

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN MELANOMA UVEAL SEGÚN TRATAMIENTO PRIMARIO



**Universidad de Valladolid**  
**Facultad de Medicina**



**Hospital Clínico**  
**Universitario de Valladolid**

**AUTOR:** Rocío Bermúdez Aguayo

**TUTORES:** Rafael López Castro, Patricia Diezhandino  
García

**SERVICIO:** Servicio de Oncología del Hospital Clínico  
Universitario de Valladolid



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
1.1. Justificación .....	3
1.2. Etiopatogenia .....	3
1.3. Clínica .....	4
1.4. Diagnóstico .....	4
1.5. Estadificación .....	7
1.6. Factores pronósticos.....	7
1.7. Tratamiento .....	8
1.8. Seguimiento y recaídas .....	10
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
3.1. Población de estudio .....	11
3.2. Variables a analizar .....	11
3.3. Análisis estadístico .....	11
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>6. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>19</b>
<b>ANEXO I .....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO II .....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXO III .....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXO IV .....</b>	<b>26</b>
<b>ANEXO V .....</b>	<b>28</b>



## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características del paciente y del tumor para poder establecer recomendaciones sobre la elección de braquiterapia o enucleación para cada caso, en caso de hallarse diferencias significativas.

**Material y métodos:** Análisis de 696 pacientes con melanoma uveal tratados en la Unidad de tumores intraoculares del adulto (UTIx) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), de los cuales 477 recibieron braquiterapia y 219 enucleación.

**Resultados:** Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de pacientes que recibieron braquiterapia frente a los que fueron tratados con enucleación, con una tasa de supervivencia global de 98%, 91% y 83% y una tasa de supervivencia específica de 99%, 95% y 91% al año, 5 y 10 años respectivamente en el primer grupo (braquiterapia); y una tasa de supervivencia global de 89%, 57% y 49% y de supervivencia por melanoma de 92%, 66% y 60% en el otro grupo (enucleación). Se encontró también un porcentaje de recidivas significativamente mayor en el grupo de braquiterapia (8,5% vs 0,6% en enucleados). También se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento sobre el fallecimiento de los pacientes al estudiar variables como el sexo, tamaño, localización y extensión, con mejores resultados en el grupo de braquiterapia.

**Conclusiones:** Se ha evidenciado una mejor supervivencia en pacientes tratados con braquiterapia, aunque en este grupo se han descrito más recidivas. Características como el sexo masculino, tamaños grandes, mayor estadio T, localización en el cuerpo ciliar o la extensión extraocular se comportan como factores de peor pronóstico, sobre todo en el grupo de enucleación.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. JUSTIFICACIÓN

El melanoma uveal es el tumor primario ocular más frecuente en el adulto. Es un cáncer raro con una incidencia en Europa de 2-8 casos por millón de habitantes y año [1]. Se considera una neoplasia sistémica dado que la mitad de los pacientes presentará metástasis a lo largo de la enfermedad, lo que le convierte en un tumor agresivo con una mortalidad alrededor de 50% a los 10-15 años del diagnóstico [2].

Existen diferentes tratamientos disponibles para el melanoma uveal aunque desde hace más de cuatro décadas ninguno ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes, por lo que no existe una guía terapéutica específica para cada estadio, sobre todo en el caso de tumores pequeños. Entre las técnicas más conservadoras se encuentra la observación, la terapia con láser, la radioterapia, o la crioterapia que tratan de respetar el globo ocular; frente a la enucleación que es el procedimiento terapéutico más radical.

Este estudio trata de analizar los resultados obtenidos de pacientes con melanoma uveal tratados con braquiterapia ocular o enucleación en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, para estudiar las diferencias entre estas terapias en función de las características tumorales y del propio paciente, y así poder definir el mejor tratamiento en cada caso.

## 1.2. ETIOPATOGENIA

El melanoma uveal se origina a partir de células que producen melanina que se encuentran principalmente en la capa media de la pared del ojo, llamada úvea o tracto uveal. Esta está conformada por el iris (parte frontal con color del ojo), el cuerpo ciliar (anillo de fibras musculares que secreta humor acuoso) y la capa coroidea (vasos sanguíneos). La mayoría de los melanomas comienzan en la coroides, y al igual que los del cuerpo ciliar, tienden a ser de mayor tamaño y con mayor capacidad de diseminación que el originado en el iris [3].

Mayoritariamente es un cáncer no hereditario, lo que supone que existan otros factores de riesgo implicados. El más característico es la susceptibilidad de las personas con piel clara (raza blanca), cabello rubio, color de ojos claro e incapacidad para broncearse, lo que puede relacionarse con la menor cantidad de melanina presente en el epitelio pigmentario uveal cuya función es la protección contra la luz ultravioleta. Sin embargo, a diferencia de los melanomas cutáneos, no se ha podido establecer una relación causal con la exposición solar. La edad también supone un factor de riesgo, aumentando proporcionalmente, de manera que este tipo

de tumores aparecen en personas mayores de 60 años fundamentalmente. También hay evidencia de transformación maligna de nevus coroideos preexistentes (1 de cada 8.500) [4].

Por otro lado, se ha demostrado la asociación de factores genéticos con el desarrollo de melanoma uveal, como es la presencia de melanocitosis oculodérmica (anomalía pigmentaria congénita) o nevus cutáneos displásicos [2]; y se han identificado mutaciones relacionadas como la monosomía del cromosoma 3, ganancia 8q, ganancia o pérdida de 6q, pérdida de 1p, proteína BAP1 o proteína del retinoblastoma (vía RAF/MEK/ERK).

### 1.3. CLÍNICA

En la mayoría de los casos, el melanoma en fases iniciales en las que está alejado de la mácula, no ocasiona síntomas y suele ser un hallazgo casual en una exploración de fondo de ojo. Las manifestaciones clínicas van a depender de la localización, el tamaño, la forma y la pigmentación del tumor. Los principales síntomas están relacionados con disminución de la agudeza visual o del campo visual que aparecen cuando el tumor alcanza la mácula o la papila, por ejemplo visión borrosa, miodesopsias o fopsias, aparición de una mancha oscura. Incluso si el tumor es de gran tamaño, pueden causar dolor por inflamación o glaucoma agudo [2].

El tumor suele presentar forma discoide al estar limitado por la membrana de Bruch, pero cuando esta se rompe y lo atraviesa, puede presentar apariencia de hongo (imagen patognomónica) y crecer hacia el espacio subretiniano [5].

La presencia de metástasis al diagnóstico es del 4% pero el 50% metastatizarán en los 5 años siguientes, principalmente al hígado, aunque también se han descrito lesiones en pulmón, huesos, piel, cerebro o riñón a través de la vía hematológica, a diferencia del melanoma cutáneo (vía linfática) [6]. Esta diseminación influye significativamente en el pronóstico de la enfermedad, pues constituye la principal causa de defunción.

### 1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de melanoma uveal suele ser clínico-radiológico. Para ello, es fundamental realizar una buena anamnesis dirigida recogiendo antecedentes personales y familiares, y una exploración física completa. Se pueden añadir pruebas complementarias no invasivas para apoyar el diagnóstico, pero no es necesario conocer las características citológicas ni histológicas del tumor, por lo que no se realiza la biopsia de rutina, ya que es un procedimiento más agresivo.

El componente fundamental es el examen ocular con dilatación de la pupila mediante **funduscopya o biomicroscopía con lámpara de hendidura**, con las que se evalúa el interior

del ojo y la presencia de signos sospechosos de malignidad como son: una superficie de pigmento naranja, drusas, hemorragias, exudados duros, ruptura de la membrana de Bruch, fibrosis subretiniana o dispersión de pigmento en la cámara vítrea [2].



*Imagen 1: Pequeños tumores coroideos pigmentados con pigmento anaranjado y líquido subretiniano característicos de los melanomas malignos coroideos [7].*

Se puede realizar una **ecografía ocular**, que es el método más útil y utilizado sobre todo en tumores grandes, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, en la que el melanoma se presenta como una masa hiperecogénica con forma de cúpula u hongo, con excavación coroidea y sombra acústica posterior. Otra prueba que aporta datos similares es la **biomicroscopía ultrasónica** que permite ver masas del iris o cuerpo ciliar. En ambas se puede detectar la extensión extraocular como áreas de hiporreflectividad [5].

También se puede analizar la circulación a través de la **angiografía con fluoresceína o con verde indocianina**, que permite visualizar tumores con circulación intrínseca que presentan un patrón de doble circulación o fuga de la vasculatura tumoral. Esta prueba se utiliza también para evaluar la existencia de retinopatía o maculopatía tras la radioterapia en estos tumores [5].

La **tomografía de coherencia óptica (OCT)** permite visualizar la retina, su epitelio pigmentario y la coroides, y así detectar la presencia de líquido subretiniano [5].

Aunque la **RMN** y el **TAC** han sido sustituidos por la ecografía, pueden utilizarse como método diagnóstico en los que el melanoma aparece como una masa hiperdensa que realzan moderadamente con contraste e hiperintensos en T1 e hipointensos en T2 [5]. Estas técnicas tienen mayor valor para determinar la existencia de enfermedad metastásica, junto con el **PET** y la **radiografía**.

La **biopsia** se reserva para cuando se precise caracterizar el tumor histológicamente y citogenéticamente, que es útil para precisar el pronóstico. Se puede realizar con aguja fina (transescleral, transvítrea o transcameraral), por vitrectomía o por incisión o escisión

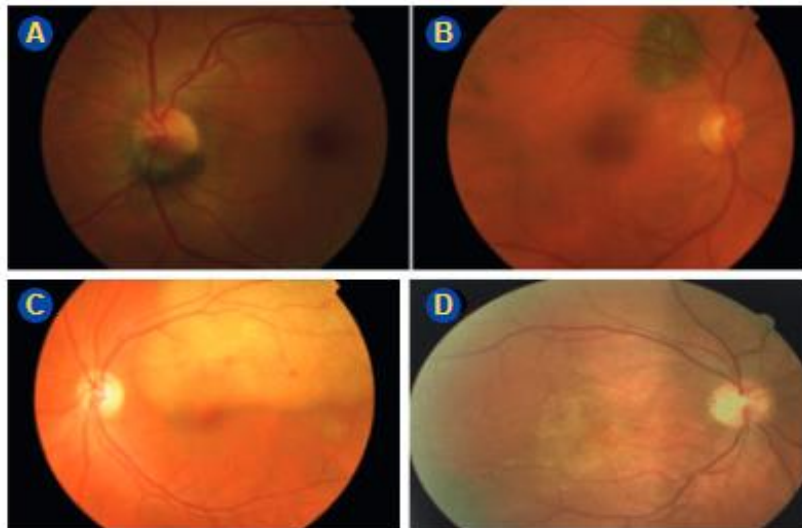
(endoresección o resección transescleral) para evaluar los tumores intraoculares del segmento posterior [5].

Todas estas pruebas complementarias tienen un papel fundamental en el diagnóstico diferencial con otras lesiones uveales:

- **Nevus coroideos:** son de pequeño tamaño pero suelen ser planos con drusas en su superficie y con atrofia. Se debe realizar un control estrecho de estas lesiones para vigilar la presencia de signos de malignización que son: espesor del tumor >2mm, líquido subretiniano, síntomas visuales, pigmento naranja, margen cerca del disco, cavidad ecográfica y ausencia de halo o drusas (Anexo 1).
- **Hemangioma coroideo:** en la ecografía se ve como una masa de alta reflectividad y en la angiografía con fluoresceína o verde de indocianina aparece fluorescencia temprana y fenómeno de *wash out*.
- **Hemorragia subretiniana:** procesos hemorrágicos como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o macroaneurismas pueden parecerse a un melanoma a diferencia de que éstos tienden a la reabsorción.
- **Quistes coroideos:** se diferencian bien a través de biomicroscopía ultrasónica.
- **Metástasis coroideas:** suelen ser múltiples, amelanocíticas y suelen presentarse en el polo posterior.
- **Melanocitoma:** lesión más pigmentada, con límites más nítidos que suele ocultar la vascularización retiniana.
- **Tumores del epitelio pigmentario de la retina:** los adenomas, adenocarcinomas o las hipertrofias congénitas del EPR presentan límites más definidos, mayor pigmentación y características ecográficas diferentes al melanoma [2].

Patología	Forma	Reflectividad	Atenuación	Vascularización	Características
<b>Melanoma coroideo</b>	Champiñón Cupulifome	Media-baja	Alta	Alta	Estructura interna regular Sombra acústica Excavación coroidea
<b>Nevus coroideo</b>	Plano Cupulifome	Media-alta	Alta	No	Altura menor de 2mm
<b>Hemangioma coroideo</b>	Cupulifome	Alta	No	No	Estructura interna regular
<b>Metástasis coroideas</b>	Placoide Irregular Múltiple	Media-alta	Baja	No	Lesiones múltiples
<b>DMAE exudativa</b>	Cupulifome Irregular	Alta	No	No	Estructura interna irregular

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de lesiones coroideas [8].



*Imagen 2: A: Melanocitoma. B: Nevus coroideo. C: Metástasis coroidea. D: Hemangioma de coroides [9].*

## 1.5. ESTADIFICACIÓN

Para la clasificación del melanoma uveal se utiliza el TNM y la COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*). Esta última clasifica el tumor en función de su tamaño (diámetro y grosor):

- Pequeño:  $\leq 3\text{mm}$  de altura y  $< 10\text{mm}$  de diámetro.
- Mediano: 3-8mm de altura y  $\leq 15\text{mm}$  de diámetro.
- Grande:  $> 8\text{mm}$  de altura y  $> 15$  de diámetro.

El Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) distingue entre el melanoma anterior (iris) del posterior (coroides y cuerpo ciliar). Clasifica el melanoma uveal en función de su tamaño (T, 1-4), afectación ganglionar (N, 0-1) y diseminación a distancia (M, 0-1) (*Anexo 2 [10]*).

## 1.6. FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores de riesgo podrían utilizarse para distinguir cada tumor y elegir un tratamiento más específico individualizando cada paciente. Para ello, se especifican las **características clínicas del** tumor y se puede realizar una biopsia para describir la histología y citogenética celular.

El principal factor determinante del pronóstico es el tamaño tumoral, específicamente el grosor y el diámetro basal, que se asocia con mayor tasa de metástasis y muerte. También influye el origen del tumor, siendo más agresivos los del cuerpo ciliar que los del iris o la coroides. Un rápido crecimiento tumoral y la extensión extraocular son sugestivos de malignidad e implican un empeoramiento de la supervivencia, así como una regresión rápida del tumor (10% cada mes tras el tratamiento) [2].



Varios estudios han demostrado la influencia de la edad en el desarrollo del melanoma uveal, teniendo peor pronóstico los pacientes más añosos, al igual que la situación clínica basal del paciente.

Las **características histopatológicas** de estos tumores permiten predecir su respuesta al tratamiento y su pronóstico. Existe más riesgo de metástasis cuando el tumor presenta mayor proporción de células epiteloides, una alta actividad mitótica, alta densidad microvascular, infiltración de linfocitos (CD8 principalmente) [11] y de macrófagos, y una mayor expresión del receptor IGF-1 y antígenos HLA de clase I y II [4].

Existen varias **alteraciones citogenéticas** asociadas a un peor pronóstico del melanoma uveal. Destaca principalmente la monosomía del cromosoma 3 que además puede llevar asociada una ganancia del cromosoma 8q con mayor índice de diseminación. Y la ganancia del cromosoma 6p es un indicador de buen pronóstico mientras que la pérdida se ha asociado a mal pronóstico. Otro de los factores predictivos más recientes es el perfil de expresión génica (GEP) que divide en dos clases, estando la clase 1 asociada con la disomía 3 y ganancia del cromosoma 6p y por tanto, con mejor pronóstico; y la clase 2 incluye la monosomía 3 con mayor tasa de mortalidad y metástasis [4].

Todos estos datos van a permitir establecer un pronóstico y permitirá llevar control y seguimiento más exhaustivo de los pacientes con más riesgos, y optar por un tratamiento más agresivo.

## 1.7. TRATAMIENTO

Existen diferentes opciones de tratamiento del melanoma uveal que pueden dividirse en técnicas más conservadoras cuyo objetivo principal es conservar la visión, frente a la enucleación del globo ocular que es la más radical. La elección del tratamiento está determinada principalmente por el tamaño, las características iniciales del tumor y su patrón de crecimiento; de manera que las técnicas más agresivas se reservan para tumores grandes y de rápido crecimiento o con diseminación extraocular [2].

- **Observación:** se reserva para lesiones de pequeño tamaño o aquellas que no presenten características típicas de melanoma o pacientes que no pueden someterse a una cirugía o a una terapia sistémica. El objetivo es preservar la visión y se realizan revisiones periódicos fundamentalmente con ecografía para controlar signos de malignización (crecimiento rápido, líquido subretiniano). La principal ventaja es la ausencia de daño iatrogénico.
- **Radioterapia:** existe diferentes técnicas, de eficacia similar, aunque no se dispone de todas ellas debido al elevado coste de las máquinas. Trata de aplicar la máxima

radiación posible en el tumor, evitando dañar el tejido sano de alrededor, aunque cursa con efectos secundarios: cataratas, retinopatía y neuropatía por radiación. Se puede distinguir entre:

- Radioterapia externa: puede ser a través de un haz externo con partículas cargadas (protones o iones de helio) o mediante gammaknife (radioterapia estereotáctica) con rayos gamma de mucha precisión que se aplican en una sola sesión.
- Radioterapia interna: la técnica más utilizada en la actualidad es la braquiterapia epiescleral que consiste en una placa con semillas radiactivas ( $^{125}\text{I}$ ,  $\text{Ru}^{106}$ ) en contacto con la superficie del tumor que emiten radiación para dañar las células cancerosas (la placa protege el tejido sano) durante 4 o 5 días.
- **Terapia fotodinámica:** utiliza un radiosensibilizador (Verteporfina frecuentemente) inyectado vía intravenosa que se acumula en el tejido tumoral, de manera que al activarse con una luz de determinada longitud de onda, destruye el tumor y sus vasos sanguíneos y provoca una reacción inflamatoria local. Se utiliza principalmente en tumores coroideos pequeños, especialmente en casos sin pigmentación.
- **Fotocoagulación con láser directo:** actualmente se usa en tumores pequeños (<3mm de espesor) y a distancia de la mácula y nervio óptico, con el objetivo de destruir los vasos sanguíneos que alimentan al tumor. Está en desuso porque asocia un mayor riesgo de recurrencia y de extensión del tumor, además de un mayor número de complicaciones (neovascularización coroidea, edema macular, tracciones y desprendimiento de retina, hemorragia vítrea) [12]. Aunque sí se suele utilizar en adyuvancia de la radioterapia.
- **Termoterapia transpupilar:** consiste en un láser de diodo que lesiona las células cancerosas con hipertermia. Tiene mejores resultados que la fotocoagulación aunque sigue habiendo una tasa elevada de diseminación y complicaciones.
- **Cirugía:** en los últimos años ha sido reemplazada por técnicas más conservadoras que permiten atacar las células cancerosas pero respetar el tejido sano y conservar la vista. Puede realizarse la extirpación del tumor con algo de tejido sano circundante en los casos de tumores pequeños mediante resección transescleral (a través de la esclera) o endoresección (a través de la retina mediante vitrectomía), pero son técnicas complejas que además no han demostrado una disminución en el riesgo de recidiva o diseminación. O se puede hacer una extirpación total del globo ocular (enucleación) principalmente en tumores grandes o con extensión extraescleral, ojos ciegos o con dolor.

No existe un tratamiento eficaz para la enfermedad metastásica o la recidivante, por lo que en estos pacientes se sugiere la cirugía agresiva o la participación en **ensayos clínicos**. Por esto, es importante descartar metástasis en el estudio inicial porque permite centrar el tratamiento en el tumor primario.

Cabe destacar que actualmente se están llevando a cabo varios estudios sobre las mutaciones relacionadas con el melanoma uveal y así poder realizar una **terapia dirigida**.

En resumen, técnicas para tumores pequeños y planos: termoterapia, fotocoagulación, terapia fotodinámica, observación y algunas técnicas de radioterapia o combinaciones de todas ellas. Para tumores más grandes y con extensión extraocular se recomienda la cirugía (enucleación fundamentalmente) y la radioterapia (braquiterapia principalmente). Muchos de los procedimientos conservadores presentan en monoterapia altas tasas de recurrencia y mal control tumoral, pero se usan en neoadyuvancia o adyuvancia de la radioterapia o la enucleación con mejores resultados.

### 1.8. SEGUIMIENTO Y RECAÍDAS

El seguimiento de pacientes con melanoma uveal está enfocado en la detección temprana de recaídas, ya sean locales o a distancia, que representan la principal causa de muerte de estos.

El melanoma uveal tiende a extenderse vía hematógena al hígado principalmente, aunque también al pulmón, huesos, riñón y cerebro. Por ello, la mayoría de las pruebas de vigilancia están orientadas a la detección de metástasis hepáticas con técnicas de imagen o de función hepática (Anexo 3) [13].

Aún no existe consenso sobre el seguimiento recomendado en estos casos, ya que no se ha demostrado la eficacia de que la detección precoz de metástasis mejore la supervivencia. Sin embargo, gracias a la introducción de nuevas técnicas diagnósticas que permiten la clasificación de los tumores en función de su riesgo de recaída, se están empezando a realizar estudios que describen beneficio de un seguimiento específico de recaídas en pacientes con tumores de alto riesgo [14].

## 2. OBJETIVOS

- Estudiar la supervivencia del melanoma uveal en cada grupo de tratamiento.
- Comparar las características que pueden determinar el pronóstico de los pacientes con melanoma uveal tratados con enucleación y con braquiterapia, para proponer un tratamiento u otro en cada caso.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, por lo que el investigador no interviene sobre los participantes, sino que solo observa las relaciones entre las variables a estudio y los resultados durante un periodo de tiempo amplio. Además, es retrospectivo, es decir, que los pacientes ya han sido diagnosticados de melanoma uveal y se analizan las variables recogidas anteriormente para observar si existe alguna asociación entre factores de riesgo y resultados. Hay que tener en cuenta que este tipo de estudios tienen mayor tasa de sesgos y no pueden demostrar la temporalidad de las asociaciones.

### 3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los sujetos del estudio son pacientes diagnosticados de melanoma uveal cuyos datos están recogidos en la base de datos de la unidad de tumores intraoculares del adulto (UTIx) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), que hayan sido tratados con braquiterapia episcleral o enucleación desde 1998 hasta 2023, excluyendo los que presentaban enfermedad diseminada al diagnóstico.

Se seleccionaron 696 pacientes y se establecieron dos grupos en función del tratamiento recibido: 477 fueron tratados con braquiterapia y 219 con enucleación.

### 3.2. VARIABLES A ANALIZAR

Se analizaron diferentes variables independientes (Anexo 4) referentes a datos del paciente y clasificación del melanoma para ver si existe asociación con la recidiva y con la defunción (variables dependientes), tanto dentro de cada grupo de tratamiento como en la comparación entre los dos.

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se han descrito usando frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar diferencias entre los grupos de tratamiento en variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado.

Los análisis de supervivencia se han analizado mediante el método de Kaplan-Meier, mostrando la media o mediana y su intervalo de confianza del 95% asociado. Las comparaciones del tiempo de supervivencia entre los grupos de tratamiento se han realizado mediante la prueba log-rank.

Se utilizarán pruebas bilaterales y se considerará significación estadística si  $p \leq 0,05$ .

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado con el soporte del paquete estadístico SPSS.

## 4. RESULTADOS

Un total de 696 pacientes fueron seleccionados para realizar este estudio. Fueron agrupados en dos grupos en función del tratamiento recibido: 477 (68,5%) fueron tratados con braquiterapia y 219 (31,5%) con enucleación.

Se estudió la relación entre el fallecimiento y el tratamiento recibido, evidenciándose un mayor riesgo de fallecer por cualquier causa en pacientes tratados con enucleación (37%) frente a los tratados con braquiterapia (12,8%), así como en la defunción específica por melanoma que también predomina en enucleados (26,5% vs 6,9%).

Se han analizado diferentes variables en función de los dos grupos de tratamiento (braquiterapia vs enucleación) teniendo en cuenta si el paciente **había fallecido por melanoma (variable dependiente)**, que se resumen en el Anexo 4.

En cuanto a las características de los fallecidos por melanoma, hay un 33,3% de hombres y 66,7% de mujeres en los tratados con braquiterapia, y un 70,7% de hombres y 29,3% de mujeres en el grupo de enucleación. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ) en el sexo de los fallecidos por melanoma, con un mayor porcentaje de hombres en el grupo de enucleados y de mujeres en la braquiterapia.

En función del tamaño del tumor, se observó que en el grupo de enucleados lo más frecuente fueron tumores grandes (75,9%) y medianos (24,1%), sin observarse pacientes con tumores pequeños. En cambio, en el grupo de braquiterapia, lo más frecuente fue observar tumores medianos (81,8%) seguido de tumores pequeños (12,1%). Estas diferencias de proporciones fueron estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ).

En función del tamaño del tumor (T), se observó que en el grupo de braquiterapia había 2 pacientes en el grupo T1 (14,3%) y T2 (85,7%); en cambio en el grupo de enucleados el tamaño era mayor: T2 (25%), T3 (57,1%) y T4 (17,9%). Estas diferencias de proporciones fueron estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ).

Cabe destacar que 8 pacientes tratados con braquiterapia con un tumor T3 y 3 pacientes con un tumor T4, permanecen vivos.

En la mayoría de los pacientes el tumor se localiza en la coroides en ambos grupos de tratamiento independientemente del fallecimiento. En los pacientes fallecidos, el 97% de los pacientes del grupo de braquiterapia tenían el tumor en la coroides frente a un 3% que lo presentan en el cuerpo ciliar. En los pacientes fallecidos tratados con enucleación hay un 82,8% con el melanoma en la coroides y un 17,2% en el cuerpo ciliar. Solo se evidenció

relación en el grupo de no fallecidos entre los tratados con braquiterapia y los enucleados, con una  $p=0,002$ .

En el grupo de pacientes fallecidos se observó un mayor porcentaje de pacientes que presentaban actividad tumoral en ambos grupos de tratamiento, aunque el 3,4% de pacientes tratados con enucleación y el 6,1% de tratados con braquiterapia que fallecieron no presentaban actividad tumoral. No se observó asociación significativa ( $p=0,619$ ) entre la presencia de actividad y el grupo de tratamiento.

Por otro lado, para el grupo de pacientes no fallecidos, se observó también una gran mayoría de pacientes que presentaban actividad tumoral en cualquiera de los dos tratamientos. En este caso si observó una asociación significativa ( $p=0,009$ ) entre la presencia de actividad y el grupo de tratamiento, con un 91,4% de pacientes tratados con braquiterapia que presentaron actividad tumoral frente a un 97,5% de los enucleados.

En la biomicroscopía de polo anterior (BPA) se estudió la afectación del cristalino en ambos grupos por separado y se observó una diferencia significativa ( $p=0,047$ ) en los pacientes sometidos a enucleación, habiendo mayor porcentaje de pacientes fallecidos entre ellos (22,4% frente a 11,2% de no fallecidos).

En cuanto al color del iris según la BPA de los pacientes enucleados, se encontró también diferenciación estadística ( $p=0,009$ ) entre los fallecidos por melanoma y no fallecidos dentro de este grupo. Esta diferencia se debe a que mientras que en los pacientes fallecidos la distribución el color del iris es homogénea, en el grupo de los no fallecidos fue más frecuente tener los ojos marrones (48,7%) y verdes (33,6%) que azules-grises (17,8%).

Comparando los grupos de fallecidos en braquiterapia y en enucleación se encontraron diferencias significativas en la invasión del iris ( $p=0,047$ ) y la afectación del cristalino ( $p=0,003$ ) ambos a favor de la braquiterapia. Y comparando los grupos de no fallecidos se vieron diferencias en la presencia de rubeosis ( $p=0,005$ ) con mayor porcentaje en enucleados, afectación del cristalino ( $p=0,000$ ) predominando en los tratados con braquiterapia e invasión de iris ( $p=0,003$ ) mayoritariamente con la enucleación.

En el análisis de las recidivas, la mayoría de los pacientes vivos no han presentado este evento. Sin embargo, hubo un 75,8% de fallecidos tratados con braquiterapia que no habían tenido una recaída previa. Se encontraron diferencias significativas ( $p=0,001$ ) dentro de este grupo al estudiar los pacientes fallecidos que tuvieron al menos una recidiva (24,2%) frente a los pacientes no fallecidos (5,4%). En el grupo de enucleados solo hubo una recaída de un paciente no fallecido, frente a un 99,4% de ellos que no recidivaron. También se compararon las recidivas entre los dos grupos de tratamiento, hallándose diferencias significativas en los

fallecidos ( $p=0,000$ ); y también en los vivos ( $p=0,009$ ) habiendo apenas recidivas en enucleados comparado con la braquiterapia.

Hay un mayor porcentaje de pacientes con extensión extraocular en el grupo de enucleación comparado con el de braquiterapia, que supone una diferencia significativa en el grupo de fallecidos ( $p=0,012$ ) y de vivos ( $p=0,009$ ), con un aumento del riesgo de fallecimiento en el grupo de enucleados.

Por otro lado, se estudiaron las diferentes características de los pacientes en función de la **recidiva (variable dependiente)** en el grupo de braquiterapia y en el grupo de enucleación (Anexo 4). En este último grupo solo un paciente sufrió recidiva, por lo que no se puede valorar una comparación con el grupo de braquiterapia al tener muy poco tamaño muestral. Este caso es un varón mayor de 60 años, de ojos azul-gris, con un tumor de tamaño grande y originado en la coroides, con actividad tumoral y sin extensión extraocular ni rubeosis ni afectación del cristalino.

En el grupo de braquiterapia sufrieron recidiva un mayor porcentaje de mujeres (65,5%) que de hombres (34,4%). Los que más recidivaron fueron los de tamaño mediano (87,5%) y localizados en la coroides (100%). Se distingue una mayor tasa de recidiva en tumores con una clasificación T menor (20% son T1 y 73,3% son T2) con solo un 6,7% de recidiva en los T4. Hubo un 6,3% de pacientes que recidivaron y no presentaban actividad tumoral frente a un 8,6% que no tuvieron recidiva, y el 100% de los pacientes recidivados no tenían rubeosis. Respecto al color del iris predominó el color verde-avellana tanto en los pacientes que sufrieron recidiva (50% verde-avellana, 30% marrones y 20% azul-gris) como en los que no.

Se halló una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,033$ ) en las recidivas de los pacientes fallecidos por melanoma dentro del grupo de braquiterapia, habiendo un 88,9% de pacientes que recidivaron frente a un 11,1% que no recidivó.

En el grupo de braquiterapia se alcanzó una media de seguimiento de 72,55 meses para los fallecidos y 99,78 para los que no; y los enucleados tuvieron un seguimiento medio de 45,22 meses los fallecidos y 77,99 los aún vivos.

Se ha realizado un **análisis de supervivencia** mediante la estimación de Kaplan-Meier sobre la asociación entre la supervivencia y el fallecimiento por cualquier causa en el grupo de braquiterapia y en el grupo de enucleación, así como el fallecimiento por melanoma.

Se ha observado en el grupo de braquiterapia un 12,9% de fallecidos por cualquier causa frente a un 37,9% en el grupo de enucleación. En el grupo de pacientes tratados con braquiterapia no se pudo calcular la mediana ya que el porcentaje mínimo de supervivencia es superior al 50% (datos de supervivencia inmaduros en este análisis). Con estos datos se

establece que existe una diferencia significativa de supervivencia global entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0,000$ ). También se evidenciaron diferencias al analizar las defunciones debidas a melanoma ( $p=0,000$ ), con un 7% de pacientes tratados con braquiterapia y un 27,1% en enucleados.

## 5. DISCUSIÓN

En el estudio realizado se obtuvo una diferencia significativa en cuanto al sexo de los pacientes en cada grupo, habiendo mayor porcentaje de hombres en el de enucleación y de mujeres en el de braquiterapia. Además, se observó una mayor mortalidad en los hombres que recibieron enucleación y en las mujeres tratadas con braquiterapia. En varios estudios como el de Damato y Coupland [15] refieren tamaños tumorales más grandes en los varones, lo que probablemente sea la causa del predominio en el grupo de enucleación, al ser una técnica más agresiva. Esto también puede condicionar un peor pronóstico de estos pacientes, lo que coincidiría con resultados obtenidos en otras poblaciones como la de Polonia [16], en la que los hombres presentan mayor tasa de fallecimientos.

Se observaron resultados estadísticamente más favorables en pacientes con tumores grandes y con un T2-T4 que se sometieron a enucleación; al igual que en el caso de tumores medianos, pequeños y con un T1-T2 que recibieron braquiterapia. Esto coincide con las indicaciones actuales de tratamiento, prefiriendo el más conservador para tumores de menor tamaño y la extirpación del globo ocular en los más grandes.

Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la localización del tumor relacionado con la muerte del paciente por melanoma, habiendo mayor tasa de fallecidos con tumor en el cuerpo ciliar en los enucleados, y mayor porcentaje de fallecidos con tumores de coroides en braquiterapia. También hay mayor proporción de fallecidos por melanoma en los tratados con enucleación que tenían afectación del cristalino. Estas características pueden indicar un estadio más agresivo del tumor que conlleva la elección de una terapia más invasiva como es la cirugía y por ello, determinar mayor cantidad de pacientes con resultados desfavorables en este grupo.

Los datos obtenidos en este estudio sobre el tamaño y la localización coinciden con los publicados en otros artículos en los que comparan ambos grupos de tratamiento [17], estableciéndose un peor pronóstico en los pacientes tratados con cirugía.

En el grupo de enucleación se ha observado una diferencia significativa en el fallecimiento según el color del iris, de manera que los pacientes con el iris azul-gris parecen tener peores resultados que los pacientes con iris marrón que tienen mayor porcentaje de no fallecidos.



Estos hallazgos ya se habían visto en otros estudios en los que se establecía que el color del iris más claro era un factor de riesgo independiente de defunción [18].

Se estudió la posible relación entre el fallecimiento por melanoma y las recidivas, obteniéndose diferencias significativas con un porcentaje mayor de pacientes fallecidos en el grupo de braquiterapia que había tenido recidiva en algún momento, ya que solo recidivó un único paciente de los fallecidos que se sometieron a enucleación. Esto refleja que la braquiterapia conlleva un riesgo de recidiva que no se ve en la enucleación al igual que evidencian estudios anteriores [17], lo que se debería tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento primario, aunque para ello debería ampliarse la información prospectivamente de las características tumorales y del paciente que tienen peor pronóstico en ese grupo.

Existe una gran limitación de recursos para el estudio del pronóstico del melanoma uveal ya que la mayoría de las referencias son de la década de 1980 y hay poca evidencia reciente en referencia a las diferencias entre tratamientos. Además, el estudio de la supervivencia se ve dificultado por la necesidad de un seguimiento a largo plazo y por el aumento del riesgo de fallecer por otra causa a medida que transcurre el tiempo, que puede generar datos de confusión (riesgos competitivos de muerte resultantes de otras enfermedades). Se debe tener presente también que los diferentes estudios no son comparables en su totalidad ya que existen diferencias entre las poblaciones de estudio y las características de los grupos establecidos.

Hay un porcentaje significativamente mayor de fallecidos por cualquier causa y por melanoma específicamente en el grupo de enucleados, lo que sugiere una mayor supervivencia en pacientes tratados con braquiterapia (Anexo 5). Incluso hay estudios que identifican la enucleación como un factor predictivo independiente al asociar esta técnica con tumores más agresivos que tienen mayor probabilidad de metastatizar y causar la muerte del paciente [19].

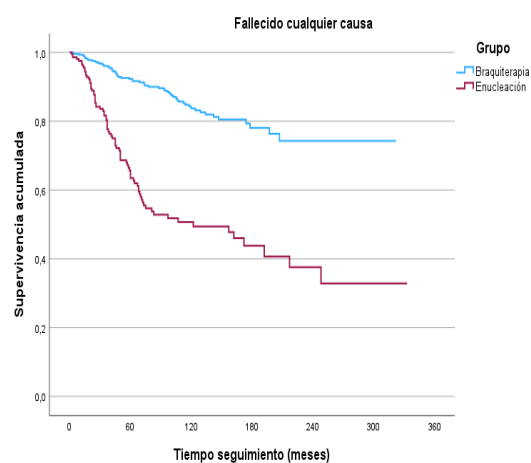
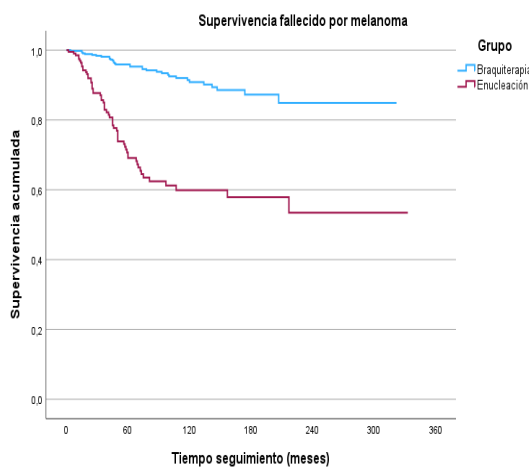
En nuestro análisis actual se observó una supervivencia global de 95%, 81% y 73% al año, 5 y 10 años respectivamente, objetivándose un descenso del 3,5% respecto al estudio de esta misma base de datos en 2012 para la supervivencia a los 5 años [2].

La tasa de supervivencia global a 5 años en este estudio fue de 91% en braquiterapia y 57% en enucleados, lo que supone una notable diferencia en comparación con el artículo publicado por Jang BS *et al.* sobre la base de datos de SEER en el 2017 [17] que reflejaban una supervivencia global a los 5 años de 76% en el grupo de radioterapia frente a un 60% con la cirugía, destacando principalmente la diferencia en el grupo de radiación. En la supervivencia específica por melanoma los resultados son menos dispares, con un 89% de supervivencia específica en radioterapia y un 73% en enucleados en el estudio del SEER, y en el estudio presente mejores tasas en braquiterapia con un 95% de supervivencia específica a los 5 años

pero peores resultados en enucleación con un 66%. Todo esto sugiere mejores resultados de los pacientes de la base de estudio actual tratados con braquiterapia a nivel de supervivencia global y específica, aunque en el grupo de enucleación son ligeramente inferiores.

		SUPERVIENCIA GLOBAL	SUPERVIENCIA ESPECÍFICA
<b>Datos SEER (Jang BS et al.)</b>	<b>Braquiterapia</b>	76%	89%
	<b>Enucleación</b>	60%	73%
<b>Datos UTIx (estudio actual)</b>	<b>Braquiterapia</b>	91%	95%
	<b>Enucleación</b>	57%	66%

Se observa una reducción en la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía con una supervivencia global del 49% a los 10 años frente a un 83% en el grupo de braquiterapia, que supone una diferencia estadísticamente significativa. Parece que la diferencia más marcada se establece en los primeros 5 años de seguimiento y posteriormente disminuye la pendiente, aunque el descenso sigue siendo mayor en el grupo de enucleación. Esto refleja que el pronóstico de estos pacientes sufre un notable deterioro en los primeros años de ambos tratamientos con cierta estabilización a largo plazo, aunque el grupo de enucleados tiende a una mayor decadencia en todo momento.





## 6. CONCLUSIONES

La mayor supervivencia global y específica en los pacientes con braquiterapia sugiere que puede ser la mejor técnica de elección para el tratamiento del melanoma uveal ya que, además, preserva el globo ocular, lo que es uno de los objetivos más determinantes en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, la tasa de recidivas en este grupo es significativamente mayor, por lo que se debe realizar un balance riesgo-beneficio teniendo estos resultados en cuenta. Es importante matizar que esta técnica está ligada a tumores menos agresivos que pueden condicionar una mejor evolución de estos pacientes de manera independiente al tratamiento seleccionado.

Se ha comprobado que existen diferencias estadísticamente significativas en diversas variables del estudio, tanto del paciente como del propio tumor. Entre las más relevantes se encuentran el sexo, el tamaño y la localización, con peores resultados en el caso de los hombres, tamaños grandes y afectación del cuerpo ciliar. Estos datos invitan a seguir estudiando estas características clínicas como posibles factores de riesgo independientes de mortalidad, con el objetivo de establecer un algoritmo terapéutico en el que se pueda optimizar la mejor estrategia inicial de tratamiento a favor de braquiterapia o enucleación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es el melanoma uveal? – Barcelona Melanoma Uveal [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: <https://www.uveal-melanoma.com/que-es-el-melanoma-uveal/>
2. TESIS305-130508.pdf [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/2766/TESES305-130508.pdf?sequence=6&isAllowed=y>
3. Tratamiento del melanoma ocular uveal [Internet]. 2007 [citado 2024 may 23]; Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ojo/paciente/tratamiento-melanoma-ocular-pdq>
4. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017;31:241-57.
5. Jeffrey F. Scott, R. Gerstenblith M. *Noncutaneous Melanoma*. Brisbane: Codon Publications; 2018.
6. 7-Tratamiento-del-melanoma-uveal-y-conjuntival-metastásico.pdf [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: <https://www.groupgem.es/wp-content/uploads/2017/02/7-Tratamiento-del-melanoma-uveal-y-conjuntival-metast%C3%A1sico.pdf>
7. Bell DJ, Wilson MW. Choroidal Melanoma: Natural History and Management Options. *Cancer Control* 2004;11:296-303.
8. Guia\_SERV\_19.pdf [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: [https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia\\_SERV\\_19.pdf](https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_19.pdf)
9. Coutinho I, Teixeira T, Simões PC, Lopes JC, Borrego M, Fernandes J, et al. Melanoma da Coroideia. *Acta Médica Portuguesa* 2017;30:573-7.
10. Kivelä T, Simpson RE, Grossniklaus HE, et al. Melanoma uveal. *Manual de estadificación del cáncer del AJCC*. 8ª ed. Nueva York, Nueva York: Springer; 2016.
11. La cuantificación digital de células T CD8+ intratumorales predice la recaída y el resultado desfavorable en el melanoma uveal - PubMed [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497441/>
12. Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, Maranduca MA, Zemba M, Balta F, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review). *Exp Ther Med* 2021;22:1428.
13. Surveillance Options for Patients with Uveal Melanoma Following Definitive Management | American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook\\_AM.2013.33.382?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2013.33.382?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
14. Uveal Melanoma: From Diagnosis to Treatment and the Science in Between - PMC [Internet]. [citado 2024 may 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567680/#R11>



15. Damato BE, Coupland SE. Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. *Eye (Lond)* 2012;26:292-9.
16. Nowak MS, Romanowska-Dixon B, Grabska-Liberek I, Żurek M. Incidence and survival of ocular melanoma in National Cancer Registry of Poland in 2010-2017. *Adv Clin Exp Med* 2022;31:615-21.
17. Jang BS, Chang JH, Oh S, Lim YJ, Kim IH. Surgery vs. radiotherapy in patients with uveal melanoma : Analysis of the SEER database using propensity score matching and weighting. *Strahlenther Onkol* 2017;193:931-42.
18. Regan S, Judge HE, Gragoudas ES, Egan KM. Iris color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:811-4.
19. Bergman L, Nilsson B, Lundell G, Lundell M, Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology* 2005;112:834-40.

## ANEXO I

Factores de riesgo para el crecimiento de nevo coroideo en melanoma [4].

Característica	Cociente de riesgo	% pacientes CON crecimiento tumoral que tienen esta característica	% pacientes SIN crecimiento tumoral que tienen esta característica
Espesor >2 mm	2	46	15
Líquido	3	39	8
Síntomas	2	38	10
Pigmento naranja	3	32	6
Margen $\leq$ 3 mm al disco	2	58	31
Hueco ultrasonográfico	3	57	15
Ausencia de halo	6	98	95
Ausencia de drusas	<1	49	N / A

## ANEXO II

Clasificación TNM por la AJCC [10].

CLASIFICACIÓN DE MELANOMA UVEAL POSTERIOR (COROIDES Y CUERPO CILIAR) DE LA AJCC, CATEGORÍA T							
Grosor (mm)							
>15.0	4	4	4	4	4	4	4
12.1 - 15.0	3	3	3	3	3	4	4
9.1 - 12.0	3	3	3	3	3	3	4
6.1 - 9.0	2	2	2	2	3	3	4
3.1 - 6.0	1	1	1	2	2	3	4
≤3.0	1	1	1	1	2	2	4
	≤3.0	3.1 - 6.0	6.1 - 9.0	9.1 - 12.0	12.1 - 15.0	15.1 - 18.0	>18.0
	Diámetro basal más largo (mm)						

CLASIFICACIÓN DE MELANOMA UVEAL POSTERIOR (COROIDES Y CUERPO CILIAR) DE LA AJCC, SUBCLASIFICACIÓN CATEGORÍA T	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Base del tumor ≤ 9 mm con un grosor ≤ 6 mm Base del tumor 9.1 - 12 mm con un grosor ≤ 3 mm
T1a	Tamaño del tumor categoría 1 sin invasión del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T1b	Tamaño del tumor categoría 1 con invasión del cuerpo ciliar
T1c	Tamaño del tumor categoría 1 sin invasión del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular ≤ 5 mm en el diámetro más largo
T1d	Tamaño del tumor categoría 1 con invasión del cuerpo ciliar y extensión extraocular ≤ 5 mm en el diámetro más largo
T2	Base del tumor ≤ 9 mm con un grosor 6.3 - 9 mm Base del tumor 9.1 - 12 mm con grosor 3.1 - 9 mm Base del tumor 12.1 - 15 mm con grosor ≤ 6 mm Base del tumor 15.1 - 18 mm con grosor ≤ 3 mm
T2a	Tamaño del tumor categoría 2 sin invasión del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T2b	Tamaño del tumor categoría 2 con invasión del cuerpo ciliar
T2c	Tamaño del tumor categoría 2 sin invasión del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular ≤ 5 mm en el diámetro más largo
T2d	Tamaño del tumor categoría 2 con invasión del cuerpo ciliar y extensión extraocular ≤ 5 mm en el diámetro más largo

<b>T3</b>	Base del tumor 3.1 - 9 mm con un grosor 9.1 - 12 mm Base del tumor 9.1 – 12 mm con grosor 9.1 - 15 mm Base del tumor 12.1 – 15 mm con grosor 6.1 - 15 mm Base del tumor 15.1 – 18 mm con grosor 3.1 - 12 mm
T3a	Tamaño del tumor categoría 3 sin invasión del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T3b	Tamaño del tumor categoría 3 con invasión del cuerpo ciliar
T3c	Tamaño del tumor categoría 3 sin invasión del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular $\leq 5$ mm en el diámetro más largo
T3d	Tamaño del tumor categoría 3 con invasión del cuerpo ciliar y extensión extraocular $\leq 5$ mm en el diámetro más largo
<b>T4</b>	Base del tumor 12.1 - 15 mm con un grosor $> 15$ mm Base del tumor 15.1 – 18 mm con grosor $> 12$ mm Base del tumor $> 18$ mm con cualquier grosor
T4a	Tamaño del tumor categoría 4 sin invasión del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T4b	Tamaño del tumor categoría 4 con invasión del cuerpo ciliar
T4c	Tamaño del tumor categoría 4 sin invasión del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular $\leq 5$ mm en el diámetro más largo
T4d	Tamaño del tumor categoría 4 con invasión del cuerpo ciliar y extensión extraocular $\leq 5$ mm en el diámetro más largo
T4e	Cualquier tamaño del tumor con extensión extraocular $> 5$ mm en el diámetro más largo

<b>CLASIFICACIÓN DE MELANOMA UVEAL POSTERIOR (COROIDES Y CUERPO CILIAR) DE LA AJCC, GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES Y METÁSTASIS A DISTANCIA</b>	
<b>Categoría N</b>	<b>Criterios N</b>
<b>Nx</b>	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
<b>N0</b>	No hay afectación de los ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales o depósitos tumorales discretos en la órbita
N1a	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos regionales
N1b	No hay ganglios linfáticos regionales positivos, pero hay depósitos tumorales discretos en la órbita que no son contiguos al ojo
<b>Categoría M</b>	<b>Criterios M</b>
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia según la clasificación clínica
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
M1a	Diámetro más largo de la metástasis más grande $\leq 3.0$ cm
M1b	Diámetro más largo de la metástasis más grande 3.1 – 8.0 cm
M1c	Diámetro más largo de la metástasis más grande $\geq 8.1$ cm



<b>CLASIFICACIÓN DE MELANOMA UVEAL POSTERIOR (COROIDES Y CUERPO CILIAR) DE LA AJCC, ESTADIAJE</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>ESTADIO</b>
T1a	N0	M0	<b>I</b>
T1b-d	N0	M0	<b>IIA</b>
T2a	N0	M0	<b>IIA</b>
T2b	N0	M0	<b>IIB</b>
T3a	N0	M0	<b>IIB</b>
T2c-d	N0	M0	<b>IIIA</b>
T3b-c	N0	M0	<b>IIIA</b>
T4a	N0	M0	<b>IIIA</b>
T3d	N0	M0	<b>IIIB</b>
T4b-c	N0	M0	<b>IIIB</b>
T4d-e	N0	M0	<b>IIIC</b>
Cualquier T	N1	M0	<b>IV</b>
Cualquier T	N1	M1a-c	<b>IV</b>

<b>CLASIFICACIÓN DE MELANOMA UVEAL POSTERIOR (COROIDES Y CUERPO CILIAR) DE LA AJCC, GRADO HISTOLÓGICO</b>	
<b>Categoría G</b>	<b>Criterios G</b>
Gx	No se puede evaluar el grado
G1	Melanoma de células fusiformes (> 90% de células fusiformes)
G2	Melanoma de células mixtas (> 10% de células epitelioides y < 90% de células fusiformes)
G3	Melanoma de células epitelioides (> 10 % de células epitelioides)

## ANEXO III

### Pruebas complementarias para el seguimiento en el melanoma uveal [13].

MODALIDAD	VENTAJAS	DESVENTAJAS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
<b>Pruebas de función hepática</b>	VPN alto, económico y accesible	Baja sensibilidad, pobre VPP	12 – 67 %	78 – 69 %
<b>Radiografía de tórax</b>	No invasivo, económico y accesible	Baja sensibilidad, bajo rendimiento	2 – 32 %	100%
<b>Ecografía abdominal</b>	No invasivo, económico y accesible	Limitado por el hábito corporal, dependiente del operador	14%	100%
<b>Tomografía computarizada</b>	Alta sensibilidad, imágenes de cuerpo entero, resolución moderada/alta	PPV bajo, falsos positivos, exposición a la radiación	NR	NR
<b>Tomografía por emisión de positrones (PET)</b>	Imágenes de cuerpo entero	Menor especificidad, costosa, inaccesible, mala resolución, UM moderadamente ávida de FDG, exposición a radiación, falsos positivos	40 – 100 %	67 %
<b>Resonancia Magnética</b>	Alta resolución / sensibilidad, buena detección de lesiones < 1 cm	Limitado por el hábito corporal, implante metálico y claustrofobia, falsos positivos	NR	NR

## ANEXO IV

		GRUPO							
		BRAQUITERAPIA				ENUCLEACIÓN			
		FALLECIDO POR MELANOMA				FALLECIDO POR MELANOMA			
		NO		SI		NO		SI	
		n	%	n	%	n	%	n	%
SEXO	Hombre	219	49,5%	11	33,3%	94	58,4%	41	70,7%
	Mujer	223	50,5%	22	66,7%	67	41,6%	17	29,3%
EDAD2	< 60	190	42,9%	15	45,5%	68	42,2%	18	31,0%
	>= 60	253	57,1%	18	54,5%	93	57,8%	40	69,0%
TAMAÑO	Pequeño	37	8,3%	4	12,1%	2	1,2%	0	0,0%
	Mediano	391	88,1%	27	81,8%	48	29,8%	14	24,1%
	Grande	16	3,6%	2	6,1%	111	68,9%	44	75,9%
LOCALIZACIÓN	Coroides	428	96,4%	32	97,0%	147	91,3%	48	82,8%
	CC	11	2,5%	1	3,0%	14	8,7%	10	17,2%
	Iris	5	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
T	0	1	,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	1	28	15,6%	2	14,3%	1	1,8%	0	0,0%
	2	140	77,8%	12	85,7%	15	26,3%	7	25,0%
	3	8	4,4%	0	0,0%	28	49,1%	16	57,1%
	4	3	1,7%	0	0,0%	13	22,8%	5	17,9%
N	0	180	100,0%	14	100,0%	55	100,0%	28	100,0%
ACTIVIDAD	NO	38	8,6%	2	6,1%	4	2,5%	2	3,4%
	SI	405	91,4%	31	93,9%	157	97,5%	56	96,6%
EXTENSIÓN EXTRAOCULAR	NO	441	99,3%	33	100,0%	146	90,7%	48	82,8%
	SI	3	,7%	0	0,0%	15	9,3%	10	17,2%
RECIDIVA	NO	420	94,6%	25	75,8%	160	99,4%	58	100,0%
	SI	24	5,4%	8	24,2%	1	,6%	0	0,0%
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	NO	442	100,0%	33	100,0%	161	100,0%	57	100,0%
	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
BPA Invasión iris	NO	433	97,7%	33	100,0%	149	92,5%	50	86,2%
	SI	10	2,3%	0	0,0%	12	7,5%	8	13,8%
BPA COLOR DEL IRIS	Marrón	165	38,4%	14	42,4%	74	48,7%	18	31,6%
	Verd-avell	189	44,0%	11	33,3%	51	33,6%	18	31,6%
	Azul-gris	76	17,7%	8	24,2%	27	17,8%	21	36,8%
BPA RUBEOSIS	NO	444	100,0%	33	100,0%	157	97,5%	57	98,3%
	SI	0	0,0%	0	0,0%	4	2,5%	1	1,7%
BPA AFECTACIÓN CRISTALINO	NO	438	98,6%	33	100,0%	143	88,8%	45	77,6%
	SI	6	1,4%	0	0,0%	18	11,2%	13	22,4%
CAUSA	Melanoma	0	0,0%	33	100,0%	0	0,0%	58	100,0%
	Otra	27	100,0%	0	0,0%	21	100,0%	0	0,0%

		GRUPO							
		BRAQUITERAPIA				ENUCLEACIÓN			
		RECIDIVA				RECIDIVA			
		NO		SI		NO		SI	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Sexo</b>	<b>Hombre</b>	219	49,4%	11	34,4%	134	61,5%	1	100,0%
	<b>Mujer</b>	224	50,6%	21	65,6%	84	38,5%	0	0,0%
<b>Edad2</b>	<b>&lt; 60</b>	189	42,6%	16	50,0%	86	39,4%	0	0,0%
	<b>&gt;= 60</b>	255	57,4%	16	50,0%	132	60,6%	1	100,0%
<b>Tamaño</b>	<b>Pequeño</b>	37	8,3%	4	12,5%	2	,9%	0	0,0%
	<b>Mediano</b>	390	87,6%	28	87,5%	62	28,4%	0	0,0%
	<b>Grande</b>	18	4,0%	0	0,0%	154	70,6%	1	100,0%
<b>Localización</b>	<b>Coroides</b>	428	96,2%	32	100,0%	194	89,0%	1	100,0%
	<b>CC</b>	12	2,7%	0	0,0%	24	11,0%	0	0,0%
	<b>3</b>	5	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>T</b>	<b>0</b>	1	,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	<b>1</b>	27	15,1%	3	20,0%	1	1,2%	0	0,0%
	<b>2</b>	141	78,8%	11	73,3%	22	25,9%	0	0,0%
	<b>3</b>	8	4,5%	0	0,0%	44	51,8%	0	0,0%
	<b>4</b>	2	1,1%	1	6,7%	18	21,2%	0	0,0%
<b>N</b>	<b>0</b>	179	100,0%	15	100,0%	83	100,0%	0	0,0%
<b>Actividad</b>	<b>NO</b>	38	8,6%	2	6,3%	6	2,8%	0	0,0%
	<b>SI</b>	406	91,4%	30	93,8%	212	97,2%	1	100,0%
<b>Extensión extraocular</b>	<b>NO</b>	442	99,3%	32	100,0%	193	88,5%	1	100,0%
	<b>SI</b>	3	,7%	0	0,0%	25	11,5%	0	0,0%
<b>Hipertensión arterial</b>	<b>NO</b>	443	100,0%	32	100,0%	217	100,0%	1	100,0%
	<b>SI</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>BPA Color del iris</b>	<b>Marrón</b>	170	39,3%	9	30,0%	92	44,2%	0	0,0%
	<b>Verd-avell</b>	185	42,7%	15	50,0%	69	33,2%	0	0,0%
	<b>Azul-gris</b>	78	18,0%	6	20,0%	47	22,6%	1	100,0%
<b>BPA Rubeosis</b>	<b>NO</b>	445	100,0%	32	100,0%	213	97,7%	1	100,0%
	<b>SI</b>	0	0,0%	0	0,0%	5	2,3%	0	0,0%
<b>BPA Afectación cristalino</b>	<b>NO</b>	439	98,7%	32	100,0%	187	85,8%	1	100,0%
	<b>SI</b>	6	1,3%	0	0,0%	31	14,2%	0	0,0%
<b>Causa</b>	<b>Melanoma</b>	25	49,0%	8	88,9%	58	73,4%	0	0,0%
	<b>Otra</b>	26	51,0%	1	11,1%	21	26,6%	0	0,0%

## ANEXO V

	SUPERVIVENCIA GLOBAL		
	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
<b>BRAQUITERAPIA</b> (n→477)	98%	91%	83%
<b>ENUCLEACIÓN</b> (n→219)	89%	57%	49%

	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR MELANOMA		
	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
<b>BRAQUITERAPIA</b> (n→477)	99%	95%	91%
<b>ENUCLEACIÓN</b> (n→219)	92%	66%	60%

# ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN MELANOMA UVEAL SEGÚN TRATAMIENTO PRIMARIO



**Autor:** Rocío Bermúdez Aguayo **Tutor:** Rafael López Castro



Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Grado en Medicina.  
Departamento de Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

## MELANOMA UVEAL

El melanoma uveal es el tumor ocular primario maligno más frecuente en el adulto. Se considera un tumor agresivo dado que una gran mayoría presentará metástasis a lo largo del diagnóstico, y alrededor del 50% de los pacientes fallecerán en los 10-15 años siguientes.

El diagnóstico es clínico-radiológico. Estos tumores no suelen presentar síntomas en los estadios iniciales por lo que se diagnostican en una fase avanzada, lo que condiciona un pronóstico desfavorable.

Existen diversas opciones de tratamiento ya que no hay evidencias claras sobre la técnica más beneficiosa para cada caso. Se tiende a utilizar técnicas más conservadoras en los estadios bajos para preservar el globo ocular, reservando la cirugía para los casos más agresivos.

## OBJETIVOS

1. Estudiar la supervivencia del melanoma uveal según el tratamiento recibido (braquiterapia vs enucleación)
2. Comparar las características que pueden determinar la preferencia de un tratamiento sobre el otro según el pronóstico observado

## MATERIAL Y MÉTODOS

Base de datos de la Unidad de tumores intraoculares del adulto (UTIx) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Total pacientes = 696 (braquiterapia: 477, enucleación: 219)

## RESULTADOS

### BRAQUITERAPIA

VS

### ENUCLEACIÓN

#### ↑ % Mujeres

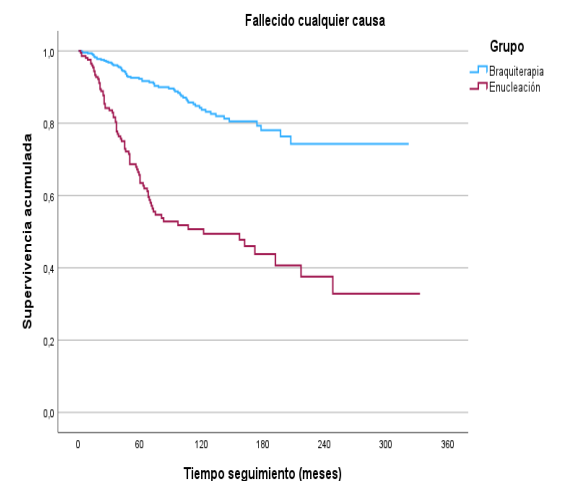
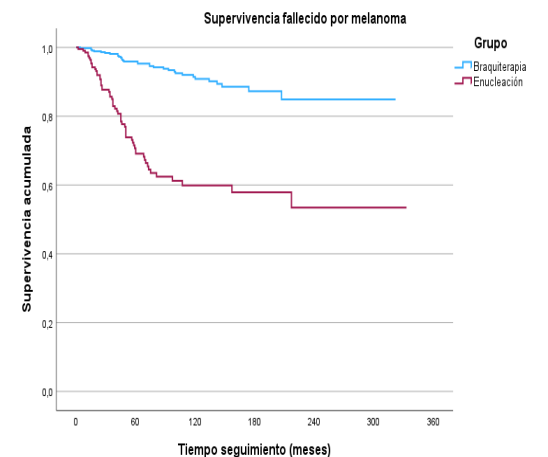
- ↑ Tasa de fallecidos en sexo femenino
- ↑ Tasa de fallecidos en tumores de tamaño **mediano y pequeño**
- ↑ Tasa de fallecidos en tumores **T2 y T1**
- ↑ Supervivencia en tumores de la **coroides**
- ↑ % pacientes vivos con **extensión extraocular**
- ↑ % de **recidivas** en pacientes fallecidos por melanoma
- ↑ Tasa de fallecidos en pacientes con recidiva
- ↑ Tasa de **supervivencia global y por melanoma**

	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
SUPERVIVENCIA GLOBAL	98%	91%	83%
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA	99%	95%	91%

#### ↑ % Hombres

- ↑ Tasa de fallecidos en sexo masculino
- ↑ Tasa de fallecidos en tumores de tamaño **grande y mediano**
- ↑ Tasa de fallecidos en tumores **T3, T2, T1**
- ↑ Supervivencia en tumores del **cuerpo ciliar**
- ↑ % de fallecidos con **extensión extraocular**
- ↑ % de fallecidos en pacientes con **afectación del cristalino**
- ↑ % de fallecidos en pacientes con color de iris **azul-gris**
- ↓ Tasa de **supervivencia global y por melanoma**

	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
SUPERVIVENCIA GLOBAL	89%	57%	49%
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA	92%	66%	60%



## CONCLUSIONES

Existe una mayor supervivencia, tanto global como específica por melanoma, en los pacientes tratados con braquiterapia, lo que sugiere que puede ser la mejor técnica de tratamiento. Sin embargo, la tasa de recidivas en este grupo es mayor.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los fallecidos de cada grupo en función de algunas características del tumor y del paciente. Esto sugiere que pueden existir factores de riesgo independientes predictivos de un peor pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

