






Artículos originales

# Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo

## Mortality Prognostic Factors in Patients with Cutaneous Malignant Melanoma

Víctor Ernesto González Velázquez<sup>1</sup>  Lázaro Roque Pérez<sup>1</sup>  Elys María Pedraza Rodríguez<sup>1</sup>  Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez<sup>1</sup>   
Mabel González Escudero<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

Cómo citar este artículo:

### Resumen

**Fundamento:** el melanoma maligno cutáneo es el tumor de piel más letal, por lo que resulta importante conocer los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes que lo padecen.

**Objetivo:** determinar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Docente Celestino Hernández Robau entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

**Método:** se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo. La población estuvo constituida por todos los pacientes con melanoma maligno cutáneo diagnosticados y tratados en el Hospital en el periodo de estudio (N=142), y la muestra por 112 pacientes. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, color de piel, subtipo histológico, índice de Breslow, nivel de Clark, índice mitótico, afectación ganglionar, metástasis a distancia, ulceración, localización topográfica, estadio clínico, tipo de tratamiento y niveles de lactato-deshidrogenasa sanguínea al diagnóstico. Se determinó el Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC) para los factores estadísticamente significativos. Se evaluó el área bajo la curva ROC para las variables cuantitativas y se realizó un análisis multivariado mediante Regresión Logística Binaria. Se trabajó con una confiabilidad del 95 %.

**Resultados:** el análisis multivariado identificó como factores pronósticos de mortalidad el índice de Breslow con un estadístico C de 0,849 (IC:0,770-0,923), el nivel de Clark V (OR:1,246;IC:0,985-1,870), índice mitótico  $\geq 6$  mm<sup>2</sup> (OR:12,408;IC:9,012-14,897), afectación ganglionar  $\geq 2$  ganglios (OR=6,316;IC=4,541-8,291), metástasis a pulmón u otras vísceras (OR:6,206;IC:4,342-8,001), localización del tumor en cabeza, cuello o tronco (OR:9,720;IC:7,684-12,546), ulceración (OR:0,528;IC:0,120-0,856), tratamiento no quirúrgico (OR:8,311;IC:7,098-9,366) y el valor de LDH en sangre  $\geq 333$  UI/l (OR:18,905;IC:14,750-21,053).

**Conclusiones:** los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo fueron: el índice de Breslow, el nivel de Clark, el índice mitótico, la afectación ganglionar, las metástasis a pulmón u otras vísceras, la localización del tumor en cabeza, cuello o tronco, la presencia de ulceración, el tratamiento no quirúrgico y los mayores valores de LDH en sangre.

**Palabras clave:** neoplasias cutáneas, melanoma, diagnóstico, mortalidad

### Abstract

**Background:** cutaneous malignant melanoma is the most lethal skin tumor, so it is important to know the risk factors for mortality in patients who suffer from it.

**Objective:** to determine the prognostic factors of mortality in patients with cutaneous malignant melanoma diagnosed and treated at the Celestino Hernández Robau Teaching University Hospital between January 2010 and December 2015.

**Method:** a retrospective cohort analytical observational study was carried out. The population consisted of all patients with cutaneous malignant melanoma diagnosed and treated at the Hospital in the study period (N = 142), and the sample was 112 patients. The variables analyzed were: age, sex, skin color, histological subtype, Breslow index, Clark level, mitotic index, lymph node involvement, distant metastasis, ulceration, topographic location, clinical stage, type of treatment, and lactate dehydrogenase levels blood at diagnosis. The Odds Ratio (OR) and its confidence intervals (CI) were determined for the statistically significant factors. The area under the ROC curve was evaluated for the quantitative variables and a multivariate analysis was performed using Binary Logistic Regression. It was a reliability of 95 %.

**Results:** the multivariate analysis identified as prognostic factors of mortality the Breslow index with a C statistic of 0.849 (CI: 0.770-0.923), the Clark V level (OR: 1.246; CI: 0.985-1.870), mitotic index  $\geq 6$  mm<sup>2</sup> (OR: 12.408; CI: 9.012-14.897), lymph node involvement  $\geq 2$  nodes (OR = 6.316; CI = 4.541-8.291), metastasis to lung or other viscera (OR: 6.206; CI: 4.342-8.001), tumor location on the head, neck or trunk (OR: 9.720; CI: 7.684-12.546), ulceration (OR: 0.528; CI: 0.120-0.856), non-surgical treatment (OR: 8.311; CI: 7.098-9.366) and the LDH value in blood  $\geq 333$  IU / l (OR: 18.905; CI: 14.750-21.053).

**Conclusions:** the prognostic factors of mortality in patients with a diagnosis of cutaneous malignant melanoma were the Breslow index, the Clark level, the mitotic index, lymph node involvement, metastases to the lung or other viscera, the location of the tumor in the head, neck or trunk, the presence of ulceration, non-surgical treatment and the highest values of LDH in blood.

**Key words:** skin neoplasms, melanoma, diagnosis, mortality

Recibido: 2020-08-08 14:16:53

Aprobado: 2020-12-01 22:40:36

**Correspondencia:** Víctor Ernesto González Velázquez. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. [glez victor ernesto@gmail.com](mailto:glez victor ernesto@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Entre todos los tipos de cáncer, es el de piel el más frecuente en humanos, con una incidencia mundial de más del 50 % de todos los tipos de tumores malignos diagnosticados cada año.<sup>(1)</sup> Clásicamente esta neoplasia se ha clasificado, desde el punto de vista clínico e histológico, en dos grandes grupos: de tipo no melanoma y de tipo melanoma. En el primer grupo se incluyen el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma epidermoide (CE), así como otros poco comunes como linfomas cutáneos, tumores malignos de anexos o los de células de Merkel; y en el segundo grupo está el melanoma maligno cutáneo (MMC), en sus distintas variedades clínicas e histológicas.<sup>(2,3)</sup>

El MMC representa entre el 2-4 % de los tumores malignos de piel, sin embargo, es el responsable de hasta el 80 % de las muertes por esta causa.<sup>(3,4,5)</sup> Se genera en los melanocitos de la capa basal de la epidermis, donde se extiende a las capas más superficiales y a la dermis e hipodermis en profundidad.<sup>(6,7)</sup>

Cada año se diagnostican en el mundo aproximadamente 232 100 nuevos casos de MMC, de los cuales fallecen cerca de 55 500, lo que representa el 0,7 % de las muertes anuales por cáncer;<sup>(8)</sup> por lo que se ha planteado, que a nivel internacional, no es un tumor muy frecuente.<sup>(5)</sup> Sin embargo, en los últimos años ha habido un crecimiento exponencial de la incidencia de MMC, a un ritmo anual entre el 3 al 7 % en los diferentes países de población de piel caucásica. Con este aumento se estima que cada 10 o 20 años se duplique su incidencia.<sup>(9,10)</sup>

En cuanto a Cuba, no se hallaron investigaciones actualizadas que hagan referencia a la incidencia de MMC en el país, sin embargo, Osorio García y cols.<sup>(11)</sup> en un estudio publicado en el 2008 plantean que en Cuba anualmente se diagnostica un promedio de 130 casos nuevos, lo que sitúa al país entre los de baja incidencia en este sentido.

Los determinantes pronósticos más importantes para el MMC son aquellos que evalúan la extensión y diseminación de la lesión, como el índice de Breslow (información cuantitativa sobre la profundidad de invasión del tumor en las distintas capas de la piel), la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, la ulceración y el índice mitótico.<sup>(12,13)</sup> Estos factores no solo permiten estadificar al paciente para indicar la secuencia oncológica a

seguir, también han sido empleados para estimar su mortalidad en el momento del diagnóstico.<sup>(14,15,16)</sup> Lavanderos y cols.<sup>(13)</sup> plantean que en general, el pronóstico es bueno, para los pacientes con enfermedad localizada y grosor tumoral de 1 mm o menos con una mortalidad del 10 % a los cinco años; cuando el grosor tumoral es mayor a 1 mm, la mortalidad es del 50 %, y se eleva drásticamente al 80 y al 90 % cuando hay metástasis ganglionares y a distancia, respectivamente.

En los últimos 10 años no ha sido publicado ningún estudio cubano acerca de los factores pronósticos clínicos, histológicos, humorales y terapéuticos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de MMC, por lo que se hace muy necesario el presente estudio para determinar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con esta entidad. Esta investigación resulta importante desde el punto de vista científico y asistencial, pues permite identificar aquellos pacientes con mayor probabili

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico de cohorte, retrospectivo en pacientes con melanoma maligno cutáneo que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Docente Celestino Hernández Robau de Villa Clara en el período de enero 2010 a diciembre 2015.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con melanoma maligno cutáneo que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital en el período de estudio (N=142). La muestra quedó conformada de forma no probabilística intencional por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión (n=112).

Se incluyeron en el estudio a los pacientes con diagnóstico histológico de MMC que fueron tratados en el Hospital en el período de estudio. Se excluyeron a los pacientes cuyas historias clínicas estaban incompletas para las variables de estudio, a los pacientes que no habían concluido el tratamiento indicado o que lo hubieran abandonado, a los pacientes que no cumplieran con el programa de seguimiento de la consulta y por lo tanto no se conocía su estado (vivo o fallecido) al momento de realizar el estudio, a los pacientes que fallecieron en el período de estudio por causas ajenas a la enfermedad oncológica.

Se establecieron dos grupos para cada variable, uno con el factor pronóstico presente (grupo fallecidos) (n=33) y otro sin él (grupo vivos) (n=79). Se trabajó con el total de la muestra, por lo que no se realizó técnica de muestreo.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, color de piel, subtipo histológico, índice de Breslow, nivel de Clark, índice mitótico, afectación ganglionar, metástasis a distancia, ulceración, localización topográfica, estadio clínico, tipo de tratamiento y niveles de lactato-deshidrogenasa sanguínea (LDH) al diagnóstico. Se definió como variable dependiente a la muerte ocurrida en los primeros tres años posteriores al diagnóstico de MMC.

La información se recogió a través de las historias clínicas de las pacientes que integraron la muestra (fuente primaria de información), solicitadas previamente al Departamento de Archivo y Estadística de la Institución.

Los datos obtenidos fueron almacenados y procesados en el *Statistical Package for Social Sciences* versión 21.0 para Windows. Para determinar las diferencias entre los grupos establecidos, según variables cualitativas, se usó el test estadístico de Chi cuadrado basado en su hipótesis de homogeneidad y la prueba de Fisher según correspondiera. Las medias de las variables cuantitativas fueron comparadas a través de la prueba t de Student de comparación de medias para grupos independientes en aquellas variables que presentaron una distribución normal (fue probada la normalidad a través la prueba de *Kolmogorov Smirnov*). Las

variables cuantitativas que no se distribuyeron normalmente fueron comparadas a través de la prueba U de Mann Whitney. Se valoraron las diferencias entre variables como estadísticamente significativas cuando el valor de la significación asintótica bilateral resultó ser inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ). Se valoró la capacidad predictiva de las variables cuantitativas con significación estadística para predecir mortalidad mediante el estadístico C, área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y se determinaron las variables que constituyeron factores pronósticos mediante el análisis de Regresión Logística Binaria. Se trabajó con una confiabilidad del 95 %.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución, bajo los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. No fueron publicados datos personales ni de identificación de los pacientes.

## RESULTADOS

A continuación se muestra cómo la media de edad fue significativamente mayor en el grupo fallecidos ( $p=0,001$ ), también existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los rangos de edades ( $p=0,008$ ), siendo los pacientes mayores de 60 años los que con más frecuencia fallecieron en el período de estudio. En cuanto al sexo, los pacientes masculinos tuvieron cuatro veces más probabilidades de morir con respecto a las féminas, resultando esta variable significativa en el análisis estadístico ( $p=0,002$ ; OR: 4,076; IC: 1,720-9,659). (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según variables epidemiológicas

| VARIABLES                | Total<br>N=112 (%) | Grupo<br>fallecidos<br>n=33 (%) | Grupo vivos<br>n=79 | P                  | OR<br>(IC 95 %) |
|--------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| <b>Edad <sup>a</sup></b> | 58,8±12,25         | 65,2±10,11                      | 56,0±12,10          | 0,001 <sup>b</sup> |                 |
| ≤ 30 años                | 3 (2,7)            | -                               | 3 (3,8)             | 0,008 <sup>b</sup> |                 |
| 31-40 años               | 6 (5,4)            | -                               | 6 (7,6)             |                    |                 |
| 41-50 años               | 23 (20,5)          | 3 (9,1)                         | 20 (25,3)           |                    |                 |
| 51-60 años               | 29 (25,9)          | 6 (18,2)                        | 23 (29,1)           |                    |                 |
| 61-70 años               | 27 (24,1)          | 12 (36,4)                       | 15 (19,0)           |                    |                 |
| ≥ 70 años                | 24 (21,4)          | 12 (36,3)                       | 12 (15,1)           |                    |                 |
| <b>Sexo</b>              |                    |                                 |                     |                    |                 |
| Masculino                | 48 (42,9)          | 22 (66,7)                       | 26 (32,9)           | 0,002 <sup>b</sup> | 4,076           |
| Femenino                 | 64 (57,1)          | 11 (33,3)                       | 53 (67,1)           |                    | (1,720 – 9,659) |
| <b>Color de la piel</b>  |                    |                                 |                     |                    |                 |
| Blanca                   | 104 (92,9)         | 30 (90,9)                       | 74 (93,7)           | 0,691              |                 |
| No blanca                | 8 (7,1)            | 3 (9,1)                         | 5 (6,3)             |                    |                 |

<sup>a</sup> Resultado expresado como media±DE. <sup>b</sup> Estadísticamente significativo. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

A continuación se observa que tanto el índice de Breslow y el nivel de Clark fueron significativamente diferentes al relacionar estas variables con la mortalidad ( $p=0,000$  y  $p=0,001$  respectivamente). La media de índice mitótico fue también superior en los pacientes fallecidos, siendo cerca de 5 veces más probable que fallecieran los pacientes con un índice mitótico  $\geq$

6 mm<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ; OR: 5,760; IC: 2,340-14,181). La afectación ganglionar, las metástasis a distancia y la ulceración también resultaron variables asociadas al grupo de pacientes fallecidos ( $p=0,000$ ), esta última aumentando 5 veces la probabilidad de fallecer en los pacientes enfermos (OR: 5,163; IC: 2,158-12,346). (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según variables clínicas e histológicas

| Variables                             | Total<br>N=112<br>(%) | Grupo<br>fallecidos<br>n=33 (%) | Grupo vivos<br>n=79 | P                  | OR<br>(IC 95%)            |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Subtipo histológico</b>            |                       |                                 |                     |                    |                           |
| Nodular                               | 38 (33,9)             | 11 (33,3)                       | 27 (34,1)           | 0,710              |                           |
| Extensión superficial                 | 38 (33,9)             | 9 (27,2)                        | 29 (36,7)           |                    |                           |
| Léntigo acral                         | 22 (19,6)             | 8 (24,2)                        | 14 (17,7)           |                    |                           |
| Léntigo maligno                       | 14 (12,5)             | 5 (15,1)                        | 9 (11,3)            |                    |                           |
| <b>Índice de Breslow <sup>a</sup></b> | 1,09±0,96             | 3,54±1,42                       | 1,01±0,75           | 0,040 <sup>b</sup> |                           |
| ≤ 1 mm                                | 35 (31,2)             | 3 (9,0)                         | 32 (40,5)           | 0,000 <sup>b</sup> |                           |
| 1,01 – 2,00 mm                        | 37 (33,0)             | 2 (6,0)                         | 35 (44,3)           |                    |                           |
| 2,01 – 4,00 mm                        | 23 (20,5)             | 15 (45,4)                       | 8 (10,1)            |                    |                           |
| > 4,00 mm                             | 17 (15,1)             | 13 (39,3)                       | 4 (5,0)             |                    |                           |
| <b>Nivel de Clark</b>                 |                       |                                 |                     |                    |                           |
| II                                    | 36 (32,1)             | 9 (27,2)                        | 27 (34,1)           | 0,001 <sup>b</sup> |                           |
| III                                   | 37 (33,0)             | 8 (24,2)                        | 29 (36,7)           |                    |                           |
| IV                                    | 28 (25,0)             | 7 (21,2)                        | 21 (26,5)           |                    |                           |
| V                                     | 11 (9,8)              | 9 (27,2)                        | 2 (2,5)             |                    |                           |
| <b>Índice mitótico <sup>a</sup></b>   | 4,90±1,65             | 6,24±2,10                       | 3,33±1,62           | 0,031 <sup>b</sup> |                           |
| 0 – 5 mm <sup>2</sup>                 | 63 (56,2)             | 9 (27,2)                        | 54 (68,3)           | 0,000 <sup>b</sup> | 5,760<br>(2,340 - 14,181) |
| ≥ 6 mm <sup>2</sup>                   | 49 (43,7)             | 24 (72,7)                       | 25 (31,6)           |                    |                           |
| <b>Afectación ganglionar</b>          |                       |                                 |                     |                    |                           |
| ≤ 1 ganglio linfático                 | 38 (33,9)             | 4 (12,1)                        | 34 (43,0)           | 0,000 <sup>b</sup> |                           |
| 2 – 3 ganglios linfáticos             | 55 (49,1)             | 10 (30,3)                       | 45 (56,9)           |                    |                           |
| ≥ 4 ganglios linfáticos               | 19 (16,9)             | 19 (57,5)                       | -                   |                    |                           |
| <b>Metástasis a distancia</b>         |                       |                                 |                     |                    |                           |
| M <sub>0</sub>                        | 37 (33,0)             | -                               | 37 (46,8)           | 0,000 <sup>b</sup> |                           |
| M <sub>1a</sub>                       | 29 (25,8)             | 1 (3,0)                         | 28 (35,4)           |                    |                           |
| M <sub>1b</sub>                       | 30 (26,7)             | 16 (48,4)                       | 14 (17,7)           |                    |                           |
| M <sub>1c</sub>                       | 16 (14,2)             | 16 (48,4)                       | -                   |                    |                           |
| <b>Ulceración</b>                     |                       |                                 |                     |                    |                           |
| Ulcerado                              | 41 (36,6)             | 21 (63,6)                       | 20 (25,3)           | 0,000 <sup>b</sup> | 5,163<br>(2,158 – 12,346) |
| No ulcerado                           | 71 (63,3)             | 12 (36,3)                       | 59 (74,6)           |                    |                           |

A Resultado expresado como media±DE. B Estadísticamente significativo. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

A continuación se observa que la localización topográfica en tronco, cara, cuero cabelludo y/o cuello resultó asociarse significativamente con la mortalidad (p=0,000). Se observa además cómo

el estadio clínico al diagnóstico ≥ III se asoció también a la mortalidad en los pacientes que conformaron la muestra (p=0,001; OR: 6,069; IC: 1,950 – 18,889). (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de pacientes según variables clínicas

| Variables                       | Total<br>N=112 (%) | Grupo<br>fallecidos<br>n=33 (%) | Grupo vivos<br>n=79 | P                  | OR<br>(IC 95 %)           |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Localización topográfica</b> |                    |                                 |                     |                    |                           |
| Miembro inferior<br>y/o cadera  | 42 (37,5)          | 5 (15,1)                        | 37 (46,8)           | 0,000 <sup>b</sup> |                           |
| Tronco                          | 12 (10,7)          | 8 (24,2)                        | 4 (5,0)             |                    |                           |
| Miembro superior<br>y/o hombros | 32 (28,5)          | -                               | 32 (40,5)           |                    |                           |
| Cara                            | 8 (7,1)            | 6 (18,1)                        | 2 (2,5)             |                    |                           |
| Cuero cabelludo<br>y/o cuello   | 18 (16,0)          | 14 (42,4)                       | 4 (5,0)             |                    |                           |
| <b>Estadio clínico</b>          |                    |                                 |                     |                    |                           |
| < III                           | 40 (35,7)          | 4 (12,1)                        | 36 (45,5)           | 0,001 <sup>b</sup> | 6,069<br>(1,950 – 18,889) |
| ≥ III                           | 72 (64,2)          | 29 (87,8)                       | 43 (54,4)           |                    |                           |

<sup>b</sup> Estadísticamente significativo. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

En cuanto a los tipos de tratamiento empleados, se observó que la mayoría de los pacientes tratados en el período de estudio fueron sometidos a intervención quirúrgica con monoterapia o combinada con otras formas de tratamiento. Las otras formas de tratamiento

fueron más frecuentes en el grupo de fallecidos, siendo esta asociación estadísticamente significativa (p=0,000). Los pacientes con niveles de LDH aumentados, por encima de 333 UI/l tuvieron 14 veces más probabilidades de morir que aquellos con cifras inferiores (p=0,000; OR: 14,509; IC: 5,426 - 38,795). (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según tipos de tratamientos y complementarios al diagnóstico

| Variables                                                  | Total<br>N=112 (%) | Grupo<br>fallecidos<br>n=33 (%) | Grupo vivos<br>n=79 | P                  | OR<br>(IC 95 %)            |
|------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>Tratamiento</b>                                         |                    |                                 |                     |                    |                            |
| Cirugía                                                    | 69 (61,6)          | 13 (39,3)                       | 56 (70,8)           | 0,000 <sup>b</sup> |                            |
| Radioterapia                                               | 3 (2,6)            | 3 (9,0)                         | -                   |                    |                            |
| Quimioterapia                                              | 4 (3,5)            | 4 (12,1)                        | -                   |                    |                            |
| Inmunoterapia                                              | 1 (0,8)            | 1 (3,0)                         | -                   |                    |                            |
| Cirugía + otro<br>tratamiento                              | 32 (28,5)          | 9 (27,2)                        | 23 (29,1)           |                    |                            |
| Radioterapia +<br>quimioterapia                            | 1 (0,8)            | 1 (3,0)                         | -                   |                    |                            |
| Quimioterapia +<br>inmunoterapia                           | 2 (1,7)            | 2 (6,0)                         | -                   |                    |                            |
| Niveles de LDH<br>sanguínea al<br>diagnóstico <sup>a</sup> | 308,2±86,25        | 370,2±65,45                     | 281,2±80,31         | 0,000 <sup>b</sup> |                            |
| < 333 UI/l                                                 | 73 (65,1)          | 8 (24,2)                        | 65 (82,2)           | 0,000 <sup>b</sup> | 14,509<br>(5,426 - 38,795) |
| ≥ 333 UI/l                                                 | 39 (34,8)          | 25 (75,7)                       | 14 (17,7)           |                    |                            |

<sup>a</sup> Resultado expresado como media±DE. <sup>b</sup> Estadísticamente significativo. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

Se muestra el área bajo la curva ROC o estadístico C, que representa la capacidad predictiva de las variables cuantitativas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Se observa que el índice de Breslow resultó la variable con mayor capacidad predictiva para mortalidad en la muestra

estudiada, con un área de 0,849 (IC: 0,770 - 0,923) así como el valor del estadístico C de la LDH (C: 0,847; IC: 0,761 - 0,937); ambas traduciendo un excelente valor pronóstico. El análisis del estadístico C del índice mitótico tradujo una buena capacidad predictiva (C: 0,705; IC: 0,599 - 0,812). (Tabla 5).

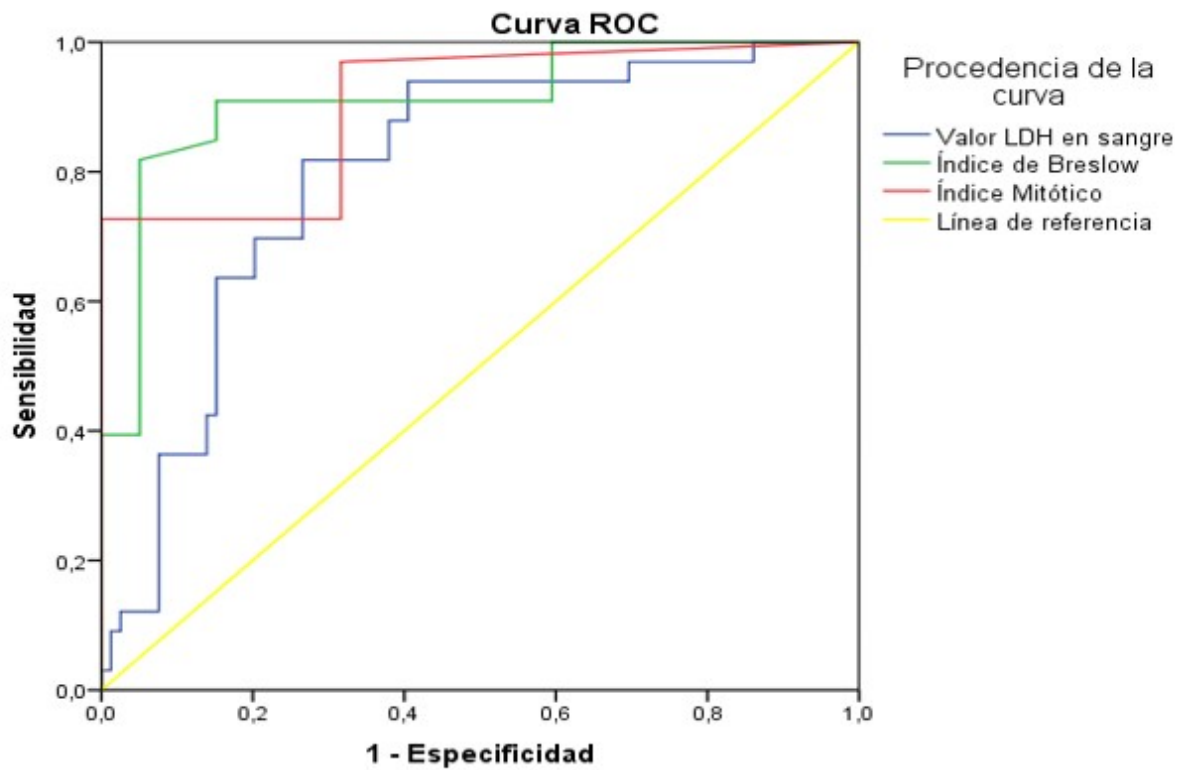
**Tabla 5.** Áreas bajo las curvas ROC correspondientes a las variables cuantitativas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado

| Variables resultado de contraste | Área  | Error típico | P     | Intervalo de confianza asintótico al 95 % |                 |
|----------------------------------|-------|--------------|-------|-------------------------------------------|-----------------|
|                                  |       |              |       | Límite inferior                           | Límite superior |
| Valor LDH en sangre              | 0,847 | 0,039        | 0,000 | 0,770                                     | 0,923           |
| Índice de Breslow                | 0,849 | 0,045        | 0,000 | 0,761                                     | 0,937           |
| Índice mitótico                  | 0,705 | 0,054        | 0,001 | 0,599                                     | 0,812           |

Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Se muestra la curva ROC correspondiente a la capacidad discriminadora de las variables

cuantitativas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. (Gráfico 1).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Gráfico 1.** Curva ROC correspondiente a la capacidad discriminadora de las variables cuantitativas

Se muestran los resultados del análisis multivariado de Regresión Logística Binaria, la cual determinó como factores pronósticos de mortalidad a las variables: localización en cabeza, cuello o tronco ( $p=0,000$ ; OR: 9,720; IC: 7,684-12,546), índice de Breslow mayor que 2,01 mm ( $p=0,047$ ; OR: 0,981; IC: 0,563 - 1,096), nivel de Clark V ( $p=0,050$ ; OR: 1,246; IC: 0,985 - 1,870), índice mitótico  $\geq 6 \text{ mm}^2$  ( $p=0,012$ ; OR:

12,408; IC: 9,012 - 14,897), afectación ganglionar  $\geq 2$  ganglios ( $p=0,012$ ; OR= 6,316; IC= 4,541 - 8,291), valor de LDH en sangre  $\geq 333 \text{ UI/l}$  ( $p=0,031$ ; OR: 18,905; IC: 14,750 - 21,053), metástasis a pulmón u otras vísceras ( $p=0,010$ ; OR: 6,206; IC: 4,342 - 8,001), ulceración ( $p=0,049$ ; OR: 0,528; IC: 0,120 - 0,856) y el tipo de tratamiento no quirúrgico ( $p=0,008$ ; OR: 8,311; IC: 7,098 - 9,366). (Tabla 6).



**Tabla 6.** Variables predictoras de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. Análisis de Regresión Logística Binaria

| Variables                               | Coefficiente de regresión | Error típico | X <sup>2</sup> de Wald | P                  | OR<br>IC (95%)              |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------|------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Localización en cabeza, cuello o tronco | 3,831                     | 0,007        | 3,804                  | 0,000 <sup>b</sup> | 9,720<br>(7,684 - 12,546)   |
| Índice de Breslow > 2,01 mm             | -1,173                    | 0,734        | 4,135                  | 0,047 <sup>b</sup> | 0,981<br>(0,563 - 1,096)    |
| Nivel de Clark V                        | -1,402                    | 0,870        | 5,120                  | 0,050 <sup>b</sup> | 1,246<br>(0,985 - 1,870)    |
| Índice mitótico ≥ 6 mm <sup>2</sup>     | 2,897                     | 0,654        | 2,257                  | 0,012 <sup>b</sup> | 12,408<br>(9,012 - 14,897)  |
| Afectación ganglionar ≥ 2 ganglios      | 2,974                     | 0,676        | 3,682                  | 0,012 <sup>b</sup> | 6,316<br>(4,541 - 8,291)    |
| Valor de LDH en sangre ≥ 333 UI/l       | 1,939                     | 0,179        | 3,066                  | 0,031 <sup>b</sup> | 18,905<br>(14,750 - 21,053) |
| Metástasis a pulmón u otras vísceras    | 2,970                     | 0,656        | 3,632                  | 0,010 <sup>b</sup> | 6,206<br>(4,342 - 8,001)    |
| Ulceración                              | -2,052                    | 0,606        | 2,418                  | 0,049 <sup>b</sup> | 0,528<br>(0,120 - 0,856)    |
| Tratamiento no quirúrgico               | 3,094                     | 0,612        | 2,926                  | 0,008 <sup>b</sup> | 8,311<br>(7,098 - 9,366)    |
| Constante                               | -3,736                    | 0,680        | 12,460                 | 0,000 <sup>b</sup> | 0,033                       |

<sup>b</sup> Estadísticamente significativo. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

## DISCUSIÓN

Con el paso de los años han sido múltiples los estudios del MMC para determinar los factores que influyen en la evolución de los pacientes afectados por este tumor, sobre todo, en su mortalidad.

Si bien las estadísticas internacionales<sup>(13)</sup> y estudios cubanos<sup>(15,17)</sup> plantean que el MMC es más frecuente en el sexo masculino, debido a una mayor exposición solar profesional; en el presente estudio fue más frecuente el sexo femenino.

Esto puede estar atribuido al hecho de que, como explican Pedraza y cols.<sup>(18)</sup> las mujeres tienen mayor preocupación por su aspecto que los hombres, y por tanto, buscan mayor atención médica. En relación a la mortalidad, esta fue significativamente mayor en los hombres, aunque no constituyó un factor pronóstico de mortalidad, según el análisis multivariado.

La edad, el sexo y el color de la piel de los pacientes no constituyeron factores pronósticos de mortalidad, pues se plantea que ninguna de estas variables trae consigo implícitos otros

factores biológicos que determinen, de forma general, un comportamiento más agresivo del MMC.<sup>(19)</sup>

El índice de Breslow, entendido como la información cuantitativa acerca de la profundidad del tumor en la piel y tejidos más profundos, es el factor pronóstico más importante para el MMC, tal es así, que es uno de los factores pronósticos empleados para la clasificación: Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), junto con la ulceración, el índice mitótico, el número y tamaño de los ganglios metastásicos, la presencia de metástasis y los niveles de LDH sérica.<sup>(14)</sup>

Kunte y cols.<sup>(20)</sup> plantean que se considera al índice o espesor de Breslow como el mayor predictor de metástasis ganglionar; a mayor espesor de Breslow, mayor riesgo de metástasis ganglionar. Esto se debe, según Kronau-Manzoni<sup>(10)</sup>, a que, mientras mayor profundidad posee el tumor en la piel, mayor probabilidad de infiltración linfática existe.

En el presente estudio, el índice de Breslow también demostró ser un factor pronóstico

importante, porque fue el principal factor pronóstico de mortalidad. Más que un límite preciso para determinar la mortalidad según esta variable histológica, se puede plantear que mientras mayor es el espesor del tumor, mayor mortalidad existirá.

Por su parte el nivel de Clark, el cual detalla en forma cualitativa el nivel de invasión del MMC en las distintas capas de la piel, constituyó otro factor pronóstico de mortalidad, específicamente el nivel V; como se muestra en los resultados del presente estudio. Ello coincide con la bibliografía sobre el tema, debido a que, semejante al índice de Breslow, a mayor profundidad en las capas histológicas de la piel, mayor infiltración linfática y vascular y mayor probabilidad de enfermedad diseminada.<sup>(8)</sup>

A pesar que el nivel de Clark ha desaparecido de la actual clasificación de la AJCC, se incluye en el estudio de Martínez Menchón, titulado: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) en melanoma. Comparación de dos métodos de procesamiento histológico publicado en la Universidad de Murcia al ser un dato que figura en la mayoría de los informes de anatomía patológica.

En la investigación de Marchese ML, Stringa M, Valdez R, Factores pronósticos en el melanoma publicado en Dermatología Argentina, se ha descrito una correlación inversa entre la sobrevida y el grado de profundidad tumoral, al plantearse tasas de sobrevida a los 5 años de 95 %, 82 %, 71 % y 39 % para los niveles de Clark II, III, IV y V, respectivamente.

En la actualidad, los niveles de Clark se han encontrado de mayor utilidad para establecer la supervivencia en tumores localizados en áreas con piel delgada (por ejemplo, párpados y escroto); pues en estas áreas el índice de Breslow puede ser menos de 2 mm, sin embargo, el tumor puede haber invadido dermis o hipodermis, con alto riesgo de producir metástasis.<sup>(12)</sup>

El índice mitótico es otro de los factores pronósticos de mayor importancia identificados para el MMC. Definido como el coeficiente del N° de células en mitosis/ N° total de células x mm<sup>2</sup>, es aceptado actualmente como factor pronóstico independiente y algunos autores le atribuyen mayor importancia que la ulceración como factor pronóstico.<sup>(13)</sup> Marchese y cols. plantean que la sobrevida a los 8 años de los pacientes con

melanoma con más de 6 mitosis/mm<sup>2</sup> es de solo del 38,2 % frente al 95 % de los que no presentan mitosis. Esto es a causa de que el índice mitótico es directamente proporcional al índice de Breslow.

Otro de los factores pronósticos de gran importancia en el estudio del MMC es la afectación de ganglios linfáticos. Esto se planteó en el estudio de Lastra J, Khalek Y, Villani D, Palacios L, Koury K, titulado: Nivel de Breslow estado del ganglio centinela como factor predictivo de sobrevida libre de enfermedad en melanoma cutáneo a partir de la aceptación. De forma indiscutible, la BGC supuso un antes y un después en el manejo del paciente con MMC, como el procedimiento diagnóstico más preciso para determinar el estado histológico de los ganglios linfáticos regionales, proporcionando una mejor clasificación de la enfermedad tumoral, guiando más certeramente el tratamiento, y por tanto, logrando una mayor sobrevida de los pacientes afectados.

La ulceración constituye otro de los importantes factores pronósticos histológicos para el MMC. Se define histológicamente como la combinación de los siguientes hallazgos: defecto en el grosor total de la epidermis (incluyendo ausencia del estrato córneo y membrana basal), evidencia de cambios reactivos (por ejemplo, depósito de fibrina o neutrófilos), y adelgazamiento, desaparición o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante en ausencia de trauma o un procedimiento quirúrgico reciente.<sup>(4)</sup>

Se comunicó que la ulceración es menos frecuente en los melanomas delgados (6 % en los melanomas < 1 mm) y más frecuente en los melanomas gruesos (63 % en los > 4 mm). También se observó que los melanomas ulcerados mayores de 4 mm sin afectación ganglionar tienen peor pronóstico que algunos melanomas con metástasis locorregionales. En la investigación de Marchese y cols. este es un factor pronóstico que aún se está evaluando y cada vez demuestra mayor poder predictivo y determinante de la conducta a seguir ante el MMC.

Algunos estudios comprobaron que la localización del tumor primario es un factor pronóstico independiente. Los pacientes con lesiones en las extremidades tienen mejor pronóstico que aquellos con lesiones en el tronco y en la extremidad cefálica. En el caso del melanoma localizado, se observó un 90 % de

sobrevida a los 10 años en los pacientes con melanomas de las extremidades, frente a un 70 % de sobrevida en los que tienen una localización axial. Algunos estudios plantearon que los pacientes con melanomas ubicados en la cabeza y el cuello mueren 1,84 veces más rápidamente en comparación con los pacientes con melanomas de otras localizaciones como los resultados mostrados en la investigación de Marchese y cols.

Una explicación del peor pronóstico que tienen los pacientes con melanomas ubicados en el tronco, la cabeza y el cuello puede deberse al drenaje linfático. Por ejemplo, para el tronco existe la posibilidad de drenaje a las áreas axilares, a las inguinales, al mediastino y a los ganglios de localización paraaórtica, lo que justificaría la presencia de un patrón de diseminación diferente entre esas áreas con respecto a los localizados en las extremidades, con un menor porcentaje de diseminación sistémica. Lo mismo ocurriría con los melanomas de la cabeza y el cuello, ya que son zonas muy irrigadas y con gran variabilidad de drenaje linfático como lo muestra la investigación de Marchese y cols.

El tratamiento del MMC es fundamentalmente quirúrgico centrado en la lesión primaria y en el territorio ganglionar de drenaje. En el melanoma primario se recomienda que se realice la escisión quirúrgica definitiva con márgenes de seguridad adecuados en las primeras 4 a 6 semanas del diagnóstico.<sup>(4)</sup>

El tratamiento adyuvante del melanoma reseado con alto riesgo de recurrencia con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) ha demostrado influenciar el comportamiento de la enfermedad en ensayos clínicos controlados aleatorizados, con una significativa mejoría en la sobrevida libre de metástasis. El resto de los tratamientos, dígame radioterapia y quimioterapia, no ha demostrado éxito terapéutico en cuanto a efectos curativos, así que solo se reserva para la enfermedad en estadio terminal para paliar los síntomas asociados.<sup>(4)</sup> Por tanto, es de esperar que el tratamiento no quirúrgico, dígame RT, quimioterapia, inmunoterapia, RT + quimioterapia, quimioterapia + inmunoterapia, constituya un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con MMC como lo fue en el estudio, lo cual se puede evidenciar en los resultados de esta investigación.

El valor de la LDH es uno de los factores

predictores de descenso de supervivencia, correlacionándose estos niveles con el número de metástasis. Un estudio reportó que la elevación de la LDH tiene una sensibilidad del 79 % y especificidad del 92 % para detectar progresión a estadio IV de melanoma.<sup>(4)</sup>

Los pacientes con valores de LDH normales durante un año de seguimiento presentaron una sobrevida del 65 % en comparación con un 32 % de aquellos con LDH aumentada ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, la LDH debe medirse en el estadio IV, y si se encuentra elevada, se clasifica dentro del grupo M1c sin tener en cuenta el sitio de la metástasis; aunque existen estudios que plantean que se puede medir en cualquier fase, siendo un factor pronóstico de gran importancia.<sup>(12)</sup>

En el presente estudio, los niveles de LDH fueron igualmente un fuerte factor pronóstico de mortalidad, específicamente cuando estos eran mayores o iguales a 333U/l. Los autores de este trabajo consideran que la identificación de estos factores contribuiría a la correcta estratificación de los pacientes con más probabilidades de evolucionar de manera desfavorable, lo que elevaría la calidad de la atención médica desde el punto de vista multidisciplinario.

Los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo fueron el índice de Breslow, el nivel de Clark, el índice mitótico, la afectación ganglionar, las metástasis a pulmón u otras vísceras, la localización del tumor en cabeza, cuello o tronco, la presencia de ulceración, el tratamiento no quirúrgico y los mayores valores de LDH en sangre.

Conocer estos factores permitirá identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de fallecer, sobre los cuales es aún más necesario tener una conducta terapéutica integral y eficaz, así como un seguimiento estrecho que garantice la sobrevida de los afectados por el tumor maligno de piel más agresivo.

### **Conflicto de intereses:**

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses en el estudio.

### **Los roles de autoría:**

1. Conceptualización: Víctor Ernesto González

Velázquez, Lázaro Roque Pérez y Elys María Pedraza Rodríguez.

2. Curación de datos: Víctor Ernesto González Velázquez.

3. Análisis formal: Víctor Ernesto González Velázquez y Lázaro Roque Pérez.

4. Adquisición de fondos: Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez y Mabel González Escudero.

5. Investigación: Víctor Ernesto González Velázquez, Lázaro Roque Pérez y Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez.

6. Metodología: Víctor Ernesto González Velázquez, Lázaro Roque Pérez y Elys María Pedraza Rodríguez.

7. Administración del proyecto: Víctor Ernesto González Velázquez y Elys María Pedraza Rodríguez.

8. Recursos: Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez y Mabel González Escudero.

9. Software: Víctor Ernesto González Velázquez.

10. Supervisión: Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez y Mabel González Escudero.

11. Validación: Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez y Mabel González Escudero.

12. Visualización: Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez y Mabel González Escudero.

13. Redacción del borrador original: Víctor Ernesto González Velázquez y Lázaro Roque Pérez.

14. Redacción revisión y edición: Víctor Ernesto González Velázquez, Lázaro Roque Pérez, Elys María Pedraza Rodríguez, Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez y Mabel González Escudero.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alcalá D, García DA, Torres S, Trejo JR, Medina A, Cardona MA. Elección de márgenes quirúrgicos para el tratamiento del carcinoma basocelular. *Dermatol* [revista en Internet]. 2015 [citado 24 May 2020];59(4):[aprox. 8p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd154f.pdf>

2. Acosta AE, Fierro E, Velásquez VE, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. *Rev Asoc Col Dermatol* [revista en Internet]. 2009 [citado May 24];17(2):[aprox. 18p]. Disponible en: [https://www.dermatologia.hc.edu.uy/images/stories/7\\_revision-melanomas.pdf](https://www.dermatologia.hc.edu.uy/images/stories/7_revision-melanomas.pdf)

3. Lavanderos J, Pérez JA, Jeria S, Concha D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad Cir* [revista en Internet]. 2010 [citado May 24];24(1):[aprox. 9p]. Disponible en: <https://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v24n1/art08.pdf>

4. Zuluaga MA, Arellano I, Ocampo J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastático. *Cir Cir* [revista en Internet]. 2015 [citado May 24];84(1):[aprox. 7p]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-actualizacion-el-tratamiento-quirurgico-del-S0009741115001486>

5. Yabor AM, Díaz MJ, Peña OR, Álvarez VJ, Morales A. Melanoma maligno cutáneo en pacientes de la provincia de Las Tunas. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en Internet]. 2015 [citado May 24];40(12):[aprox. 12p]. Disponible en: [https://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/483/html\\_120](https://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/483/html_120)

6. Rodríguez JR, Ibáñez E, Vázquez U. Melanoma lentiginoso acral: a propósito de un caso. *Medicent Electrón* [revista en Internet]. 2014 [citado May 24];18(4):[aprox. 4p]. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432014000400010](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432014000400010)

7. Cortés OM, Matos FN, Corria JE, Chávez PL, Moh SH. Aspectos clínicos epidemiológicos del Melanoma Maligno Cutáneo. *Hospital Celia Sánchez Manduley*. 2011-2012. *Multimed* [revista en Internet]. 2014 [citado May 24];18(3):[aprox. 13p]. Disponible en: <https://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/57/1170>

8. Pedraza EM, González VE, Medina JI, Rodríguez LL. Caracterización clínica del dolor y calidad de vida global en pacientes con tumores malignos. *Univ Méd Pinareña* [revista en Internet]. 2019 [citado May 24];15(2):[aprox. 7p]. Disponible en: <https://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/344/pdf>

9. Roque L, Alfonso Y. A propósito del artículo: Intervención educativa dirigida a la protección solar en niños. 16 de Abril [revista en Internet]. 2018 [citado May 24];57(268):[aprox. 2p]. Disponible en: [https://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/661/pdf\\_170](https://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/661/pdf_170)
10. Osorio MC, García EA, Monzón AN, Rodríguez E, Joan A. Algunas reflexiones sobre el melanoma cutáneo en Cuba. Folia Dermatol Cubana [revista en Internet]. 2008 [citado Ene 10];2(2):[aprox. 10 p]. Disponible en: [https://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2\\_2\\_08/fdc208.htm](https://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2_2_08/fdc208.htm)
11. Kronau S, Gómez E, Barrios I, Torales J. Relación entre ganglio centinela positivo y el espesor de Breslow en pacientes con melanoma cutáneo primario. Rev Nac Itauguá [revista en Internet]. 2017 [citado Abr 18];9(1):[aprox. 5p]. Disponible en: [https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2072-81742017000100019&lng=en](https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742017000100019&lng=en)
12. Telich JE, Monter A, Víctor A, Apellaniz A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. Acta Médica Grupo Ángeles [revista en Internet]. 2017 [citado May 24];15(2):[aprox. 6p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2017/am172q.pdf>
13. Piamo AJ. Implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la mutación BRAF V600E en melanomas cutáneos. Rev inf cient [revista en Internet]. 2019 [citado Ene 21];98(3):[aprox. 12p]. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000300413&lng=es](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000300413&lng=es)
14. Ayala ZE, González MR, Villafuerte J, Corrales Y, Pérez G, Nualla D. Caracterización histopatológica del melanoma maligno cutáneo. Provincia de Cienfuegos. 2009-2011. Medisur [revista en Internet]. 2018 [citado May 24];16(4):[aprox. 8p]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3893>
15. Blanco CA. Melanoma nodular en borde de pie. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2014 [citado May 24];18(2):[aprox. 6 p]. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942014000200016&lng=es](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000200016&lng=es)
16. Quiroga LP. Descripción de las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno cutáneo en material recibido en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011 [Internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2014 [citado 12 Sep 2019]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/50112/1098627060.2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Martínez MS. Melanoma Maligno Cutáneo. Estudio de características morfológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario predictivas de metástasis en ganglio centinela [Internet]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007 [citado 27 May 2019]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4229/smg1de1.pdf>
18. Schadendorf D, van Akkooi AC, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. Lancet. 2018;392(10151):971-84
19. Camacho CP, Gerson R, Góngora MA, Villalobos A, Blanco YC, López O. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. An Med (Mex) [revista en Internet]. 2017 [citado 24 Mar 2020];62(3):[aprox. 11 p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2017/bc173g.pdf>
20. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. J Am Acad Dermatol. 2011;64(4):655-62