

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



Supervivencia en relación con el grosor del tumor en pacientes con melanoma cutáneo

Nombre de la tutora clínica: Alicia Lapresta Lázaro

Servicio: Dermatología

Nombre del Alumno: Raquel de la Cruz Alache

Curso: 6º

Nombre de la tutora metodológica: Rocío Queipo

Hospital: Hospital Universitario de Getafe

Villaviciosa de Odón, mayo 2025

ÍNDICE:

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:	1
2. ABSTRACT AND KEY WORDS:	2
3. INTRODUCCIÓN:	3
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	6
4.1 HIPÓTESIS.....	6
4.2 OBJETIVO PRINCIPAL	6
4.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS	6
5. METODOLOGÍA:	7
6. RESULTADOS:	10
7.1 DETERMINAR LA SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	10
7.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN Y LAS VARIABLES	12
7.3 DETERMINAR LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES Y EL SUBTIPO DE MELANOMA	14
7.4 ASOCIACIÓN ENTRE EL GROSOR DEL TUMOR Y VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS	17
7.5. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES	21
7. DISCUSIÓN:	23
8. CONCLUSIONES:	27
9. BIBLIOGRAFIA:	27
10. ANEXOS:	I
I. ANEXO 1: COMPROMISOS	I
II. ANEXO 2: VARIABLES	II
III. ANEXO 3: TABLAS DE LA DISCUSIÓN	IV
IV. ANEXO 4: COMITÉ DE ÉTICA	V

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Categoría de T en el melanoma AJCC.....	5
Tabla 2. Supervivencia en 1,3,5 años en función del índice de Breslow	11
Tabla 3. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra	13
Tabla 4. Asociación entre el subtipo de melanoma y las características demográficas, localización y grosor del tumor.....	14
Tabla 6. Subtipos de melanoma y su asociación a las metástasis y ulceración histológica.....	16
Tabla 7. Asociación entre la edad y el grosor del tumor	17
Tabla 8. Asociación entre el sexo y el grosor del tumor	18
Tabla 9. Asociación entre la localización y el grosor del tumor.....	19
Tabla 10. Porcentaje de pacientes con metástasis y ulceración según el grosor del tumor	20
Tabla 13. Variables.....	II
Tabla 14. Comparación de la supervivencia 5 años en nuestro hospital con respecto de otros.IV	
Tabla 15. Epidemiología de los subtipos de melanoma diagnosticados en nuestro área con respecto al de referencia (31).....	IV

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio	10
Figura 2. Porcentaje de supervivencia a los cinco años en función del índice de Breslow	11
Figura 3. Curva de supervivencia en función del índice de Breslow.....	12
Figura 4. Distribución de la edad según grosor del tumor.....	18
Figura 5. Curva de supervivencia en función del subtipo clínico.....	22

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, a mi tutora, la doctora Alicia Lapresta, por su dedicación, su orientación constante y sus valiosas aportaciones, que han sido clave en el desarrollo de este proyecto.

A mi familia, por su apoyo incondicional, su confianza y por ser siempre un pilar fundamental a lo largo de toda mi trayectoria académica.

Finalmente, quiero dedicar un reconocimiento especial a Claudia, por su acompañamiento y por haberse convertido en el motor que me ha impulsado a seguir adelante en los momentos más desafiantes.

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

INTRODUCCIÓN: El melanoma es la principal causa de mortalidad por tumores cutáneos y es uno de los principales tumores malignos de la piel que se origina en los melanocitos.

OBJETIVO: Este estudio tuvo como objetivo comparar el porcentaje de supervivencia a los 5 años en pacientes diagnosticados de melanoma en función del grosor del tumor. La hipótesis fue que la supervivencia en pacientes de riesgo alto, con un índice de Breslow mayor de 4 mm es del 55% a los 5 años.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron 76 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo en el Hospital universitario de Getafe desde enero de 2015 a diciembre del 2019. Para la recogida de los datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y para el análisis estadístico se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meyer y se realizó el test de Long Rank.

RESULTADOS: De los 76 pacientes incluidos en el estudio fallecieron el 23,7%, es decir, 18 pacientes a lo largo del seguimiento de cinco años. Se calculó la supervivencia a cinco años en pacientes con un índice de Breslow ≥ 4 y se obtuvo que era del 46,7%.

CONCLUSION: El estudio ha mostrado evidencia de que la supervivencia en pacientes con un Breslow ≥ 4 es menor de lo esperado según la literatura y de lo que se observa en otros países. Mostrando una mayor agresividad y menor porcentaje de supervivencia.

PALABRAS CLAVE: índice de Breslow, supervivencia, melanoma cutáneo, epidemiología, diagnóstico, sexo, edad, factores pronósticos.

2. ABSTRACT AND KEY WORDS:

ABSTRACT: Melanoma represents the leading cause of mortality among cutaneous tumors and is also one of the most common malignant neoplasms of the skin, arising from the malignant transformation of melanocytes.

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the 5-year survival rate of patients diagnosed with melanoma based on tumor thickness. The hypothesis was that the 5-year survival rate of high-risk patients, defined by a Breslow index greater than 4 mm, would be 55%.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted, encompassing 76 patients diagnosed with cutaneous melanoma at the Hospital Universitario de Getafe between January 2015 and December 2019. Data collection was performed through the systematic review of medical records. For statistical analysis, survival outcomes were evaluated using Kaplan-Meier survival curves, and comparisons between groups were assessed via the Log-Rank test.

RESULTS: Among the 76 patients included in the study, 23.7% (18 patients) died during the five-year follow-up period. The five-year survival rate for patients classified with a Breslow ≥ 4 index was calculated at 46.7%.

CONCLUSION: The findings of this study provide evidence that the five-year survival rate for patients with a Breslow ≥ 4 index is lower than anticipated according to the current literature and in comparison with outcomes reported in other countries. This suggests a higher tumor aggressiveness and a markedly reduced survival probability in this cohort.

KEYWORDS: Breslow index, survival, cutaneous melanoma, epidemiology, diagnosis, sex, age, prognostic factors.

3. INTRODUCCIÓN:

El melanoma es la principal causa de mortalidad por tumores cutáneos y es uno de los principales tumores malignos de la piel que se origina en los melanocitos, pudiendo aparecer de novo o sobre un nevo melanocítico (1,2). Los melanocitos producen dos tipos de pigmentos de melanina: la eumelanina que es de color negro-marrón y la feomelanina que es de color rojo-amarillo. El color de la piel viene determinado por el ratio de eumelanina y feomelanina y no por la concentración de melanocitos (3,4).

Los tumores cutáneos, en concreto el carcinoma basocelular, son los tumores malignos más frecuentes en la población europea (5). El melanoma cutáneo (MC) representa únicamente el 4% de los cánceres cutáneos, sin embargo, representa el 75% de las muertes por tumores cutáneos (6). El MC se encuentra posicionado entre las diez neoplasias malignas más frecuentes en Europa (7).

En estadios iniciales es posible ofrecer un tratamiento curativo mediante cirugía. El principal problema es su alta capacidad para producir metástasis principalmente linfáticas y hematológicas, lo cual influye desfavorablemente en el pronóstico, teniendo una supervivencia del 23% a los 5 años en aquellos que metastatizan (6,7).

En los últimos años la incidencia del melanoma ha ido en aumento pasando en España de ser de 8,8 casos/100000 habitantes en 2015 a 13,1 en 2020 (8). Sin embargo tenemos una incidencia mucho menor que otros países como Nueva Zelanda o Australia que es aproximadamente de 51 casos/100.000 (9). El diagnóstico melanoma ha seguido aumentando en los últimos años estimándose en el año 2020 de 325.000 nuevos casos y 57.000 muertes (10). A pesar de esto la mortalidad se ha reducido en un 30% sobre todo en la última década con la introducción de las terapias dirigidas y medidas de salud pública centradas en la prevención primaria y el diagnóstico precoz (9,10).

No se conoce la etiopatogenia completa del melanoma, pero gracias a la secuenciación genómica masiva de melanomas, se evidenció que la mutación más frecuente era la activadora del oncogén BRAF contenida por el 35-50% de los melanomas, seguida de NRAS en el 10-15%. Estas dos mutaciones han dado lugar al desarrollo de terapias dirigidas de la vía MAPK (11). Otras mutaciones frecuentes que ofrecen una predisposición genética son el protooncogén KIT,

las variaciones en p53 y las mutaciones en el gen PTEN, así como los polimorfismos en el gen del receptor de la melanocortina 1 (MC1R) (12,13).

Dentro de los factores de riesgo más importantes encontramos:

Piel con fototipo tipo I y II, es decir, personas de piel pálida cabello rojo o rubio, pecas e incapacidad para broncearse. En individuos estos que predomina la feomelanina, que tiene una capacidad débil para proteger contra la radiación y a su vez han demostrado aumentar las especies reactivas de oxígeno (ROS) inducidos por la radiación. A su vez estos individuos presentan menor proporción o ausencia de eumelanina que es responsable de la protección contra la radiación UV (14).

Las quemaduras solares principalmente en la infancia son el factor de riesgo más frecuente. La exposición solar acumulada es otro factor de riesgo frecuente, así como la exposición intermitente a la luz solar, que parecen tener más repercusión que la exposición a la radiación UV crónica (15,16).

Otros factores de riesgo son la existencia de nevos melanocíticos adquiridos, en concreto se considera de alto riesgo la presencia de más de 100 nevos sin atipia o más de 50 nevos con atipia, lo que aumenta el riesgo relativo por 7.

Otro factor significativo es la presencia de un antecedente familiar de melanoma de primer grado o un antecedente personal de melanoma (17).

Entre los factores que influyen en la supervivencia del melanoma se encuentran:

El sexo femenino que a pesar de presentar una mayor incidencia en la adolescencia y edad adulta hasta los 40 años, han demostrado una clara ventaja en la supervivencia (16).

Tener mayor edad se asocia con un peor pronóstico, lo que se atribuye a cambios relacionados con la inmunosenescencia, a un mayor grosor tumoral y a una mayor incidencia de subtipos más agresivos. En este sentido, el melanoma nodular (MN) destaca por su comportamiento particularmente agresivo, ya que, a diferencia de otros subtipos como el melanoma de extensión superficial (MES), el lentigo maligno (LM) y el melanoma lentigo acral (MLA), carece de una fase de crecimiento radial, lo que favorece un aumento en el grosor tumoral desde su inicio (12,18).

El subtipo histológico, cuando analizamos la supervivencia en función de este se observa que el LM presenta el mejor pronóstico, seguido del MES, que es el más frecuente y se caracteriza por un periodo prolongado de crecimiento radial, lo que facilita su detección temprana. En

contraste, los subtipos con peor pronóstico incluyen el MLA, que ocurre con mayor frecuencia en personas con piel oscura y suele diagnosticarse en estadios avanzados, y el MN, que presenta el peor desenlace debido a su rápida progresión vertical y la ausencia de una fase de crecimiento radial (19,20).

Por otro lado, la localización del tumor también constituye un factor pronóstico independiente. Se ha determinado que la supervivencia es mayor cuando el melanoma se encuentra en las extremidades, mientras que su localización en áreas como las manos, los pies, el abdomen y, especialmente, la espalda y el cuero cabelludo, se asocia con un peor pronóstico (18).

En 1970 Alexander Breslow desarrollo un nuevo método para clasificar el melanoma basándose en la medición de la profundidad del tumor en milímetros desde la capa granular de la epidermis hasta el punto más profundo del tumor utilizando un micrómetro ocular. Esto permitió demostrar que pacientes con melanomas más finos, es decir un actual T1, T2 tenían menor riesgo de metástasis y mejor supervivencia global y libre de enfermedad (6). Por otra parte el uso del índice se extendió gracias a su fiabilidad y sobre todo a su facilidad para la medición mediante anatomía patológica y su gran reproductibilidad (21).

Actualmente el sistema de estadificación AJCC del melanoma incluye el grosor tumoral, la ulceración, la presencia de metástasis a distancia, la invasión de ganglios linfáticos y la localización del tumor. El grosor tumoral, también denominado índice de Breslow es el factor pronóstico que mejor discrimina la curva de supervivencia (22,23).

A partir del sistema de estadificación de la AJCC en la 8ª edición, en el TNM, la categoría de la T en la estadificación pasó a tener en cuenta únicamente el índice de Breslow y la presencia o ausencia de ulceración (22). **Tabla 1.**

Tabla 1. Categoría de T en el melanoma AJCC

T1	≤ 1mm	a (< 0,8 sin ulceración) b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm con o sin ulceración)
T2	1 mm – 2 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)

T3	2mm – 4mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)
T4	≥ 4mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)

El objetivo de este estudio es por tanto calcular la proporción de pacientes que sobreviven a los cinco años y estimar la supervivencia en meses en pacientes, mediante el índice de Breslow, y a su vez valorar la influencia que tienen otras variables como la edad, el sexo, la localización, subtipo de melanoma, la ulceración y la presencia de metástasis ganglionares, en la supervivencia del mismo. Otro objetivo es conocer la epidemiología dentro de nuestro área para evaluar si se está realizando un diagnóstico adecuado. Obtener datos para comprar con la supervivencia de otros centros y países.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

4.1 Hipótesis

La hipótesis de nuestro estudio fue determinar si la supervivencia en pacientes de riesgo alto, con un índice de Breslow mayor de 4 mm era del 55% a los 5 años (24).

4.2 Objetivo principal

Nuestro objetivo principal era comparar el porcentaje de supervivencia a los 5 años en pacientes diagnosticados de melanoma en función del grosor del tumor, en pacientes diagnosticados desde enero de 2015 a diciembre del 2019 en el hospital universitario de Getafe.

4.3 Objetivos secundarios

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.
- Describir las características clínicas y asociarlas según el tipo de melanoma.
- Medir si existe relación entre el grosor del tumor: edad, sexo, tiempo de vida, localización, subtipo de melanoma, presencia de metástasis, ulceración.
- Determinar la asociación entre la supervivencia: edad, sexo, localización, subtipo, presencia de metástasis y ulceración.

5. METODOLOGÍA:

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se realizó un estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo y longitudinal cuyos sujetos de estudio fueron los pacientes del área de Dermatología del Hospital Universitario de Getafe con diagnóstico de melanoma cutáneo entre enero de 2015 y diciembre de 2019. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos o cohortes. Por un lado, los pacientes con un grosor menor de 1 mm se incluyeron en la cohorte definida como T1. La segunda cohorte llamada T2 correspondió a un grosor entre 1-2 mm. La tercera cohorte denominada T3 con un grosor entre 2-4 mm. Por último, los pacientes con un grosor superior a 4 mm se incluyeron en la cohorte definida como T4. Se realizó un seguimiento de cinco años a todos los pacientes independientemente de la cohorte. Se excluyeron del estudio los pacientes con diagnóstico en otro hospital y seguimiento en el nuestro, así como los pacientes de los cuales no se disponía de la totalidad de los datos y aquellos en los que no se pudo realizar un seguimiento de cinco años, excluyendo que fuera por fallecimiento.

Para el cálculo de tamaño muestral utilizamos la calculadora GRANMO. Concluimos que era necesario incluir en el estudio 389 pacientes con melanoma cutáneo con un índice de Breslow mayor de 4 mm, para estimar el porcentaje de supervivencia a los cinco años, que se esperaba que fuera del 55%, con una precisión del 5% y un nivel de confianza del 95% (24).

Después de recopilar los datos de los pacientes el grupo de estudio contaba con 76 pacientes.

Para este estudio se han analizado las siguientes variables relevantes para caracterizar a los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en nuestro área. Se han considerado aspectos clínicos, demográficos y relacionados con la evolución del tumor con el objetivo de obtener una visión integral de los factores influyentes en el pronóstico de los pacientes.

Entre las variables clínicas, se ha recogido la supervivencia de los pacientes, entendida como la capacidad de vivir durante 5 años tras el diagnóstico, siendo una variable cualitativa dicotómica con los valores sí o no. A su vez, se ha analizado el grosor del tumor, que se ha clasificado según el índice de Breslow, que mide el grosor en milímetros. Este se ha dividido en cuatro grupos: T1 (≤ 1 mm), T2 (1 – 2 mm), T3 (2 – 4 mm) y T4 (≥ 4 mm), considerando esta variable como cualitativa ordinal. Asimismo, se ha considerado el índice de Breslow como una variable cuantitativa continua, la cual se expresa en milímetros.

En cuanto a las variables demográficas, se ha recogido el sexo de los pacientes, diferenciando entre varón y mujer, como una variable cualitativa dicotómica. También se ha registrado la edad

de los pacientes en años, siendo una variable cuantitativa discreta que permite conocer la distribución de los pacientes por grupos de edad.

En términos de la evolución clínica del melanoma, se ha analizado el tiempo de vida desde el diagnóstico, registrado en meses desde la fecha del diagnóstico hasta el fallecimiento de los pacientes, representando una variable cuantitativa discreta. Además, se ha recogido la localización del melanoma en el cuerpo, detallando la zona afectada, siendo esta una variable cualitativa nominal.

También se ha registrado la metástasis ganglionar, que refleja la extensión del melanoma a los ganglios linfáticos, clasificada como Sí o No; la metástasis cutánea, que refleja la extensión del tumor a la piel, con los valores Sí o No; metástasis viscerales, que indica la extensión del tumor a las vísceras, clasificada como Sí o No; y metástasis cerebral, que evalúa la extensión del tumor al sistema nervioso central (SNC), también clasificada como Sí o No, todas ellas como variables cualitativas dicotómicas. Además, se ha valorado la ulceración, definida como la presencia de un proceso ulcerativo en el melanoma, con valores Sí o No.

Finalmente, se ha analizado el subtipo de melanoma presente en los pacientes, clasificándolos en cuatro categorías: melanoma nodular, melanoma de extensión superficial, lentigo maligno y lentigo acral, siendo esta una variable cualitativa nominal. Ver anexo II (**Tabla 10**)

La recogida de datos se realizó mediante el acceso a los historiales clínicos de los pacientes. Una vez se recogieron los datos, se generó una base de datos seudonimizada por la tutora clínica.

El estudiante estuvo en todo momento supervisado por el tutor. La base de datos fue pseudonimizada. Para el proceso de pseudonimización de la base de datos se crearon dos bases de datos que únicamente compartirán un código de asignación para cada paciente. Una contenía dicho código y los datos identificativos, y solo el tutor clínico podía custodiarla y acceder a la misma. La otra base de datos únicamente contenía, el código de asignación y los datos clínicos necesarios para la investigación. Esta última fue la empleada por el estudiante para el TFG. La base de datos no identificativa fue la empleada para realizar el análisis estadístico del estudio. La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del hospital y no se incluyó en ellos dispositivos móviles externos.

En cuanto al análisis estadístico se ha realizado primero un análisis descriptivo:

- La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

- La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante la media \pm la desviación típica ($\mu \pm dt$) cuando siguió una distribución normal y en el caso contrario mediante mediana y rango intercuartílico.
- Para comprobar normalidad de las variables se realizó mediante el test de Shapiro Wilk ($n > 0.05 =$ normalidad).
- Se realizó un Análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan meyer.

A continuación, se ha realizado un análisis bivariado:

- Para determinar la asociación de 2 variables cualitativas independientes se realizó mediante el test Chi cuadrado
- Para medir la asociación entre una variable cualitativa de 2 categorías y una cuantitativa si presentó una distribución normal se realizó mediante t de Student, de no ser normal se utilizó U de Mann Whitney.
- Para medir la asociación entre una variable cualitativa de más de 2 categorías con una cuantitativa se usó test Anova o Kruskal Wallis.
- Para medir la asociación entre 2 variables cuantitativas se ha usado la regresión lineal o los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman según distribución
- Se realizó un análisis bivariado de supervivencia con curvas de Kaplan Meyer, y se calculó el test de Long Rank.

Por último, se ha realizado un análisis multivariante:

- Para medir asociación entre la variable dependiente fallecimiento y varias variables independientes se realizó una Regresión de Cox.

El análisis se consideró estadísticamente significativo cuando el p-valor fue inferior a 5%. Para realizar este análisis estadístico, se llevó a cabo mediante el software Jamovi versión 2.3.28

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe (CEIm) con código CEImTFG01/25 (Ver Anexo III). Se solicitó exención del consentimiento informado puesto que este estudio era observacional y retrospectivo. El trabajo se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. El estudio se realizó conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y

garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

6. RESULTADOS:

Se revisaron un total de 78 historias clínicas, de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo entre enero de 2015 y diciembre de 2019. Un total de 2 pacientes fueron excluidos, por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de 76 pacientes. **Figura 1.**

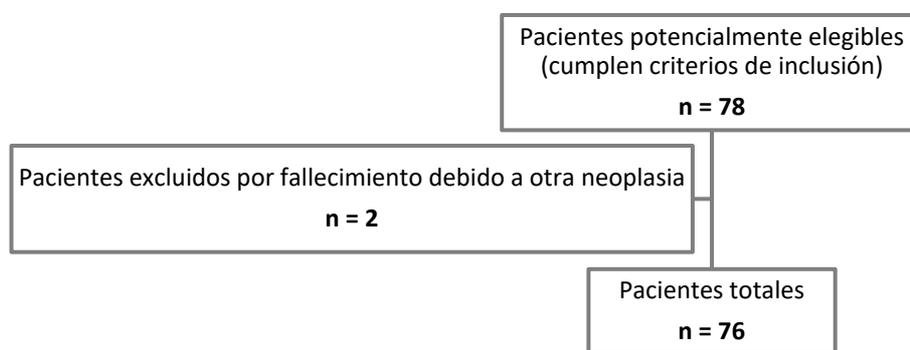


Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio

Se incluyeron un total de 76 pacientes con una edad media de 69 años (RIC: 55,8 – 78). De estos 76 pacientes 48,7% (n=37) eran mujeres y 51,30% (n=39) eran hombres.

7.1 Determinar la supervivencia a los 5 años

El objetivo principal del estudio era comparar la supervivencia a los 5 años en pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo según el índice de Breslow el Hospital de Getafe entre enero de 2015 y diciembre de 2019. Para realizar este análisis se dividió a los pacientes en cuatro grupos en función del índice de Breslow (T1 ≤ 1 mm, T2 1–2 mm, T3 2–4 mm, T4 ≥ 4 mm), y se analizaron las curvas de supervivencia utilizando Kaplan-Meier y el test de Log-Rank.

Mediante en análisis de Kaplan se obtuvo que en grupo T1 la supervivencia media era de 88,1%, en el grupo T2 la supervivencia fue de 83,3%, en el grupo T3 fue de 57.1% y en el grupo T4 la supervivencia fue de 46,7% con ($p < 0.001$) mediante log-Rank, es decir, un resultado significativo, concluyendo que un mayor grosor tumoral se asociaba a un peor pronóstico. (Consultar **Figura 2** y **Figura 3**).

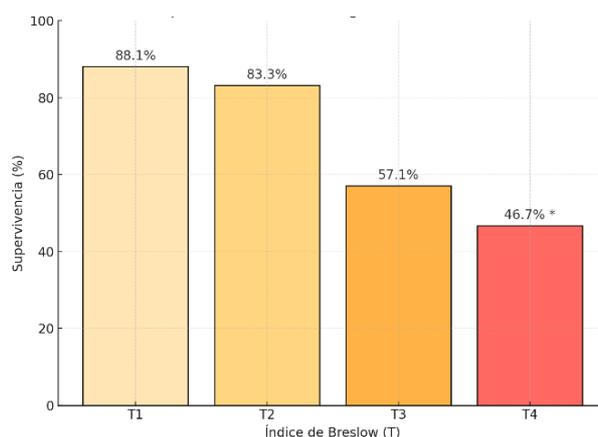


Figura 2. Porcentaje de supervivencia a los cinco años en función del índice de Breslow

A su vez se calculó el tiempo de vida en meses desde el diagnóstico, pero la mediana de supervivencia solo fue alcanzada por el grupo T4 con una mediana de 41 meses (IC95%: 25-57) y una media de 39,8 meses, sin embargo, en el resto de los grupos la supervivencia no estuvo por debajo de 50% con lo que no se pudo calcular la mediana. La media de supervivencia en meses fue de 57,2 meses para un T1, de 52,7 meses para un T2 y de 50,4 meses para un T3.

En el análisis univariable mediante regresión de Cox, se concluyó que los pacientes con un T4 presentaron un riesgo de fallecer 6,46 veces mayor en comparación con los tumores T1 (HR: 6,46; IC95: 2,10-19,85; $p=0,001$). Para determinar si esta asociación se mantenía ajustada a posibles variables de confusión, se realizó un análisis multivariable teniendo el sexo como covariable. El modelo ajustado mostró que este riesgo se redujo ligeramente, pero se mantuvo estadísticamente significativo, con un riesgo de fallecer 5 veces mayor en comparación con T1 (HR: 5,00; IC95: 1,60-15,63, $p=0,006$). **Tabla 2.**

Tabla 2. Supervivencia en 1,3,5 años en función del índice de Breslow

	T1 (n=42)	T2 (n=12)	T3 (n=7)	T4 (n=15)	p-valor
Supervivencia					
1 año (%)	97,6	91,7	100	80,0	-
3 años (%)	95,2	83,3	85,7	53,3	-
5 años (%)	88,1	83,3	57,1	46,7 *	0,001*
Riesgo de fallecer	-	1,46	3,94	5,00*	
(p valor)		(0,653)	(0,061)	(0,006)	

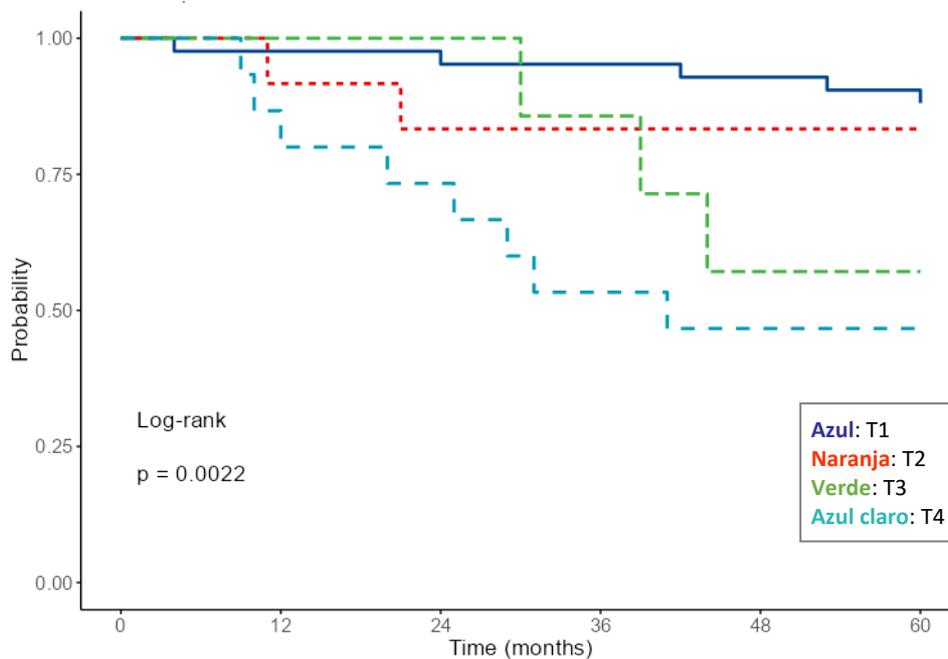


Figura 3. Curva de supervivencia en función del índice de Breslow

7.2 Análisis descriptivo de la población y las variables

En el estudio se incluyeron un total de 76 pacientes con una edad media de 69 años (RIC: 55,8 – 78), con el diagnóstico más precoz a los 35 años y el más tardío a los 93. De estos 76 pacientes 48,7% (n=37) eran mujeres y 51,30% (n=39) eran hombres. La **Tabla 3** resume las características sociodemográficas y clínicas de la muestra del estudio.

Con respecto de la localización del tumor las más frecuentes fueron la espalda y la cabeza con 19,7% (n=15) de los casos ambas, en segundo lugar el miembro superior que tuvo el 18,4% (n=14) de los casos.

Una vez analizados los subtipos de melanomas se observó que el MES era el más frecuente con el 44,7% (34) de los casos, seguido por el melanoma nodular con el 25% (n=19).

Respecto al grosor tumoral, medido por el índice de Breslow y categorizado según la clasificación T de la AJCC, el grupo más frecuente fue T1 (≤ 1 mm) con el 55,3% (n=42), seguido de T4 con el 19,7% (n=15). El grosor del tumor medido en milímetros tuvo una mediana de 0.80 mm, con un rango intercuartílico de 2.76 mm (P25 = 0.44 mm; P75 = 3.2 mm).

En relación con la presencia de metástasis, se observó que el 10,5% (IC 95%: 4,16 – 19,69) presentaron metástasis viscerales y el 9,2% (n=7) de los pacientes presentaron metástasis ganglionares.

Sin embargo, la ulceración histológica fue más frecuente estando presente en el 21,1% de los casos (n = 16; IC 95%: 12,5- 31,9%). De estos 16 casos, 13 de ellos aparecieron en hombres, es decir el 81,25% de los casos y este dato fue significativo (p< 0,007), afirmando así que los hombres tienen un mayor riesgo de presentar ulceración histológica al diagnóstico. (Consultar **Tabla 3.** Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra)

Tabla 3. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra

	TOTAL
	(n=76)
Edad (años)	69
Sexo	
Mujer	48,7% (37)
Hombre	51,3% (39)
Localización	
Espalda	19,7% (15)
Miembros inferiores	17,1% (13)
Miembros superiores	18,4% (14)
Pie	7,9% (6)
Mano	6,6% (5)
Cabeza	19,7% (15)
Tórax	9,2% (7)
Cuello	1,3% (1)
Índice de Breslow	
T1	55,3% (42)
T2	15,8% (12)
T3	9,2% (7)
T4	19,7% (15)
Grosor del tumor mm (RIC)	0.800 (0.44-3.2)
Metástasis ganglionar	9,2% (7)
Metástasis visceral	10,5% (8)
Metástasis cutáneas	6,6% (5)
Ulceración histológica	21,1% (16)

RIC: rango intercuartílico

7.3 Determinar la asociación entre las variables y el subtipo de melanoma

Edad

El melanoma de extensión superficial tuvo una mediana de edad de 65 años (RIC: 49-72,3) y fue el tipo de melanoma con la edad de diagnóstico más baja, de 35 años. En contraste, el melanoma acral tuvo la mediana de edad más avanzada al diagnóstico de 86,5 años (RIC: 77,3-87,8). El análisis mostro asociaciones estadísticamente significativas en la edad entre los subgrupos con $p < 0,001$ (Consultar **Tabla 4**).

Sexo

El MES fue el subtipo más frecuente en ambos sexos, aunque su prevalencia fue más frecuente en mujeres (62,6 % mujeres vs 52,94 % de hombres).

El subtipo nodular, fue el segundo tipo más frecuente en hombres, representando el 63,15% (n=12) de los pacientes en ese grupo frente al 36,84 % (n=7) que fueron mujeres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según sexo ($p = 0,48$) (Consultar **Tabla 4**).

Localización

La localización más frecuente para el MES fue la espalda 32,3% de los casos, en el lentigo maligno la localización más frecuente fue la cabeza 72,7%, la más frecuente para el subtipo acral fue el pie 50% seguida por la mano 40%, en el subtipo nodular la localización más frecuente fue el miembro superior 26,3% (n=5). Se encontró asociación significativa entre la localización y los subgrupos con $p < 0,001$ (Consultar **Tabla 4**).

Tabla 4. Asociación entre el subtipo de melanoma y las características demográficas, localización y grosor del tumor

	MES (=34)	LM (n=13)	ACRAL (n=10)	NODULAR (n=19)	p-valor
Edad					
años (Dt)	62,6 (13,69)	70,9 (10,68)	82,7 (9,29)	63,7 (15,27)	<0,01*
Sexo % (n)					0,48

Mujer	52,94 (18)	61,53 (8)	40 (4)	36,84 (7)	
Hombre	47,05 (16)	38,46 (5)	60 (6)	63,15 (12)	
Localización % (n)					<0,01*
Espalda	32,35 (11)	7,69 (1)	0	15,78 (3)	
Miembros inferiores (MMII)	20,58 (7)	23,07 (3)	10 (1)	10,52 (2)	
Miembros superiores (MMSS)	23,52 (8)	7,69 (1)	0	26,31 (5)	
Pie	0	0	50 (5)	11,11 (1)	
Mano	2,9 (1)	0	40 (4)	0	
Cabeza	8,82 (3)	61,53 (8)	0	21,05 (4)	
Tórax	8,82 (3)	0	0	21,05 (4)	
Cuello	2,9 (1)	0	0	0	
Índice de Breslow % (n)					< 0,01*
T1	76,5 (26)	69,2 (9)	50 (5)	15,8 (3)	
T2	14,7 (5)	23,1 (3)	10 (1)	15,8 (3)	
T3	2,9 (1)	0	40 (4)	10,5 (2)	
T4	5,9 (2)	7,7 (1)	10 (1)	57,9 (11)	

Grosor del tumor

Los subtipos de melanoma presentaron patrones muy distintos de acuerdo a su grosor, reflejando así diferencias en la velocidad de crecimiento y morfología del mismo en los diferentes subtipos.

En el MES hubo 34 casos de los cuales, la mayoría de fueron lesiones finas T1 con un 76,4% (n= 26), en el subgrupo T2 hubo un 14,7% (n= 5), es decir no hubo lesiones con un gran espesor.

El Lentigo maligno (LM) hubo 14 casos, estando el 64,28% (n=9) de los pacientes en un estadio T1, en comparación con el estadio T4 donde hubo un 7,14% (n=1) de los casos.

Melanoma acral se registraron 10 casos, de los cuales el 40% (n=4) presentaron un grosor fino T1 y otro 40% (n=4) grosor grueso, es decir, un T3.

En el melanoma nodular hubo un total de 19 casos, y estos mostraron un crecimiento agresivo constando con un 57,89% (n= 11) de los casos en estadio T4, presentando el 26,5% (n=5) entre los estadios T1 y T2. Esta asociación fue estadísticamente significativa con un $p < 0,001$ afirmando así que los subtipos acral y MN presentan un crecimiento vertical acelerado en contraste con el crecimiento radial de los subtipos MES y LM (Consultar **Tabla 4**).

Metástasis y ulceración

Con respecto de las metástasis la gran mayoría de los casos ocurrieron en el subtipo nodular con el 42,28% (n=3) de las metástasis ganglionares y el 62,5% de las metástasis viscerales.

Las metástasis cutáneas fueron poco frecuentes con únicamente 5 casos y no se observaron asociaciones estadísticamente significativas con el subtipo ($p = 0,234$). Ocurriendo el 60% (n=3) en el subtipo nodular y el 40% (n=2) en el MES.

En relación con la ulceración sí que se observaron 16 casos y existieron asociaciones estadísticamente significativas con una ($p < 0,01$) con respecto del subtipo, encontrando se un 62,5% (n=10) de los casos en pacientes con el subtipo nodular y un 25% (n=4) en el subtipo acral. En la **Tabla 5** la asociación entre los diferentes tipos de metástasis y la ulceración histológica y el subtipo.

Tabla 5. Subtipos de melanoma y su asociación a las metástasis y ulceración histológica

Variable	MES (n=34)	LM (n=13)	ACRAL (n=10)	NODULAR (n=19)	p-valor
Metástasis					
Ganglionar % (n) (n=7)	28,57 (2)	14,28 (1)	14,28 (1)	42,28 (3)	0,688
Visceral % (n) (n= 8)	25 (2)	0 (0)	12,5(1)	62,5 (5)	0,062
Cutáneas %(n) (n=5)	40 (2)	0 (0)	0 (0)	60 (3)	0,234

Ulceración histológica*					
%(n)	12,5 (2)	0 (0)	25 (4)	62,5 (10)	<0,01*
(n=16)					

7.4 Asociación entre el grosor del tumor y variables clínicas y sociodemográficas

Nuestro objetivo fue analizar si existe una relación entre el grosor del tumor y las variables clínicas y sociodemográficas, incluyendo la edad, el sexo, el tiempo de supervivencia, la localización anatómica del melanoma, el subtipo histológico, la presencia de metástasis (ganglionares, viscerales y cutáneas) y la ulceración histológica.

Edad

Se observó un incremento de la mediana de edad en los grupos con mayor grosor tumoral (T1 a T3), encontrándose el grupo con mayor edad en T3 con una mediana de 78 años (RIC: 60,5 – 84,5) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,654$). En la **Tabla 6** se resumen la mediana de edad y el rango intercuartílico de los pacientes separada por T.

En el diagrama de cajas se puede observar su distribución, **Figura 4**.

Tabla 6. Asociación entre la edad y el grosor del tumor

	Mín. y Máx.	T1	T2	T3	T4	P valor
Edad	Mín.=	69	69	78	69	0,654
	35 años					
Mediana	Máx. =	(56-74)	(56-84,5)	(60,5-84,5)	(59,5-78,5)	
(RIC)	93 años					

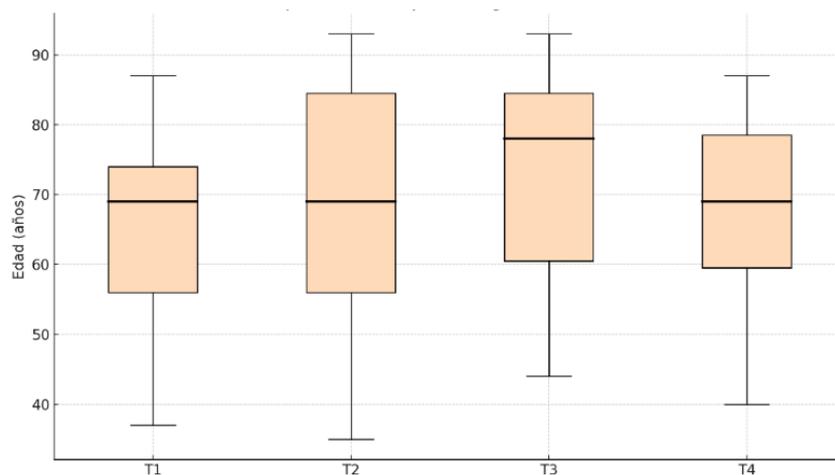


Figura 4. Distribución de la edad según grosor del tumor

Sexo

Con respecto del sexo el subgrupo T1 fue el más diagnosticado en ambos sexos, aunque en lesiones más finas predominaron las mujeres 57,14% (n=24) frente a los hombres 42,85% (n=18). El subgrupo T4, fue el segundo más frecuente en hombres y estos supusieron el 78,57% (n=11) de los casos para ese estadio. Esta asociación no fue significativa ($p=0,208$). **Tabla 7** se describen los resultados de la asociación de cada Breslow dividida por el sexo.

Tabla 7. Asociación entre el sexo y el grosor del tumor

	T1 (≤ 1 mm) (n= 42)	T2 (1–2 mm) (n=12)	T3 (2–4 mm) (n= 7)	T4 (> 4 mm) (n=15)	p-valor
Sexo					0,208
Mujer (%)	57,1 (24)	41,7 (5)	57,1 (4)	26,7 (4)	
Hombre (%)	42,9 (18)	58,3 (7)	42,9 (3)	73,3 (11)	
Total %	55,26	15,78	9,21	19,73	

Localización

En relación con la localización anatómica la distribución de los resultados fue heterogénea sin mostrar una asociación estadísticamente significativa.

Predominando las lesiones finas T1, en la espalda, esta localización representó el 26,19% de estas lesiones, sin embargo, el 73,33% (n=11) de las lesiones de la espalda se encontraron en

estadio T1. La segunda localización más frecuente en el estadio T1 fueron los miembros superiores se hallaron el 21,42% de los casos.

En el subgrupo T2 se observó que su localización más frecuente fue la cabeza 33,33% (n=4).

En el estadio T3 predominó el pie con un 42,8% (n=3), lo que supone un 50% (n=3) de los casos del pie, concluyendo que la mitad de los casos de melanoma del pie se diagnosticaron en estadio T3.

El estadio T4, fue el segundo con más casos, localizándose preferentemente en la cabeza el 33,33% (n=5). En la **Tabla 8** se desarrollan los resultados de la asociación entre localización y grosor del tumor. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas con un P=0,057.

Tabla 8. Asociación entre la localización y el grosor del tumor

Localización	T1 (n=42)		T2 (n=12)		T3 (n=7)		T4 (n=15)		p =0,057
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Espalda (n=15) %	11	26,2	2	16,7	1	14,3	1	6,7	
MMII (n=13) %	8	19,0	3	25	1	14,3	1	6,7	
MMSS (n= 14) %	9	21,4	2	16,7	0	0,0	3	20	
Pie (n=6)	2	4,8	0	0,0	3	42,9	1	6,7	
Mano (n=5)	3	7,1	0	0,0	1	14,3	1	6,7	
Cabeza (n=15)	5	11,9	4	33,3	1	14,3	5	33,3	
Tórax (n=7)	4	9,5	0	0,0	0	0,0	3	20	
Cuello (n=1)	0	0,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	

Metástasis

El grosor del tumor presento asociaciones estadísticamente significativas con respecto de las metástasis de todos los tipos.

Las metástasis ganglionares presentaron mayor frecuencia en el estadio T4 apareciendo en un 21,05% (n = 4) de los pacientes en ese estadio y menor frecuencia en estadios T1, T2. Esta asociación fue significativa con un p = 0,045.

Las metástasis viscerales aparecieron en el estadio T4 en el 26,31% (n = 5) de los pacientes en ese estadio. El estadio T3 fue el segundo más frecuente donde se encontraron las metástasis viscerales representando el 28,6% (n = 2). Esta asociación fue estadísticamente significativa con un p = 0,02.

Las metástasis cutáneas se observaron mayoritariamente en el estadio T4, apareciendo en el 26,31% (n = 4) de los casos, presentando una asociación estadísticamente significativa entre el grosor y las metástasis cutáneas p = 0,01. Los resultados del análisis se recogen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Porcentaje de pacientes con metástasis y ulceración según el grosor del tumor

	T1 (n=42)	T2 (n=12)	T3 (n=7)	T4 (n=15)	p-valor
Metástasis					
Ganglionar (%)*	2,4	8,3	14,3	26,7	0,045*
Visceral (%) *	2,4	0,0	28,6	33,3	0,02*
Cutáneas (%)*	0,0	0,0	14,3	26,7	0,02*
Ulceración histológica (%)*	0.0	16.7	57,1	66,7	< 0.01*

Ulceración

La ulceración histológica se asoció significativamente con el grosor tumoral (p < 0,01). El 66,7% de los pacientes en T4 presentaron ulceración histológica. El estadio T3 presento un 57,1% de ulceración histológica. Este hallazgo sugiere que los estadios T3 y T4 podrían estar asociados a una mayor agresividad tumoral. Los resultados del análisis se recogen en la **Tabla 9**.

7.5. Asociación entre variables clínicas y la supervivencia de los pacientes

Nuestro cuarto objetivo fue determinar la asociación entre la supervivencia de los pacientes y distintas variables clínicas y sociodemográficas, tales como la edad, el sexo, la localización anatómica del tumor, el subtipo histológico, la presencia de metástasis y la ulceración.

Durante el periodo de estudio el 23,7 % de los pacientes (n = 18; IC 95 %: 14,68-34,8) fallecieron. Frente al 76,3 % (n = 58; IC 95 %: 65,18-85,3) que permanecieron vivos al finalizar el mismo.

Edad

La mediana de edad entre los pacientes fallecidos fue superior, 71,5 años (RIC: 66,3-84,8) en comparación con los supervivientes 68 años (RIC: 51- 75,8), presentando una asociación significativa (p = 0,042).

Sexo

Se observó que fallecieron el 10,81% (n=4) de las mujeres, en comparación con el 35,89% (n=14) de los hombres. Obteniendo una supervivencia a los 5 años del 89,1 % (IC95: 89,1- 63,6) en las mujeres y del 63,6% (IC95: 50-80,8) en los varones. Esta diferencia se probó como significativa mediante el análisis de log-Rank (p=0,006) y se estableció mediante el análisis de regresión de Cox multivariable que los pacientes varones tienen un riesgo 3,31 (IC 95: 1,07-10,27; p= 0,036) veces mayor de fallecer que las mujeres.

Localización

Se evaluaron las supervivencias en función de la localización anatómica, obteniendo que las tasas de supervivencia a 5 años fueron mayores en los melanomas localizados en la espalda 100% (exitus =0) y la cabeza 86,2% (n=2). A su vez se observaron supervivencias más bajas en el pie con un 50% (n=3) y en el tórax con un 57,14% (n=3). Sin embargo, no se pudo establecer asociación significativas mediante log-Rank (p = 0,052).

La regresión de Cox por localización no pudo ser interpretada debido a la falta de eventos.

Subtipo clínico

Al analizar la supervivencia en función del subtipo histológicos se observó que el lentigo maligno presentaba la mayor supervivencia con un 91,7%, en segundo subtipo que mejor supervivencia mostró a los cinco años fue el MES con un 85,3% .

El subtipo melanoma nodular, fue el tercero con peor pronóstico, presentando una supervivencia del 63,2% (n=12). Mediante el análisis de log-Rank se determinó que existían diferencias significativas entre los subtipos y la supervivencia ($p= 0,023$).

Se observó que el subtipo con mayor tasa de fallecidos era el melanoma acral con un 50% (n=5) de fallecimientos, es decir, presentó una supervivencia del 50% (n=5) en cinco años. Mediante el análisis de regresión de Cox se estableció que los pacientes con melanoma acral presentan un riesgo 4,7 (IC95: 1,36-16,27; $p =0,015$) veces mayor de fallecer. Curva de supervivencia en función del subtipo clínico, **Figura 5**.

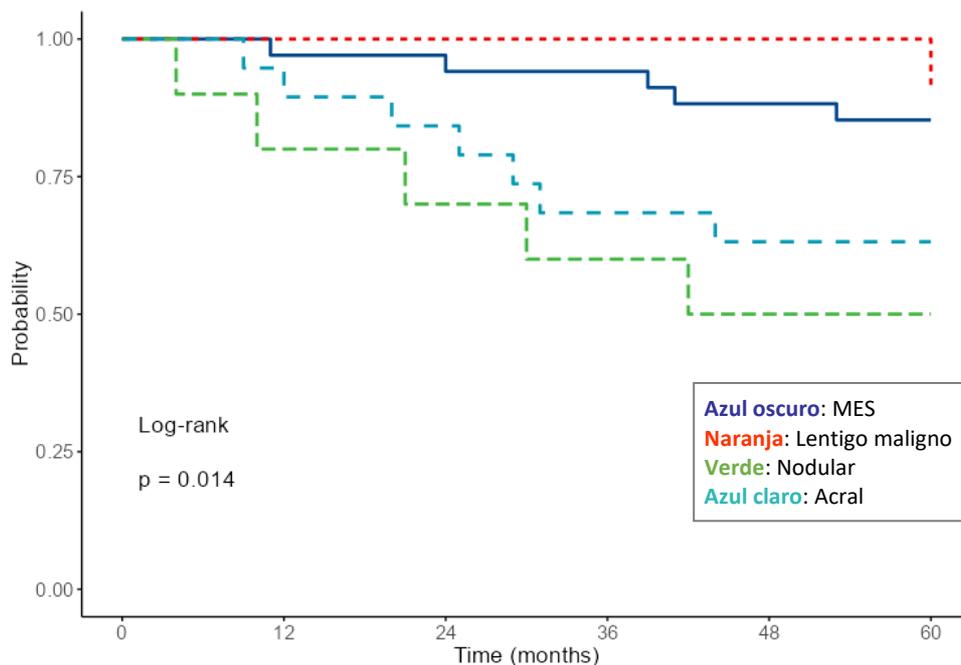


Figura 5. Curva de supervivencia en función del subtipo clínico

Metástasis

Los pacientes con metástasis ganglionares presentaron una reducción marcada en la supervivencia a cinco años con un 42,9%. La regresión de Cox mostró que la presencia de metástasis ganglionares se asocia a un riesgo 3,19 veces mayor de fallecer (HR= 3,19; IC95: 1,05-9,71; $p= 0,041$), siendo una asociación significativa.

La presencia de metástasis viscerales se asoció con un pronóstico sombrío presentando una supervivencia a los 5 años del 0% en los pacientes que las presentaban, con respecto del 85,1% de supervivencia en los pacientes que no tenían. La presencia de metástasis mostró una

supervivencia del 62,5% a los 12 meses. La regresión de Cox mostro un aumento del riesgo de 14,36 veces más (HR:14,36; IC95: 5,39 – 38,30; $p < 0,001$) con respecto de no presentarlas.

La presencia de metástasis cutáneas se asoció a una supervivencia del 40% a los 5 años, constando con un aumento del riesgo de fallecer de 3,85 (IC95: 1,11 – 13,35; $p < 0,034$) con respecto de no presentarlas.

Ulceración histológica

La presencia de ulceración fue un factor que empobreció el pronóstico. Los pacientes con ulceración presentaron una supervivencia a 5 años del 37,5 %, frente al 86,5 % en aquellos sin ulceración ($p < 0,001$). El análisis de regresión de Cox mostró un aumento del riesgo de un desenlace fatal de 7.21 (IC 95: 2.81–18.48; $p < 0,001$).

7. DISCUSIÓN:

El principal objetivo del estudio era conocer la supervivencia del melanoma cutáneo a los cinco años del diagnóstico en función de su grosor. Los resultados obtenidos mostraron una reducción de la supervivencia a medida que aumenta el índice de Breslow, confirmando que este índice es un importante factor pronóstico en la supervivencia del melanoma cutáneo primario.

Nuestra hipótesis fue que la supervivencia a cinco años en pacientes con un índice de Breslow en estadio T4 era del 55% (24). Con nuestro estudio no hemos podido confirmar esa hipótesis ya que hemos obtenido una supervivencia del 46,7% ($p < 0,01$). Cabe resaltar que ese resultado se ha obtenido agrupando a todos los pacientes con un T4 sin separarlos en función de la presencia de metástasis. En el grupo T4 sin metástasis (IIB, IIC), la supervivencia a los 5 años del 75% ($p = 0,987$), y en el grupo de T4 con metástasis (IIIC-IV) obtuvimos una supervivencia a los 5 años del 36,4% ($p < 0,01$).

Sin embargo, la supervivencia del 46,7% (IC95: 27,2-80,2), observada en el grupo T4 difirió de otros estudios que aplicaron esta misma clasificación, donde se ha reportado una supervivencia del 75% a los 5 años (25). (Consultar Anexo III, **Tabla 11**).

La mediana del grosor del tumor medido en mm fue de 0,8 mm (RIC: 0,44-3,24), siendo esta mayor que la encontrada en un estudio multicéntrico de Europa con un Breslow medio de 0,53 mm (26).

A su vez el porcentaje de metástasis encontrado fue mayor en nuestro centro en comparación con otros de Europa obteniendo un 9,2% para las metástasis ganglionares frente al 3,3%, a su vez se obtuvo un 10,5% para las metástasis viscerales frente al 1% en otros hospitales y de 6,6% para las cutáneas frente al 1,1% (26). Estos datos son relevantes ya que, el análisis de supervivencia ha obtenido resultados significativos con respecto de las metástasis y la ulceración histológica y estos a su vez se han asociado significativamente con el grosor tumoral. En el estudio se observó cómo el 57,1% de las metástasis ganglionares se encontraban en el estadio T4 y se obtuvo que estas presentaban un riesgo de 3,19 (IC 95: 1.05–9.71; $p = 0.041$) mayor de mortalidad. El 80% de las metástasis cutáneas se diagnosticaron en el estadio T4, asociando esta un 3,85 de riesgo de fallecer (IC 95: 1.11–13.35; $p = 0.034$). El 62,5% de las metástasis viscerales se hallaron en el estadio T4 y estas presentan un riesgo de fallecer 14,36 veces mayor (IC 95: 5.39–38.30; $p < 0.001$), lo que representa una diferencia altamente significativa y clínicamente relevante. La ulceración histológica se observó que el 87,2% de sus casos se hallaron en los estadios T3 y T4 aportando esta un riesgo 7,21 veces mayor de fallecer (IC 95: 2.81–18.48; $p < 0.001$), consolidando a la ulceración como un potente marcador pronóstico negativo.

La elevada prevalencia de pacientes diagnosticados en T4 y de pacientes con metástasis de todos los tipos y ulceración histológica respaldan la necesidad de mejorar el acceso de los pacientes al especialista, para evitar retrasos diagnósticos que empobrezcan el pronóstico.

En nuestro estudio no se encontraron asociaciones significativas entre la edad y el grosor tumoral. Sin embargo, se observó un incremento de la mediana de edad conforme aumentaba grosor tumoral (T1 a T3), encontrándose el grupo con mayor edad en T3 con una mediana de 78 años (RIC: 60,5 – 84,5). Por otro lado, sí se encontraron asociaciones significativas entre la edad y la supervivencia. Los pacientes que fallecieron presentaron una mediana de edad superior 71,5 años (RIC: 66,3-84,8) en comparación con los supervivientes (68 años; RIC: 51- 75,8). Estos hallazgos concuerdan con la literatura, que recoge la edad como un factor pronóstico y describe un incremento del porcentaje de melanomas mayores de un T1 en las personas de mayor edad, superando el 20% en pacientes mayores de 80 años, independientemente del sexo (27,28).

El subtipo MES presento el 76,4% de sus casos en el estadio T1 en comparación con el subtipo nodular que presento el 57,89% de sus casos en el estadio T4 y únicamente el 26,5% ($n = 5$) entre los estadio T1 y T2 ($p > 0,05$), estos hallazgos concuerdan con la literatura que atribuye al melanoma nodular un crecimiento radial haciendo que se diagnostique con grosores más profundos (27,29). Sin embargo, el sexo si se asoció con el riesgo de fallecer, siendo 3,31 ($p =$

0,038) veces mayor en el hombre, afirmando así otros estudios, donde se objetiva que el sexo varón se asocia con un peor pronóstico y una supervivencia global menor (30).

Se observó menor porcentaje de diagnosticados de MES con respecto de datos epidemiológicos de referencia, presentando un 44,7% vs el 57,4% esperado. Asimismo se observó un aumento importante del subtipo lentigo maligno con un 17,1% con respecto del 8,8% esperable (31). Este aumento de Lentigo maligno puede deberse a que este subtipo se asocia principalmente con la exposición solar crónica acumulativa y los antecedentes de daño solar crónico, por lo que es posible que este asociado a la toma de sol recreativa (32) (consultar Anexo III: **Tabla 12**).

Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta varias fortalezas, entre ellas el análisis detallado de múltiples factores pronósticos y el uso de modelos multivariantes para minimizar la influencia de las variables de confusión y conocer qué riesgo aporta cada factor pronóstico.

La principal limitación fue el corto periodo de tiempo que se incluyó en el estudio.

Sesgos y limitaciones

El principal sesgo que nos encontramos es el tamaño de la muestra, ya que concluimos que era necesario incluir en el estudio 381 pacientes con melanoma cutáneo con un índice de Breslow mayor de 4 mm y finalmente solo se incluyeron 76 pacientes en total.

Al ser un estudio retrospectivo donde los datos han sido obtenidos de historias clínicas, nos encontramos con una limitación, hay datos que no han sido descrito como el fototipo de piel, la etnia, ni el número de nevus.

La clasificación del índice de Breslow según el sistema AJCC implica la agrupación de tumores en categorías de grosor sin considerar los valores específicos de milímetros dentro de cada estadio, especialmente en el estadio T4.

Por otro lado, al analizar la supervivencia utilizando solo cuatro subgrupos basados en el índice de Breslow, no se tiene en cuenta el TNM. Esta aproximación dificulta comparar estudios que no hayan analizado la supervivencia del mismo modo.

Aporte principal

El principal aporte de este estudio es haber analizado la epidemiología de la zona y a su vez nos ha permitido tener un acercamiento rápido al pronóstico del paciente pues, desglosa los principales factores y su implicación en la supervivencia de una manera sencilla. También nos

ha permitido conocer la supervivencia y compararla con otros centros y analizar posibles medidas a tomar con el fin de mejorar la supervivencia ,ya que en estadios precoces es de más del 90% (33).

Esto nos proporciona una base sólida de conocimiento que permitirá, en futuros estudios, comparar la supervivencia antes y después de la introducción de los anticuerpos monoclonales, la inmunoterapia en el tratamiento y adyuvancia melanoma.

Vinculación con los objetivos de desarrollo sostenible

Este estudio se relaciona directamente con el objetivo de Desarrollo sostenible 3: Salud y Bienestar, ya que busca obtener datos epidemiológicos y conocer la supervivencia, y con ello evaluar la necesidad de implantar medidas de diagnóstico precoz, mejorando el pronóstico y el gasto en el SNS.

Implicaciones para futuras investigaciones y práctica clínica

Para futuras investigaciones sería recomendable realizar un estudio que incluya un periodo mayor de tiempo. A su vez sería recomendable comparar nuestra supervivencia con la de otros hospitales del área de Madrid y evaluar la necesidad de implementar medidas de diagnóstico precoz.

Sería oportuno evaluar la supervivencia con los nuevos fármacos y hacer un análisis económico del gasto que conlleva un diagnóstico más tardío en comparación con el de aumentar el número de especialistas en dermatología y la formación en este campo de los médicos de atención primaria.

Dificultades encontradas

Una de las principales dificultades fue la selección de las historias clínicas, debido a que pocos pacientes cumplían estrictamente con los criterios establecidos de inclusión y exclusión, lo que disminuyó el tamaño de la muestra y, por tanto, limitó el poder estadístico del estudio.

Por otra parte, la recopilación de datos clínicos también representó un desafío importante, ya que en algunos casos la información estaba incompleta o dispersa en los registros electrónicos, especialmente al tratarse de casos anteriores a la implementación completa de las historias clínicas digitalizadas.

8. CONCLUSIONES:

En el presente estudio, se destacó la importancia de reevaluar los métodos de diagnóstico precoz en el melanoma, dado que el diagnóstico temprano de la enfermedad puede tener un impacto crucial en la supervivencia de los pacientes. Los resultados revelaron una relación inversamente proporcional entre la supervivencia y el índice de Breslow. Se concluyó que el sexo masculino, el subtipo acral y la presencia de metástasis ganglionares, cutáneas y viscerales, así como la ulceración histológica, también fueron determinantes importantes de la supervivencia de los pacientes con melanoma, a los cuales se les atribuyó un riesgo elevado de mortalidad.

9. BIBLIOGRAFIA:

1. Gosman LM, Țăpoi DA, Costache M. Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. *Int J Mol Sci.* 1 de noviembre de 2023;24(21):15881.
2. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci.* 15 de junio de 2021;22(12):6395.
3. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, et al. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science.* 20 de febrero de 2015;347(6224):842-7.
4. Morgan AM, Lo J, Fisher DE. How does pheomelanin synthesis contribute to melanomagenesis?: Two distinct mechanisms could explain the carcinogenicity of pheomelanin synthesis. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* agosto de 2013;35(8):672-6.
5. Peris K, Fagnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma—update 2023. *Eur J Cancer.* octubre de 2023;192:113254.
6. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2 de noviembre de 2019;20(11):1366-79.
7. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res.* 28 de junio de 2020;2020:1-12.
8. Nagore E, Moreno-Ramírez D, Ortiz-Romero P, Martín-Sánchez E, Martínez-Fernández A, Puig S. Epidemiología del melanoma en España: estimación de los pacientes con melanoma con estadio III candidatos al tratamiento adyuvante. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* abril de 2022;113(4):354-62.

9. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci*. 20 de octubre de 2021;9(4):63.
10. Arnold M, Singh D, Mathieu Laversanne, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 1 de mayo de 2022;158(5):495-503.
11. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. junio de 2015;161(7):1681-96.
12. Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int J Mol Sci*. 11 de mayo de 2022;23(10):5384.
13. Williams PF, Olsen CM, Hayward NK, Whiteman DC. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: A meta-analysis and estimates of population burden. *Int J Cancer*. octubre de 2011;129(7):1730-40.
14. Mitra D, Luo X, Morgan A, Wang J, Hoang MP, Lo J, et al. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature*. noviembre de 2012;491(7424):449-53.
15. Kwa M, Ravi M, Elhage K, Schultz L, Lim HW. The risk of ultraviolet exposure for melanoma in Fitzpatrick skin types I– IV : A 20-year systematic review with meta-analysis for sunburns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 4 de septiembre de 2024;jdv.20316.
16. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(11):adv00136.
17. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. octubre de 2021;48(4):543-50.
18. Tejera-Vaquero A, Solís-García E, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. mayo de 2011;102(4):255-63.
19. Wolff K. Atlas de dermatología clínica. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
20. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 1 de abril de 2020;144(4):500-22.
21. Rashed H, Flatman K, Bamford M, Teo KW, Saldanha G. Breslow density is a novel prognostic feature in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology*. enero de 2017;70(2):264-72.
22. Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. noviembre de 2017;108(9):818-26.
23. Elder DE, Gimotty PA, Guerry D. Cutaneous melanoma: estimating survival and recurrence risk based on histopathologic features. *Dermatol Ther*. septiembre de 2005;18(5):369-85.

24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S jaw, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 20 de diciembre de 2009;27(36):6199-206.
25. Martínez G, Bobadilla F, Kinzel F, Fernández J, Sazunic I, Delgado MM, et al. Cutaneous Malignant Melanoma in Chile: Differences in Tumor Thickness and Overall Survival Between Patients From Public and Private Health Care Centers. *Dermatol Pract Concept*. 31 de octubre de 2023;e2023273.
26. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. febrero de 2005;103(3):616-24.
27. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 15 de abril de 2008;112(8):1795-804.
28. Wellbrock C. Melanoma and the Microenvironment — Age Matters. Phimister EG, editor. *N Engl J Med*. 18 de agosto de 2016;375(7):696-8.
29. Castro E Souza B de, Morais Silva DH, Valente NYS, Kakizaki P, Luce MCA, Bandeira LG. Cutaneous melanoma: a retrospective study of 18 years. Are there gender differences? *An Bras Dermatol*. 2021;96(5):619-23.
30. Hieken TJ, Glasgow AE, Enninga EAL, Kottschade LA, Dronca RS, Markovic SN, et al. Sex-Based Differences in Melanoma Survival in a Contemporary Patient Cohort. *J Womens Health* 2002. septiembre de 2020;29(9):1160-7.
31. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatology: ExpertConsult*. 3rd edition ff. Edinburgh: Elsevier; 2012.
32. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. marzo de 1987;116(3):303-10.
33. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2024. *Eur J Cancer*. enero de 2025;215:115152.

10. ANEXOS:

I. Anexo 1: Compromisos

– El estudiante y su tutor se comprometen a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal. En concreto, declaran haber leído y comprendido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

– El estudiante y su tutor se comprometen a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrá copiar o utilizar con fin distinto al que esté determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación. Esta obligación subsistirá una vez cumplido el periodo de tiempo para el que se le haya autorizado el acceso, así como a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los mismos, salvo que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.

– El estudiante declara haber leído y se compromete a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o el Hospital que emanen del citado código.

II. Anexo 2: Variables

Tabla 10. Variables

VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD MEDIDA	TIPO
Variable principal			
Supervivencia	Vivir durante 5 años	Si/no	Cualitativa dicotómica
Grosor del tumor	Según índice de Breslow mm	Clasificación de T de la AJCC. – T1: ≤ 1 mm – T2: 1 – 2 mm – T3: 2 – 4 mm – T4: ≥ 4 mm	Cualitativa ordinal
Índice de Breslow	Índice de Breslow en mm	Milímetros	Cuantitativa continua
Tiempo de vida desde el diagnóstico	Meses de vida desde el diagnóstico hasta el fallecimiento	Meses	Cuantitativa discreta
Variables secundarias			
Sexo	Varón y mujer		Cualitativa dicotómica
Edad	Edad en años de los pacientes con melanoma cutáneo que acuden a consulta	Años	Cuantitativa discreta
Localización	Localización del melanoma cutáneo	Área del cuerpo donde se localiza	Cualitativa nominal
Metástasis ganglionar	Extensión del tumor a ganglios	Si/No	Cualitativa dicotómica

Metástasis visceras	Extensión del tumor a visceras	Si/No	Cualitativa dicotómica
Metástasis cutanea	Extensión del tumor a piel	Si/No	Cualitativa dicotómica
Ulceración	Si ha existido un proceso de ulceración	Si/no	Cualitativa dicotómica
Subtipos de melanoma	<ul style="list-style-type: none"> - M. Nodular - M. de extensión superficial - M. lentigo maligno - M. lentigo acral 	El subtipo de melanoma que presente cada paciente	Cualitativa nominal

III. ANEXO 3: Tablas de la discusión

Tabla 11. Comparación de la supervivencia 5 años en nuestro hospital con respecto de otros.

	Supervivencia 5 años HUG	Supervivencia 5 años Otros estudios
T (Breslow)		
T1	88.1%	94.0%
T2	83.3%	95.6%
T3	57.1%	95.2%
T4	46.7%*	75.0%

El * significa que el resultado fue significativo. Datos obtenidos de otros estudios (25).

Tabla 12. Epidemiología de los subtipos de melanoma diagnosticados en nuestro área con respecto al de referencia (31).

	EPIDEMIOLOGIA en HUG	MEDIANA DE EDAD en HUG	EPIDEMIOLOGIA Referencia	EDAD Referencia
Subtipo				
MES	44,7%	65 años	57,4%	51 años
Lentigo maligno	17,1 %	73 años	8,8%	68 años
Acral	13,2%	86,5 años	4%	63 años
Nodular	25%	66 años	21,4%	56 años

IV. ANEXO 4: Comité de ética

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
(CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE**

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por el/la Investigador/a Principal Dña. Raquel de la Cruz Alache, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día jueves, 30 de enero de 2025 (A01/25), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: "**Supervivencia en relación con el grosor del tumor en pacientes con melanoma cutáneo en el Hospital Universitario de Getafe**".

- **Protocolo:** Sin versión

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Raquel de la Cruz Alache, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora Principal y cuya tutora es la Dra. Alicia Lapresta Lázaro, del Servicio de Dermatología de nuestro centro.

Lo que firmo en Getafe, a 28 de marzo de 2025.



Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **"Supervivencia en relación con el grosor del tumor en pacientes con melanoma cutáneo en el Hospital Universitario de Getafe"**. Sin versión

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. Mª Teresa Ramírez López
Secretaría Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	<p>Dña. Rocío Álvarez Nido</p> <p>Dña. Mercedes M. Cavanagh</p> <p>Dña. Marina Carbonero García</p> <p>Dña. Ana Isabel Castillo Varón</p> <p>Dña. Patricia Cuenca Gómez</p> <p>Dña. Irene Cuadrado Pérez</p> <p>Dña. Mª Concepción García Escudero</p> <p>Dña. Marta González Bocanegra</p> <p>Dña. Olga Laosa Zafra</p> <p>Dña. Teresa Molina García</p> <p>D. Alfonso Monereo Alonso</p> <p>Dña. Rocío Queipo Matas</p> <p>D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández</p> <p>Dña. Ana Rosa Solórzano Martín</p>