melanoma uveal coroideo es baja a nivel mundial (4 a 10 casos por millón habitantes por año), es un tumor maligno con posibilidad de producir metástasis. No se conocen en Argentina estadísticas al respecto.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- De la cohorte evaluada 19.6% presentaron metástasis siendo un 46.4% en el hígado y un 50% combinadas. En el 2.8% fueron detectadas al momento del diagnóstico.
- La mediana del tiempo a la metástasis es de 26.5 meses, aunque pueden aparecer años posteriores a pesar de un tratamiento local exitoso.
- El diámetro tumoral fue la variable pronóstica más importante para la aparición de metástasis. Es necesario un diagnóstico precoz y un seguimiento a largo plazo.

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente del adulto, re-

presentando el 85% de todos los melanomas oculares^{1,2}.

La incidencia varía entre los 4.3 y los 10.9 casos por millón de habitantes/año en función de las poblaciones estudiadas³.

La radioterapia (braquiterapia) es hoy en día el tratamiento *gold standard* para tumores pequeños y medianos, menor a 10 mm de espesor. Permite un control tumoral con conservación de globo ocular en el 90% de los casos manteniendo función útil en el 50% de los mismos^{4,5}. Actualmente la enucleación, se indica en tumores grandes, ojos ciegos sin expectativa visual o dolorosa por hipertensión ocular causada por el tumor. A pesar de la efectividad de la terapia local, ninguno de los tratamientos ha demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes. No hay todavía terapias adyuvantes efectivas que hayan demostrado disminuir el riesgo de metástasis⁶⁻⁹. Una vez diagnosticada la diseminación, la sobrevida media es inferior a 15 meses, no existiendo un tratamiento eficaz¹⁰⁻¹². Aunque solo el 1-2% de los casos presentan extensión sistémica en el momento del diagnóstico y el tratamiento, el 50% de los pacientes pueden presentar metástasis en los siguientes 15 años, aunque la mayoría se manifiesta en los primeros 5 años^{13,14}.

En Argentina no contamos con estadísticas debido a la baja prevalencia de esta enfermedad y a registros insatisfactorios y no obligatorios. Una de las estrategias más importantes para mejorar la sobrevida de los pacientes es la identificación temprana de esta afección y clasificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar metástasis. El objetivo del trabajo fue estimar la incidencia de metástasis y sobrevida en los pacientes con melanoma uveal primario en una unidad de oncología ocular en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el período comprendido entre enero 2003 a enero del 2020.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico observacional, retrospectivo mediante un diseño de cohorte ambidireccional, en pacientes pertenecientes a un sistema cerrado de salud de la ciudad de Buenos Aires que presentaron un diagnóstico de melanoma uveal primario.

La recolección de los datos se realizará en forma retrospectiva utilizando bases de datos secundarias de la Historia Clínica ambulatoria, para la identificación de la cohorte de pacientes con diagnóstico de melanoma uveal

primario y en forma prospectiva se realizó el seguimiento de los eventos esperados en esta cohorte. La población base para este estudio fueron los pacientes que consultaron a la Unidad Oncología Ocular del Hospital Italiano. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, que fueron controlados y tratados en el período comprendido desde el 01/01/2003 al 31/01/2020. Se incluyeron pacientes que pudieron ser seguidos por lo menos cada 6 meses. Se aplicó un procedimiento de muestreo no probabilístico consecutivo que abarcó el total de los pacientes elegibles. Se excluyeron los que presentaban otros tumores intraoculares, aquellos con tumores de conjuntiva o de anexos que invadieron el globo ocular, pacientes con tumores de iris únicamente y los que acudieron a nuestro centro solamente para segunda opinión y fueron vistos una sola vez. La Historia Clínica Electrónica (HCE) funciona como único repositorio de información de todo lo que le ocurre al paciente.

El diagnóstico de melanoma uveal se realizó según fondo de ojos con oftalmoscopia binocular indirecta y ecografía ocular. Además, se utilizaron retinografía color, tomografía de coherencia óptica, autofluorescencia y angiografía fluoresceínica en algunos casos. En forma retrospectiva se identificaron los pacientes con melanoma de coroides y los potenciales factores clínicos predictores de metástasis. Fueron registrados datos demográficos clínicos, características del tumor, factores relacionados con el tratamiento, factores relacionados con la evolución. Además, los pacientes fueron clasificados según la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC/UICC TNM 8th edition, October 2017)*. Se evaluó el evento metástasis y muerte por cualquier causa. El evento metástasis fue registrado en la historia clínica y certificado por el especialista de oncología a través de estudios complementarios de imágenes: ecografía, y ante hallazgo sospechoso en la tomografía computada o resonancia y estudios histopatológicos para confirmación.

Los datos sobre el estado vital de los pacientes se obtuvieron en forma prospectiva del registro de la historia clínica que dispone el sistema de salud y se contactó telefónicamente a los pacientes o a sus familiares cuando figuraban de baja del sistema, pero sin la causa de la misma para constatar el estado vital de los mismos.

Con los criterios mencionados, se conformó una cohorte de pacientes que fue seguida desde el momento del diagnóstico hasta el 31 de enero de 2020 o el fallecimiento del paciente.

Se constataron pérdidas de seguimiento cuando estuvieron presentes, considerando a las mismas cuando el paciente no concurre a la consulta por más de

12 meses o no toma contacto con el equipo de salud tratante.

Análisis estadístico

Se expresaron las variables continuas con media y desvío estándar cuando la distribución de las mismas era normal y con mediana y rango intercuartilo cuando era asimétrica. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y proporciones y se compararon utilizando el test de Chi cuadrado. Se describió la población de la cohorte. Se calcularon la incidencia acumulada y la densidad de incidencia por cada 100 personas-año (IC 95%) para el evento metástasis. Se realizó un análisis inicial de los datos y se utilizó el método de Kaplan Meier para estimar metástasis y sobrevida. Posteriormente, se empleó el Long Rank test para comparar la aparición de metástasis de acuerdo a subgrupos. Se utilizó un valor de $p < 0.05$ como criterio de significación estadística. Se realizó un análisis uni y multivariado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar los factores que predicen la aparición de metástasis durante el período de seguimiento.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico *Stata Statistical Software* (versión 13.0, Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano, con el número de protocolo 5223.

Resultados

Se identificaron 202 pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico presuntivo de Melanoma uveal primario en el período comprendido. Se excluyeron 59 pacientes por presentar al momento de la consulta: tumor intraocular compatible con metástasis coroidea u otros tumores o pseudo-tumor, pacientes con melanoma de conjuntiva o anexos que invadieron el globo ocular, pacientes con tumor de iris únicamente, paciente que sólo hayan consultado a la sección oncología una única vez para segunda opinión y no fue posible realizar un seguimiento de la patología.

La cohorte fue conformada por 143 pacientes. Ochenta y un pacientes (56.6%) fueron mujeres y 62 pacientes (43.3%) hombres. La media de edad fue de 57 (DS 16). Solo dos pacientes (1.4%) eran menores de 21 años. Considerando las características tumorales la mediana del espesor fue de 6.2 mm DS 3.4 (1.9 - 19mm). Se consideró la mediana debido a la distribución no normal de la variable. La media del diámetro tumoral fue

de 12.6 mm (DS 3.8), con un rango entre 3.9-23 mm. Considerando la clasificación TNM observamos que la mayoría de los pacientes se clasificaron dentro de los grupos T2 y T3. De acuerdo a la extensión un 12.6% se extendía también hacia cuerpo ciliar, 2.1% yuxtapapilar y 4.2% extensión extraocular. Un 69.9% (100 pacientes) realizó tratamiento conservador mientras que un 25.9% un tratamiento radical de enucleación (36 pacientes). Solo un paciente requirió exenteración, debido a la extensión más allá del globo ocular. Por otra parte, un 4.2% (6 pacientes) no realizaron ningún tratamiento: o por la presencia de metástasis al momento del diagnóstico o por la edad avanzada del paciente y negación a realizar tratamiento por parte de la familia. De la cohorte evaluada 19.6% presentaron metástasis (28 pacientes) siendo un 46.4% en el hígado y un 50% combinadas en varios órganos incluyendo el hígado.

Solo 4 pacientes (2.8%) tuvieron metástasis al momento del diagnóstico mientras que en el resto de los pacientes que presentó metástasis la mediana de tiempo al evento fue de 26.5 meses con un rango intercuartilo 25-75 de 7 meses a 48.5 meses. La mortalidad global de los pacientes de la cohorte fue de 20.3% y la mortalidad específica por melanoma fue de 17.5%. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de metástasis y la mortalidad fue de 6 meses con un rango intercuartilo entre 3 a 18 meses. En el grupo que no tuvo metástasis la recurrencia local del tumor principalmente en el grupo de tratamiento conservador del globo ocular con placa fue de 7%, mientras que en el grupo que desarrolló metástasis la recurrencia fue de 17.8%. El RR entre los dos grupos fue de 2.2 (IC 95: 0.9- 4.8) con una p no estadísticamente significativa ($p=0.08$). Las características basales de la población se manifiestan en la Tabla 1.

Metástasis y sobrevida

La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte de pacientes con melanoma fue de 34 meses, con un rango intercuartilo 25-75 de 14 a 65 meses. Se perdieron durante el seguimiento 6.3% de los pacientes (9 pacientes). Se registraron 28 pacientes con metástasis durante un tiempo de observación de 519.08 personas-año. La densidad de incidencia de metástasis fue de 0.053, es decir 5.3 pacientes cada 100 personas

por año. Al año 3.2% de la cohorte presentó el evento metástasis y a los 36 meses 15.63% de la cohorte. La mortalidad específica por melanoma fue de 17.5% y la mortalidad global fue de 20.3% (Fig. 1). Los 4 pacientes que fallecieron por otra causa fueron por enfermedades cardiovasculares 3 pacientes y el 4to paciente por enfermedad oncológica diferente al melanoma. La densidad de incidencia hallada para el evento mortalidad en todos aquellos con melanoma correspondió a 4.81 por cada 100 personas año (IC95% 3.25-7.1).

Análisis por subgrupos

Metástasis según sexo y edad mayor a 60 años: Comparando los subgrupos, no observamos diferencias significativas en relación al evento metástasis (Fig. 2).

Metástasis según tratamiento inicial, conservador con placa o radical (enucleación): La tasa de densidad de incidencia según tratamiento inicial fue de 2.78 (IC 95% 1.18 a 6.52), con una p 0.01, estadísticamente significativa. Comparando los dos subgrupos, en las curvas de sobrevida; luego de realizar el *long rank test* vemos que la diferencia es significativa con una $p = 0.0088$.

Metástasis según espesor, mayor a 6 mm o menor o igual a 6mm: La tasa de densidad de incidencia según los subgrupos fue de 3.32 (IC 95% 1.40 a 8.72), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.0028$). Comparando las curvas de sobrevida, vemos que existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos $p = 0.0017$.

Metástasis según diámetro, mayor a 12 mm o menor-igual a 12mm:

La tasa de densidad de incidencia fue de 4.16 (IC 95% 1.6 3 a 12.55), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.0007$). Comparando las curvas de sobrevida luego de realizar el *long rank test* vemos que existe diferencia significativa con una $p = 0.0012$.

Metástasis según extensión:

La tasa de densidad de fue de 2.22 (IC 95% 0.94 a 5.02), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). Comparando las curvas de sobrevida existe diferencia significativa entre grupos ($p = 0.03$) (Fig. 3A-D).

En las 3 figuras, luego de aplicar el test de *long Rank* observamos que hay diferencia significativa entre los grupos.

Tabla 1 | Características basales de la población con melanoma uveal primario (coroides) entre 2003-2020

Cohorte de pacientes con melanoma de coroides N = 143	
Edad (años), media (DS)	57.5 (15.7)
Sexo femenino, %	56.6
Sexo masculino, %	43.4
Edad ≤60 años, %	53.2
Edad > 60 años, %	46.8
Hábitat en Argentina	
Centro del país, %	72.7
Noroeste Argentino (NOA), %	9.1
Noreste Argentino (NEA), %	7.0
Sur, %	7.0
Países limítrofes, %	0.7
Otros países, %	3.5
Color de iris	
Claro (azul o verde), %	22.1
Marrón claro o miel, %	34.4
Oscuro, %	43.5
Espesor, mediana (DS)	6.2 (3.4)
Diámetro, media (DS)	12.6 (3.9)
TNM	
T1, %	22.0
T2, %	31.2
T3, %	36.9
T4, %	9.9
Extensión	
Sin extensión, %	81.1
Extensión al cuerpo ciliar, %	12.6
Extensión yuxtapapilar, %	2.1
Extensión extraocular, %	4.2
Desprendimiento de retina	
Sin desprendimiento, %	28.9
Con desprendimiento, %	71.1
Síntomas referidos por el paciente	
Sin síntomas, %	15.8
Pérdida de visión	70.9
Pérdida o disminución del campo visual	6.3
Otros síntomas (moscas volantes, fosfenos, irritación)	7.1
Tratamientos realizados	
Conservador placa de braquiterapia Iodo 125, %	69.9
Enucleación, %	25.2
Enucleación con exenteración, %	0.7
Sin tratamiento, %	4.2
Tiempo entre diagnóstico y tratamiento, mediana (rango intercuartilo 25-75) en días.	44.5 (30-60)
Tratamiento secundario, %	10.9
Motivo de retratamiento, %	
Recurrencia	8.8
Retinopatía por radiación grave	2.2
Complicaciones del tratamiento, %	
Sin complicaciones	69.1
Retinopatía	12.4
Papilopatía	2.1
Maculopatía	4.1
Glaucoma	4.1
Más de una localización de retinopatía	5.2
Complicaciones de la enucleación	3.1
Metástasis, %	19.6
Libre de metástasis, %	80.4
Localización de metástasis	
Hígado	46.4
Pulmón	3.6
Hueso	0
Combinada incluyendo hígado	50
Tiempo a la metástasis (meses), mediana (rango intercuartilo 25-75)	26.5 (7-48.5)
Mortalidad global, %	20.5
Mortalidad específica, %	17.5
Tiempo entre el dx de metástasis y mortalidad, mediana y rango intercuartilo (25-75)	6 (3-18)
Tiempo de seguimiento en meses, mediana (rango intercuartilo 25-75)	34 (14-65)

Figura 1 | Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los pacientes con melanoma que presentaron metástasis en el periodo de seguimiento 2003 - 2020 (tiempo en meses)

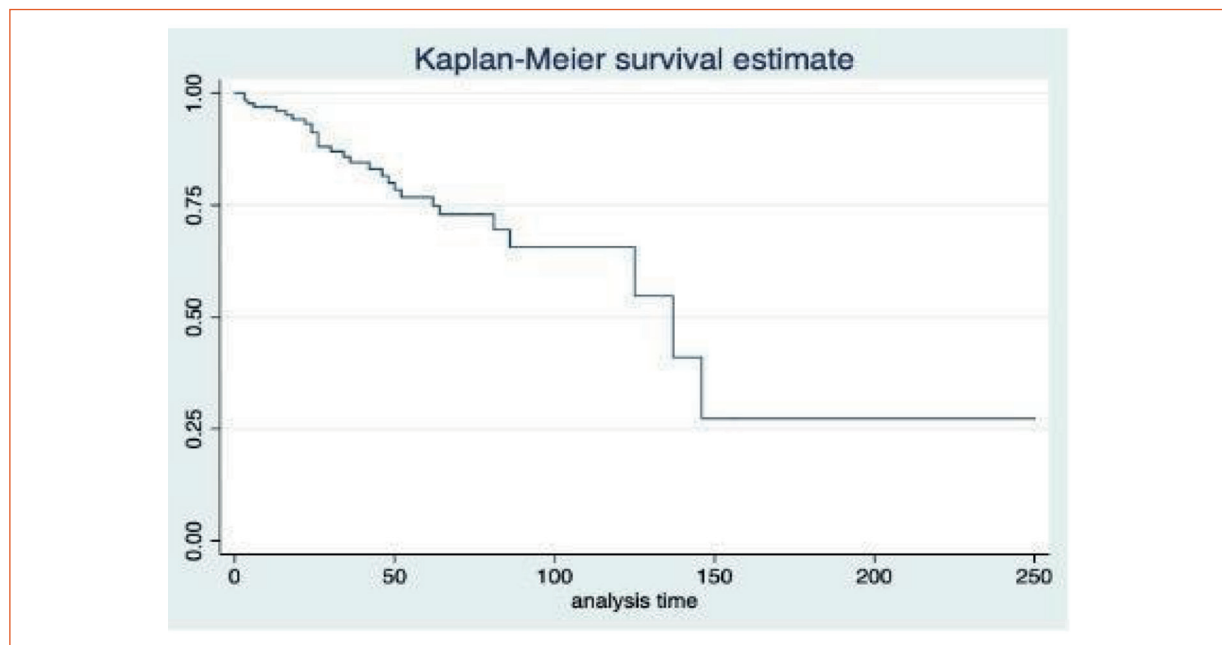
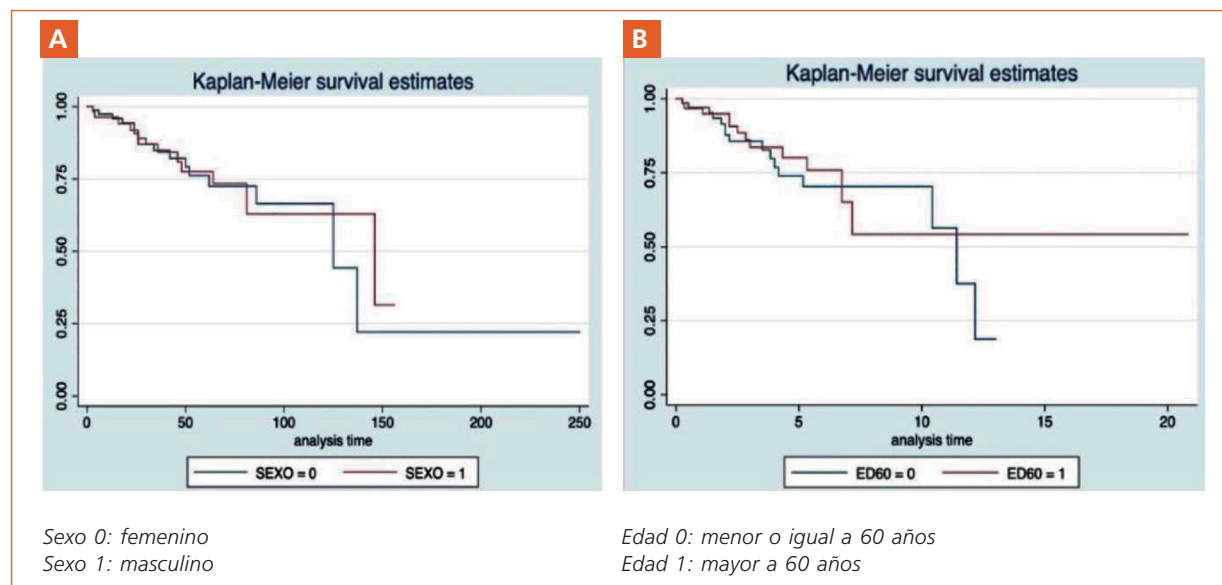


Figura 2 | A: Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los hombres y mujeres con melanoma que presentaron metástasis en el periodo 2003-2020. B: Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los pacientes menores o iguales a 60 años y mayores de 60 años, con melanoma que presentaron metástasis en el periodo 2003-2020

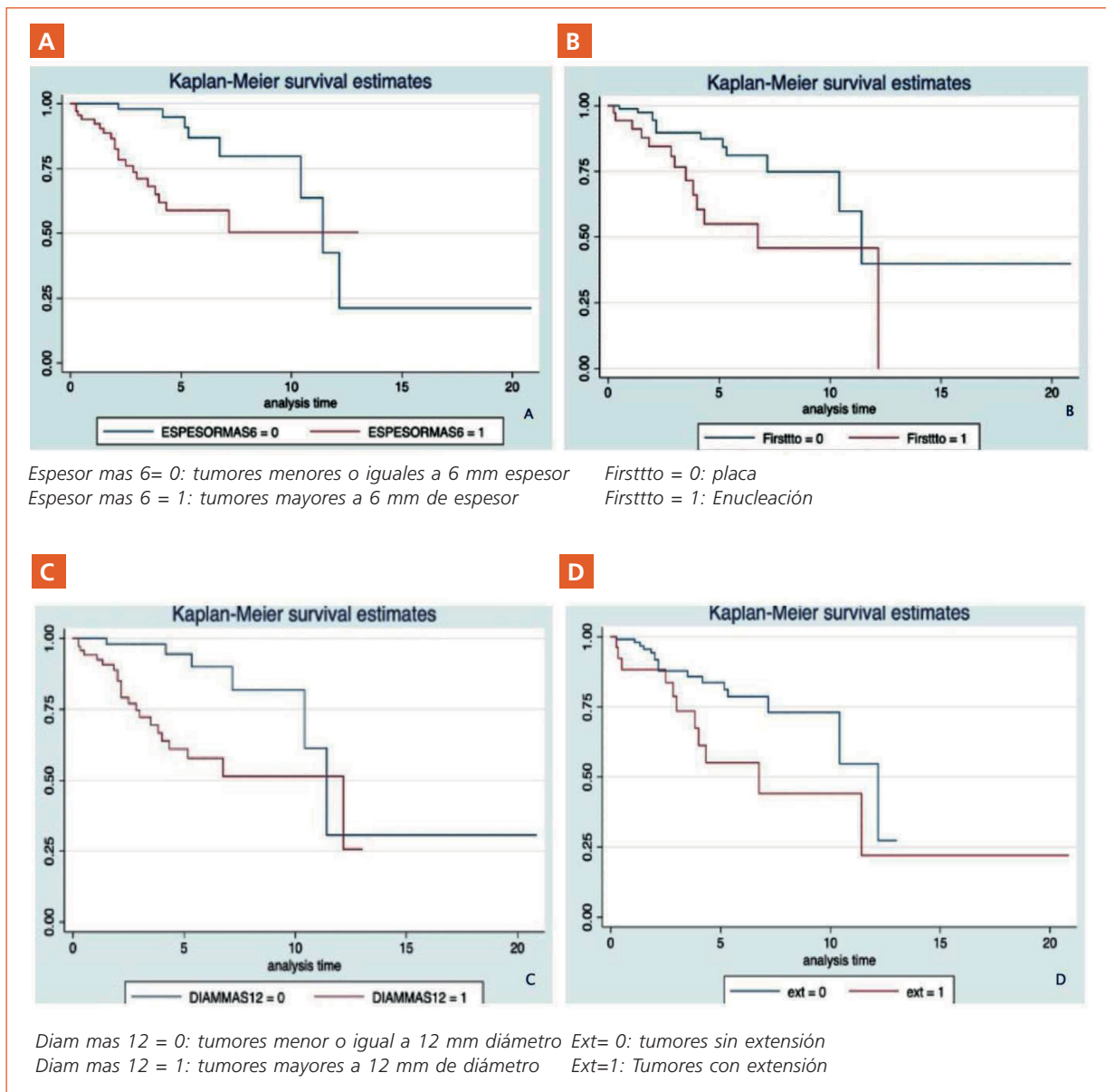


Factores predictores de metástasis

Variables asociadas a metástasis en los pacientes con melanoma de coroides. Riesgos proporcionales de Cox para cada variable independiente. Análisis univariado

Se realizó un análisis univariado, para explorar la asociación entre las variables independientes y la ocurrencia del evento. Las variables predictoras de metástasis, con significación estadística en el análisis univariado fueron: ser de

Figura 3 | A: Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los pacientes con tumores con espesor menor o igual a 6 mm en comparación con tumores con espesor mayor a 6 mm, que presentaron metástasis en el periodo 2003-2020. B: Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los pacientes tratados con tratamiento conservador (placa=0) vs. tratamiento radical con enucleación. C: Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los pacientes con tumores con diámetro menor o igual a 12 mm en comparación con tumores con diámetro mayor a 12 mm, que presentaron metástasis. D: Curva de sobrevida de Kaplan Meier representando la sobrevida acumulada de los pacientes con tumores con extensión (ext=1) en comparación con tumores sin extensión (ext=0), que presentaron metástasis en el mismo periodo 2003-2020



raza caucásica, espesor y diámetro por cada mm de aumento, también las variables espesor y diámetro al dicotomizarlas, la extensión (peripapilar, hacia anterior o extraocular), la presencia de

desprendimiento de retina y el haber realizado tratamiento radical con enucleación (Tabla 2).

Variables asociadas a metástasis en los pacientes con melanoma de coroides. Análisis multivariado

Se desarrolló de forma manual un modelo multivariado de regresión logística de Cox para evaluar el riesgo de enfermedad metastásica. En el análisis multivariado el diámetro mayor a 12 mm se destacó como variable predictora de metástasis ajustado por el resto de las variables (HZ 5.54, IC 95% 2.07-14.86, $p < 0.001$) (Tabla 3).

En el modelo multivariado, la extensión hacia anterior, extraescleral o peripapilar también se asoció a riesgo de enfermedad metastásica ajustado por el resto de las variables, con un HZ de 2.84 (IC 95% 1.30-6.21, $p < 0.009$).

El ser de sexo masculino no se asoció con aumento de riesgo de metástasis en el modelo evaluado, en el período estudiado, pero se incluyó en el modelo ya que actuó como una variable confusora entre diámetro mayor de 12 mm y la aparición de metástasis, modificando el coeficiente (HZ) de la variable diámetro mayor de 12 mm en más del 20% al incorporarla al modelo.

Discusión

En Argentina contamos con estadísticas de las neoplasias más frecuentes en la población, pero no hay datos sobre melanoma uveal corioideo y la sobrevida de los pacientes con dicha enfermedad.

En una actualización publicada por Aronow ME, de 5 años de seguimiento de incidencia, tratamiento y sobrevida de paciente con melanoma uveal en EE.UU., describió que dicha afección ha sido reportada en pacientes de todas las edades, pero solo el 1% de los casos ocurre en pacientes más jóvenes menores de 18 años. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando su máximo a la edad de los 70 años¹⁵⁻¹⁶. En nuestra población de pacientes la media de edad fue de 57.5 (DS 16). Solo dos pacientes (1.4%) eran menores de 21 años.

Ya es de total conocimiento que ciertas características y subtipos de melanoma uveal infie-

Tabla 2 | Variables asociadas a metástasis en los pacientes con melanoma uveal corioideo. Análisis univariado

Variable predictora	HZ (<i>hazard ratio</i>)	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Edad	1	0.98-1.03	0.46
Edad > 60 años	0.90	0.42-1.93	0.79
Sexo masculino	0.94	0.44-2.03	0.88
Iris claro	1.32	0.59-2.93	0.49
Hábitat en centro del país	0.78	0.35-1.74	0.55
Espesor	1.16	1.07-1.25	<0.00
Espesor \geq 6 mm	3.49	1.51 - 8	<0.003
Diámetro	1.29	1.17-1.42	<0.00
Diámetro \geq de 12 mm	3.99	1.61-9.88	0.003
Extensión	2.24	1.04-4.82	0.04
Desprendimiento de retina	4.18	0.98-17.7	0.05
Localización tumoral	1.66	0.70-3.94	0.24
Síntomas visuales positivos	3.07	0.71-13.26	0.13
Tratamiento local radical (enucleación)	2.73	1.26-5.90	0.011
Tiempo entre dx y tratamiento	0.99	0.99-1.003	0.87
Recurrencia	1.86	0.69 - 4.96	0.21

Tabla 2 | Modelo multivariado: Variables asociadas a metástasis en los pacientes con melanoma uveal corioideo

Variable predictora	HZ (<i>hazard ratio</i>)	Intervalo de Confianza 95%	Valor de p
Diámetro \geq 12mm	5.54	2.07-14.86	0.001
Extensión	2.84	1.30-6.21	0.009
Sexo	0.61	0.27-1.34	0.22

ren un comportamiento más agresivo y un mayor riesgo de aparición de metástasis, siendo un importante indicador de pronóstico. En nuestra población observamos una diferencia significativa en las curvas de sobrevida de espesor y diámetro; es decir los pacientes con tumores con espesor mayor a 6 y diámetro mayor a 12 mm presentaron un peor pronóstico que los que tuvieron tumores menores.

Xu y col. publicaron un análisis epidemiológico de incidencia y sobrevida en la población norteamericana. Evidenciaron a 5 años de seguimiento una sobrevida global y específica por melanoma de 61.8% y 66.5%. Las variables con peor pronóstico fueron la edad avanzada, etnia europea, estadio AJCC más avanzado, enfermedad metastásica y pacientes tratados quirúrgicamente con enucleación¹⁷⁻¹⁸. En nuestra cohorte de pacientes, aquellos con aumento de espesor y diámetro, con extensión tumoral y que realizaron enucleación presentaron un peor pronóstico, evidenciándose en las curvas de sobrevida. Estas variables están relacionadas con el mayor tamaño del tumor y estadio avanzado en la clasificación AJCC y, por lo tanto, como en los tumores grandes el tratamiento es la enucleación, la misma fue significativa en las curvas de sobrevida¹⁹⁻²⁰. Es así que, en el modelo multivariado, se observó que el diámetro fue la variable más importante y con significancia estadística ajustándola por el resto de las variables del modelo.

Se puede decir que los factores clínicos pronósticos publicados en la literatura son la edad, el género masculino en algunos reportes, la altura y diámetro de la lesión, el compromiso del cuerpo ciliar y el crecimiento extraocular.

En nuestra población si bien hemos observado una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con metástasis y el grupo sin metástasis en cuanto a las características tumorales de espesor, diámetro, extensión hacia anterior o extraocular, cuando evaluamos el riesgo en un modelo multivariado observamos que el diámetro mayor a 12 mm en primera instancia y la extensión tumoral son las características tumorales con mayor relevancia estadística independientemente del resto de las variables.

En un estudio en Leiden, con una serie de 631 pacientes, no encontraron diferencia entre sexo, pero sí en edad, los pacientes menores de

60 años evidenciaron un mejor pronóstico y sobrevida que los mayores de 60 años²⁰⁻²¹. En nuestra población, no hubo diferencias significativas en relación a la edad en las curvas de sobrevida. Sería necesario analizar una población de pacientes con un n mayor con para la obtención de datos más robustos.

Otra de las características que afectan el pronóstico y la sobrevida son las recurrencias locales en pacientes con melanoma tratados con braquiterapia. Se compartieron datos multicéntricos internacionales para evaluar el efecto de la recurrencia local y la incidencia de metástasis. La recurrencia local del tumor se asoció a un aumento del riesgo de enfermedad metastásica²²⁻²³. En nuestra cohorte, la diferencia en la incidencia de metástasis en los pacientes que recurrieron no fue estadísticamente significativa ($p=0.08$) pero quizás es necesario considerar mayor n de pacientes y un mayor tiempo en el seguimiento para evaluar en nuestra población la relación de riesgo entre recurrencia y metástasis.

Como hemos visto en la cohorte de pacientes que es semejante al resto de la literatura, el sitio de metástasis más frecuente es el hígado, que puede comprometerse en forma aislada o asociado con otros órganos.

En nuestra población estudiada, la mediana de sobrevida una vez obtenido el diagnóstico de metástasis fue de 6 meses (rango intercuartilo 25-75 de 3 a 18 meses).

También debemos considerar que el seguimiento de estos pacientes debe ser de por vida. Aquellos pueden desarrollar metástasis incluso varios años después del diagnóstico. Kujala, Kivela y col., evaluaron la mortalidad relacionada por melanoma incluso a 25 años de seguimiento y establecieron que la misma fue del 31% a 5 años, 45% a 15 años y 49% a 25 años²⁴⁻²⁵. En nuestra población si bien la mediana de tiempo de aparición de metástasis fue 26.5 meses, el rango intercuartilo 25 - 75 fue de 7 meses a 48.5 meses. Pero hubo algún paciente que incluso desarrolló el evento luego de 10 años desde el inicio del diagnóstico. Es decir que los primeros años de seguimiento son claves para observar la respuesta al tratamiento y el eventual compromiso sistémico, si bien las mismas pueden aparecer incluso varios años después²⁶. Sería interesante tener un mayor número de pacientes para poder

analizar con más fuerza los resultados obtenidos y en un futuro analizar los factores predictores de metástasis en un modelo multivariado.

Agradecimientos: A Pablo Pérez Meza, Sergio Specterman, José María Lastiri, María Guadalupe Pallotta (Oncología Clínica), Paola

de la Iglesia Niveyro (Anatomía Patológica), María Fernanda Dovasio (Diagnóstico por Imágenes). Médicos del Hospital Italiano que contribuyeron y/o contribuyen con el cuidado de los pacientes y con el trabajo interdisciplinario.

Conflicto de Intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973- 1997. *Ophthalmology* 2003; 110: 956-61.
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and no cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664-78.
3. Reis L, Eisner MP, Kosary CI et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003. En: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/base; consultado junio 2023.
4. Quality of life assessment in the collaborative ocular melanoma study: design and methods. COMS-QOLS Report No. 1. COMS Quality of Life Study Group. *Ophthalmic Epidemiology* 1999; 6: 5-17.
5. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol* 2017; 6: 186-96.
6. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63: 93-102.
7. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: current status. *Ocul Oncol Pathol* 2014; 1: 54-62.
8. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 119-27.
9. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32. En https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9074; consultado diciembre 2023.
10. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 605-13.
11. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8076-80.
12. 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.
13. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1639-43.
14. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 420-5.
15. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal melanoma: 5-year update on incidence, treatment, and survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol* 2018; 4: 145-51.
16. Fry MV, Augsburger JJ, Hall J, Corrêa ZM. Posterior uveal melanoma in adolescents and children: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2205-12.
17. Xu Y, Lou L, Wang Y, et al. Epidemiological study of uveal melanoma from US surveillance, epidemiology, and end results program (2010-2015) *J Ophthalmol* 2020; 19: 3614039.
18. Mahendraraj K, Lau GS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the surveillance, epidemiology, and end results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 2113-9.
19. Stålhammar G, See TR, Fili M, Seregard S. No gender differences in long-term survival after brachytherapy of 1,541 patients with uveal melanoma. *Ocul Oncol Pathol* 2019; 5: 432-9.

20. Kivela T, Simpson R, Grossniklaus H, et al. Uveal Melanoma. En *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight editions. Springer 2017: 805-17.
21. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008; 115: 1778-85.
22. Kowal J, Markiewicz A, Dębicka-Kumela M, et al. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2016; 123: 86-91.
23. Kowal J, Markiewicz A, Debicka-Kumela M, et al. Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with I (125) brachytherapy - a single institution study. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11: 554-62.
24. Kujala E; Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4651-9.
25. Dogrusöz M, Bfrouwer N, Geus S, et al Prognostic factors five years after enucleation for uveal melanoma. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 2020; 61: 31.
26. Radivoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Uveal melanoma: long-term survival. *PLoS One* 2021; 16: e0250939.