



## Tratamiento y supervivencia de pacientes con melanoma en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

### Treatment and survival of patients with melanoma at the National Institute of Oncology and Radiobiology

Alexis Álvarez Lobaina<sup>1\*</sup> , Yanelis Longina Mir Espinosa<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre". La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [alobaina@infomed.sld.cu](mailto:alobaina@infomed.sld.cu)

#### Cómo citar este artículo

Álvarez Lobaina A, Mir Espinosa YL. Tratamiento y supervivencia de pacientes con melanoma en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado ]; 20(6):e3530. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3530>

Recibido: 10 de Febrero del año 2021

Aprobado: 21 de Septiembre del año 2021

#### RESUMEN

**Introducción:** El melanoma es una enfermedad potencialmente mortal, asociada a una alta morbilidad y mortalidad, por el alto riesgo de metástasis nodal regional y a distancia.

**Objetivo:** Describir las características demográficas, clínico-patológicas, terapéutica, instaurada en la serie estudiada y la supervivencia en los pacientes evaluados.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, en 79 pacientes con melanoma localmente avanzado estadio III, en el período de 2003 a 2018. Se realizó una revisión documental de historias clínicas e informes de anatomía patológica para la obtención de los datos.

**Resultados:** En relación con las variables clínico-patológicas de los pacientes, 51,9 % fueron hombres y el subtipo histológico de extensión superficial representó 44,1 % de la muestra. Un 64,6 % se diagnosticó en etapa IIIB y 35,4 % en etapa IIIC. La exéresis de la lesión primaria como único tratamiento se realizó en 35,1 % de los pacientes y el uso del Interferón alfa en 80 % para los que recibieron inmunoterapia. Hasta el momento del análisis 67 pacientes, 84,8 %, habían progresado y un 83,5 % fallecieron. La mediana de supervivencia libre de progresión se estimó en 1,0 año y la de la supervivencia global en 1,10 años.

**Conclusiones:** En la serie de pacientes evaluados predominó el subtipo extensión superficial. Predominó discretamente el sexo masculino y la etapa IIIB. La modalidad terapéutica más indicada fue la exéresis de la lesión primaria; tanto la supervivencia libre de progresión como la global fueron bajas.

#### Palabras Claves:

Cáncer de piel, melanoma, melanoma localmente avanzado, inmunoterapia.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Melanoma is a potentially lethal disease that is associated with a high morbidity and mortality rates due to the high risk of regional or distant nodal metastasis.

**Objective:** To describe the demographic and clinical-pathological characteristics and the therapeutic procedure, as well as to determine the survival in the patients evaluated in the study.

**Material and Methods:** A descriptive and retrospective study was carried out in a group of seventy-nine patients suffering from locally advanced stage III melanoma during 2003-2018 period. Data were taken from the documentary review of clinical histories and the records of the Department of Pathological Anatomy.

**Results:** Regarding the clinical-pathological variables, men comprised 51,9 % of the sample, and the superficial extension in the histological subtype represented 44,1 % of the sample. About 64,6 % and 35,4 % of patients were diagnosed in stage IIIB and stage IIIC, respectively. The removal of the primary lesion was performed as the only treatment option in 35,1 % of the patients, and Interferon Alfa was used in 80 % of those who received immunotherapy. Up until the analysis of 67 patients, it was demonstrated that 84,8 % of them had improved while 83,5 % had died. The median progression-free survival was 1,0 years and the global survival was 1,10 years.

**Conclusions:** The superficial subtype predominated in the group of patients studied. There was a discrete prevalence of males and stage IIIB. The most commonly indicated therapeutic procedure was the removal of the primary lesion. Both the median progression-free survival and the global one were low.

#### Keywords:

Skin cancer, melanoma, locally advanced melanoma, immunotherapy.



## INTRODUCCIÓN

Como lo hacen notar Infante C. y col., en 2019, el melanoma es potencialmente la forma más peligrosa de cáncer de piel, pero con una supervivencia a los cinco años en etapas localizadas mayor de 90 %.<sup>(1)</sup> Hoy es un tumor altamente emergente, con un incremento significativo de su incidencia, de indudable relación con factores etiológicos prevenibles. Por tanto, es importante un diagnóstico adecuado que permita ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir así la morbimortalidad.

El melanoma representa el modelo de neoplasia cuya etiología, en el mayor número de casos, se encuentra íntimamente relacionada con factores ambientales como la radiación Ultravioleta de la luz solar. Aunque en un grupo de los pacientes afectados se asocia a causas genéticas o inmunosupresión.<sup>(1)</sup>

La mayor parte de los melanomas, 85 % o más, se diagnostican en fases tempranas. Sin embargo, un porcentaje nada desdeñable (19-25%) comienza en situación avanzada loco-regional (metástasis ganglionares) o recidiva en pocos meses. Incluso, en 3 a 10 % se presenta como enfermedad metastásica, sin lesión primaria clínicamente evidente.<sup>(2,3)</sup>

La resección quirúrgica del tumor primario antes de que alcance un grosor mayor de 1 mm, es el único método considerado curativo. En la enfermedad localmente avanzada e irresecable, la supervivencia de los enfermos no sobrepasa los siete u ocho meses desde el diagnóstico. No es una neoplasia muy sensible a la quimioterapia y a las radiaciones ionizantes, por lo que las alternativas terapéuticas efectivas al respecto, son escasas.<sup>(4,5)</sup>

El melanoma se caracteriza por su tendencia a las metástasis. Un 60-70 % metastatiza en los primeros dos años y en los tres primeros 80 %, pero hay casos descritos a más de diez años de la exéresis del tumor.

Las metástasis más frecuentes son las linfáticas regionales, pero se observan además, alrededor del tumor primitivo (satelitosis) o en el trayecto entre el tumor y los ganglios regionales (metástasis en tránsito). También se disemina por vía hemática. Los pulmones, hígado, cerebro, piel y huesos son localizaciones habituales.<sup>(1)</sup>

En relación con el pronóstico, el espesor tumoral o Índice de Breslow es la principal variable pronóstica, seguida de la ulceración del tumor.<sup>(6)</sup>

La presencia de metástasis en el ganglio centinela (GC) también afecta negativamente al pronóstico. En caso de un ganglio afectado, la supervivencia a los cinco años es de 70 % y desciende a 30 % si están afectados tres o más.<sup>(1,2,7)</sup> En términos generales, 20 % de los pacientes con melanoma desarrollan enfermedad diseminada y fallecen en un tiempo medio de ocho meses después del diagnóstico de metástasis sistémicas. Por tanto, es imprescindible dirigir los esfuerzos hacia un diagnóstico y tratamiento precoces.<sup>(1)</sup>

El Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) atiende anualmente un número importante de pacientes con melanoma. De ahí, el interés en caracterizar el comportamiento desde el punto de vista clínico de los pacientes con melanoma localmente avanzado en estadio III, teniendo en cuenta las características particulares en el manejo de estos. El conocimiento que pueda aportar los resultados de esta investigación, servirá para una mejor comprensión del problema y el manejo médico de los pacientes.

En la presente investigación nos planteamos como **objetivo** describir algunas de las características demográficas, clínico-patológicas, terapéutica, instaurada en la serie estudiada y la supervivencia en los pacientes evaluados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, en pacientes con melanoma localmente avanzado estadio III, diagnosticados y tratados en el INOR durante el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2018.

El universo estuvo conformado por 1 770 pacientes con diagnóstico de melanoma, atendidos en el INOR en los años de estudio. La muestra estuvo conformada por 79 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

### Criterios de inclusión

- Diagnóstico clínico e histológico de melanoma localmente avanzado estadio III.
- Estadificación de la enfermedad de acuerdo con el sistema de clasificación TNM.
- Edad igual o mayor a 20 años.
- Cualquier sexo y color de piel.

### Criterios de exclusión

- Melanomas de mucosas.
- Historias Clínicas no disponible o información incompleta.

Se estudiaron las siguientes variables:

Sexo: femenino, masculino.

Estadio clínico: IIIB, IIIC según clasificación TNM.<sup>(8)</sup>

Subtipo histológico: Extensión superficial, nodular, lentigo maligno, Melanoma acral, formas clínicas del tumor primario.

Modalidad terapéutica: Tipo de tratamiento planificado reflejado en la historia clínica o planillas de tratamiento ambulatorio de los pacientes diagnosticados.

Estado del paciente: Vivo o fallecido, según noticia del estado del paciente en la última consulta.

Supervivencia libre de progresión (SLP): Medida desde la fecha del diagnóstico hasta fecha de progresión o de última noticia o de fallecimiento.

Supervivencia global (SVG): Medida desde la fecha del diagnóstico-hasta fecha de última noticia o fallecimiento.

Como fuentes de información se revisaron las historias clínicas, informes anátomo-patológicos para el diagnóstico histológico, informes imagenológicos, y planillas de tratamiento ambulatorio de los pacientes diagnosticados con melanoma atendidos y tratados en el INOR, durante el período definido en el diseño general del estudio.

Para la estadificación de la enfermedad se utilizó el sistema de clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que aparecen en las *NCCN Clinical guidelines in Oncology* del año 2002.<sup>(8)</sup>

El investigador a cargo fue el responsable del llenado de la documentación a lo largo de todo el estudio.

Con la información acopiada, se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS (versión 21.0) para el registro y análisis de los datos de cada individuo incluido. Esta base de datos está publicada en la plataforma *Research Gate* y *My Science Work* como parte de un proyecto de investigación más extenso, realizado por el autor.

Las variables cualitativas se resumieron a través de frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables cuantitativas como medida de tendencia central se calculó la mediana. Para la evaluación de la dispersión de los datos se utilizó el rango intercuartílico. Se prefijó nivel de significación  $\alpha=0,05$ . Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

El estudio se realizó cumpliendo con lo establecido por el Código Internacional de Ética Médica (enmendado por la 35 Asamblea Médica Mundial de Venecia, octubre 1983), el Código de Núremberg (Tribunal Internacional de Nuremberg, 1947) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, teniendo en cuenta la última actualización en la 64ª Asamblea General en Fortaleza, Brasil, octubre 2013, sobre las investigaciones en seres humanos.

El protocolo de investigación fue examinado y aprobado por el Consejo Científico del hospital, que lo evaluó desde el punto de vista ético, científico y metodológico. No se solicitó consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo.

## RESULTADOS

La **Tabla 1** describe las características demográficas y clínicas de la población estudiada. La distribución por sexo mostró que el diagnóstico de melanoma localmente avanzado estadio III se presentó en 38 (48,1 %) pacientes del sexo femenino frente a 41 (51,9 %) para el sexo masculino.

Respecto al subtipo histológico, se observó que la extensión superficial representó 44,1 % de la muestra (26 pacientes, 13 en ambos sexos), melanoma acral (32,2 %), nodular (15,3 %) y el lentigo maligno (6,3 %).

La distribución de pacientes en el sexo femenino mostró mayor proporción de lesión acral (40,7 % contra 25,0 %) y menor proporción para el nodular (7,4 % contra 21,9 %). En 20 pacientes (25,3 %) esta información no estuvo disponible en la Historia Clínica.

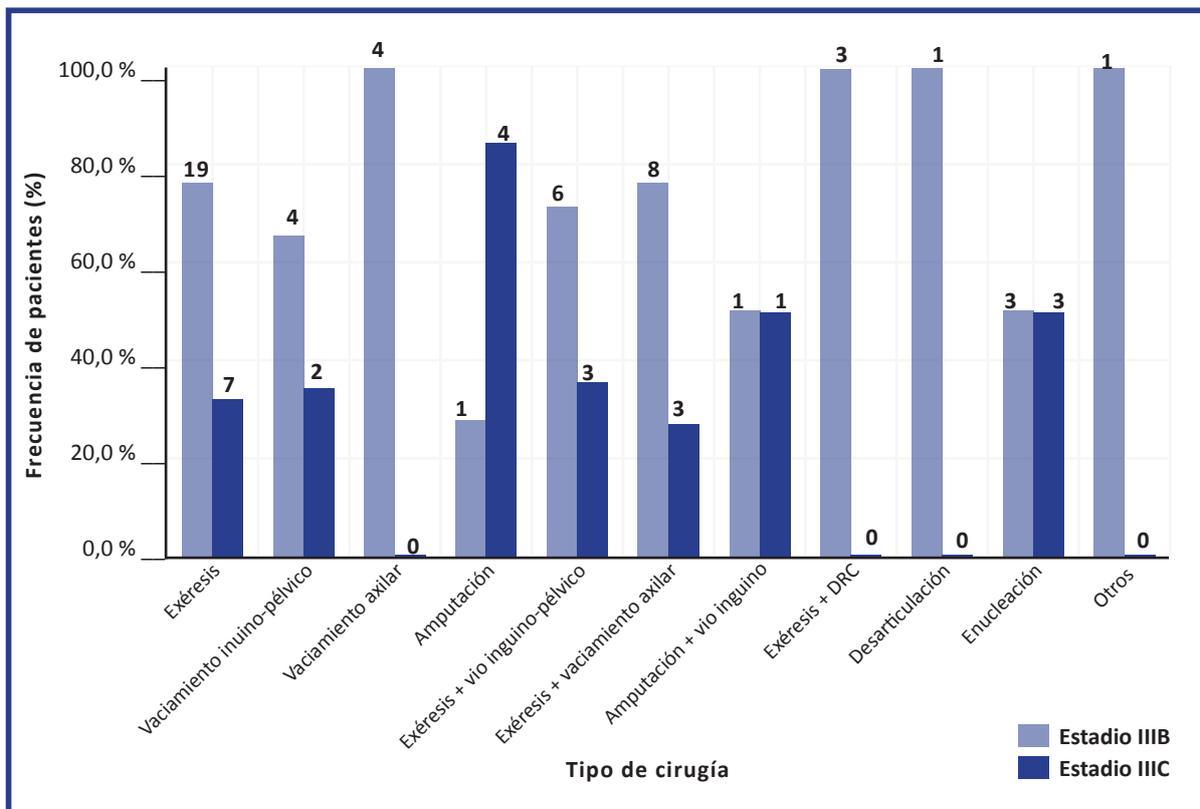
Según el estadio clínico en base al TNM; 51 pacientes (64,6 %) se diagnosticaron en etapa IIIB y 28 (35,4 %) en etapa IIIC. La distribución entre sexos fue similar.

<b>Tabla 1-</b> Distribución de pacientes con melanoma localmente avanzado estadio III según características demográficas y clínicas							
Características de los pacientes		Sexo				Total N = 79	
		Femenino N = 38		Masculino N = 41			
		No.	%	No.	%	No.	%
Estadio clínico	IIIB	25	65,8	26	63,4	51	64,6
	IIIC	13	34,2	15	36,6	28	35,4
Subtipo histológico	Extensión superficial	13	48,1	13	40,6	26	44,1
	Melanoma acral	11	40,7	8	25,0	19	32,2
	Nodular	2	7,4	7	21,9	9	15,3
	Léntigo maligno	1	2,6	4	9,8	5	6,3
	No disponible	11	28,9	9	22,0	20	25,3

Fuente: historias clínicas e informes anátomo patológicos

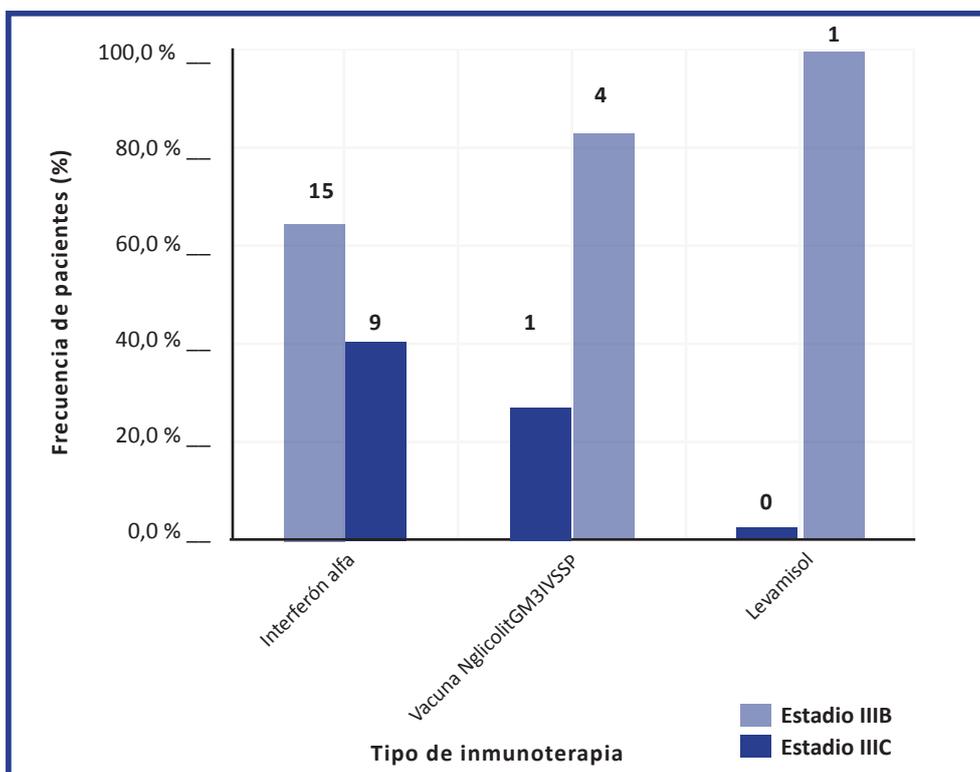
En las **Figuras 1 y 2** se muestran los datos sobre la modalidad terapéutica que recibieron los pacientes en el INOR. La exéresis de la lesión primaria se instauró en 26 (35,1 %) pacientes, seguido en orden de frecuencia a la exéresis más vaciamiento axilar 11 (14,9 %) o inguino-pélvico 9 (12,2 %).

En cinco pacientes no se realizó cirugía. En 30 pacientes la inmunoterapia se administró como tratamiento adyuvante de la cirugía, en dos se combinó con quimioterapia y uno recibió solamente inmunoterapia. El Interferón alfa fue el medicamento más utilizado en el tratamiento adyuvante.



**Figura 1-** Modalidad terapéutica quirúrgica

Fuente: Historias clínicas e informes anatómopatológica



**Figura 2-** Modalidad terapéutica de inmunoterapia

Fuente: Historias clínicas e informes anatómopatológica

Hasta el momento del análisis 67 pacientes (84,8 %) habían presentado progresión de la enfermedad. Un (83,5 %) de los pacientes falleció para un total de 66 eventos de muertes. (**Tabla 2**).

Estado del paciente		N = 79	%
Progresión	Si	67	84,8
	No	12	15,2
Estado del paciente	Fallecido	66	83,5
	Vivo	13	16,5

Las tasas y mediana de supervivencia libre de progresión y global estimadas desde el diagnóstico de la enfermedad, se resumen en la Tabla 3, **Figuras 3 y 4**. La mediana de supervivencia libre de progresión se estimó en 1,0 año y se puede esperar que se encuentre entre 0,87 y 1,12 años. Las tasas de supervivencia fueron de 50,2 %; 20,4 % y 7,4 % a uno, tres y cinco años, respectivamente. La mediana de supervivencia global se estimó en 1,10 años y se puede esperar que se encuentre entre 1,00 y 1,19 años.

Las tasas de supervivencia disminuyeron en el tiempo con 67,4 %; 22,7 % y 7,6 % a uno, tres y cinco años, respectivamente.

Se estimaron las medianas de supervivencia global para algunas variables de posible valor pronóstico respecto a la supervivencia (Tabla 3). Según el sexo, la mediana de supervivencia se puede esperar entre 0,96 a 1,23 años para el femenino y entre 0,97 a 1,22 años para el masculino, sin significación estadística ( $p = 0,530$ ), con tasas de supervivencia a un año de 64,6 % frente a 70,0 % (femenino contra masculino, respectivamente) que disminuyeron hasta 7,7 % y 8,1 % a los 5 años.

En los subtipos histológicos de extensión superficial y léntigo maligno se estimó una mediana de supervivencia de 1,20 años; para el nodular de 1,10 años y para el acral de 0,90 años, con significación estadística ( $p = 0,010$ ) entre los subtipos acral y léntigo maligno; y entre nodular respecto a los de extensión superficial ( $p = 0,001$ ). A tres años, la tasa de supervivencia para pacientes con léntigo maligno fue de 0 %. A cinco años la tasa de supervivencia fue de 8,4 %; 6,4 % y 1,11 % para los subtipos acral, extensión superficial y nodular, respectivamente. Aunque en este caso, la comparación es muy desbalanceada en cuanto a tamaño de muestra por subgrupo; por tanto, debe interpretarse con cuidado.

	n	No. de eventos	Mediana / (IC 95 %)	Tasa de supervivencia (%)		
				1 año	3 años	5 años
<b>SLP</b>	79	67	1,00 (0,87; 1,12)	50,2	20,4	7,4
<b>SVG</b>	79	66	1,10 (1,00; 1,19)	67,4	22,7	7,6
<b>Sexo (<math>p = 0,530</math>)*</b>						
Femenino	38	29	1,10 (0,96; 1,23)	64,6	23,1	7,7
Masculino	41	37	1,10 (0,97; 1,22)	70,0	24,4	8,1
<b>Tipo histológico (<math>p = 0,010</math> <sup>a</sup>; <math>p = 0,001</math> <sup>b</sup>)*</b>						
Extensión superficial	26	21	1,20 (1,08; 1,31)	75,8	12,8	6,4
Léntigo maligno	5	5	1,20 (0,98; 1,41)	80,0	0	0
Melanoma acral	19	16	0,90 (0,31; 1,48)	44,2	25,3	8,4
Nodular	9	8	1,10 (0,96; 1,23)	66,7	33,3	1,11
*Prueba log-rank.						

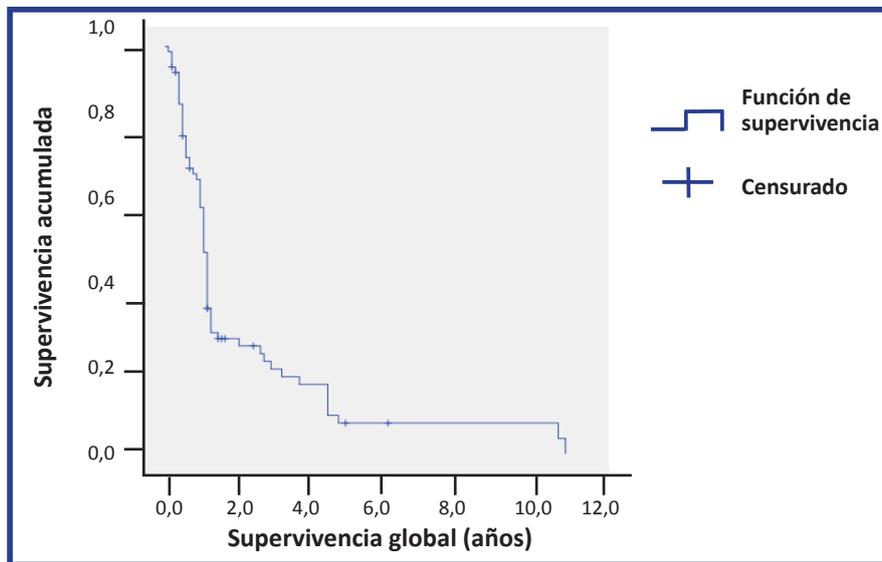


Figura 3- Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global

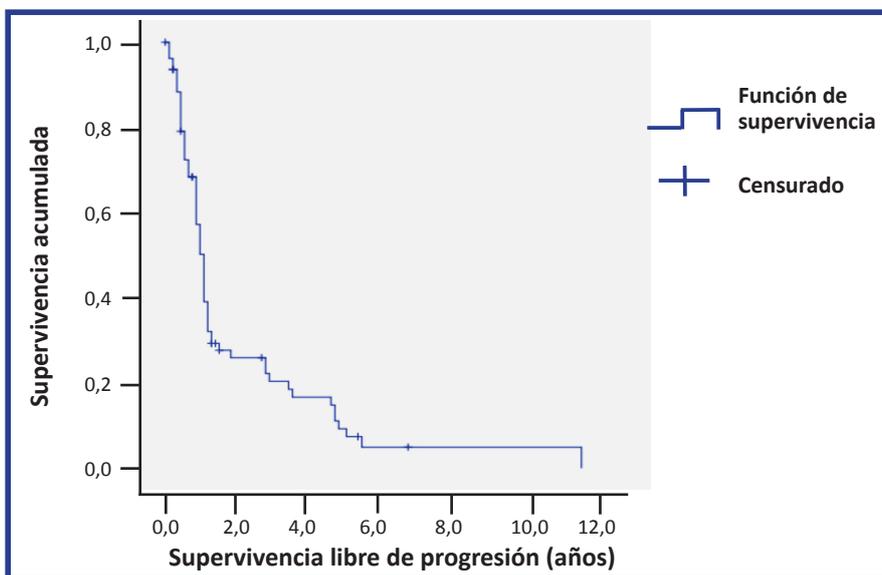


Figura 4- Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión

## DISCUSIÓN

La relación masculina: femenina (1,1:1,0) mostró una pequeña diferencia a favor del sexo masculino. Algunos autores, de forma similar a lo encontrado en la presente investigación, no han descrito predisposición por el sexo. Sin embargo, en otros trabajos se ha referido predominio por el sexo masculino (relación varón/mujer mayor de 1,2) en poblaciones con baja incidencia como América del Sur, el Caribe y Asia.<sup>(9,10,11)</sup>

En un estudio realizado en México en 2015 se obtuvo un predominio del sexo masculino en 63 %. Estos resultados se atribuyeron a la coexistencia en dicho sexo de varios factores de riesgo, sobre todo la mayor exposición a los rayos solares, tanto por factores ocupacionales, como por el uso de prendas de vestir cada vez menores en los países tropicales.<sup>(12)</sup> Estas razones, también podrían explicar la pequeña diferencia a favor del sexo masculino definida en el actual trabajo en país también tropical como lo es Cuba y pudiera relacionarse con algunos estilos de vida, que pueden ser modificables. Además, los hombres suelen asistir con menor frecuencia a las instituciones de salud por afecciones pequeñas en la piel.<sup>(13)</sup>

Respecto al subtipo histológico, los resultados muestran similitud con lo descrito en diferentes países. Si bien el melanoma puede manifestarse de diferentes formas; las formas de extensión superficial, acral y nodular fueron las más comunes. Aunque la mayoría de los trabajos revisados concuerdan, hay que señalar que los tipos clínico-histológicos varían según las series revisadas.<sup>(13)</sup>

La mayoría de los estudios internacionales han referido el subtipo de extensión superficial como el más frecuente (60-70 %), y en segundo lugar, el nodular con 15-30 % de los casos. Los subtipos acral (5-10 %) y léntigo maligno (5 %) se han notificado en una frecuencia menor.<sup>(13,1,2)</sup> Resultado parcialmente similar se evidenció en el actual trabajo con un predominio del melanoma de extensión superficial; aunque a diferencia de lo planteado anteriormente, el melanoma acral ocupó el segundo lugar y el nodular, el tercero.

En el contexto cubano, resultados no coincidentes con el actual estudio se observaron en un estudio descriptivo de corte transversal realizado en la provincia de Las Tunas (zona oriental del país). El estudio que incluyó 31 pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de melanoma; describió mayor frecuencia del tipo nodular en 19 enfermos para 61,2 %; seguido del melanoma de extensión superficial en nueve casos.<sup>(14)</sup>

Sin embargo, en la provincia de Cienfuegos (zona central del país) el tipo clínico más frecuente fue el de extensión superficial,<sup>(15,16)</sup> resultados coincidentes con el actual estudio.

En relación con esto, se ha descrito mayor frecuencia de tipo nodular y lentiginoso acral en el adulto mayor, pero mayor proporción de extensión superficial en jóvenes.<sup>(17,18)</sup>

Como era de esperar, la cirugía fue el tratamiento que se indicó con mayor frecuencia, dado que es la única opción curativa para los pacientes con melanoma, sobre todo en los estadios III con lesión reseable. Además de la extirpación de la lesión, se realizaron vaciamientos axilares e inguino-pélvicos como conductas terapéuticas. Esto permitió un mejor control regional.

La inmunoterapia de mayor indicación en la serie fue el interferón alfa-2b a altas dosis a pacientes con melanoma localizado de riesgo elevado.

Como se ha planteado en varios trabajos, este tratamiento aumenta el intervalo sin recaída en este grupo de pacientes.<sup>(19,20)</sup>

Los pacientes incluidos en los estudios de adyuvancia han variado significativamente, y aunque se utiliza el término "alto riesgo", esta definición no es estándar. Algunos han incluido tumores a partir de T3, otros solamente ganglios positivos, pero algunos han incluido poblaciones de bajo riesgo (T2N0). Generalmente, se han excluido los pacientes con enfermedad en tránsito o se han incluido en número pequeño. Todo esto supone un reto para comparar estos resultados. En el análisis de subgrupos, la mayor duración de la terapia (25 meses) se asoció con un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los pacientes con lesiones primarias ulceradas.<sup>(21)</sup>

En pacientes con compromiso ganglionar recurrente (solo 16 % eran pacientes ulcerados) tratados con dosis altas de interferón, después de un seguimiento a siete años, se encontró beneficio en la supervivencia libre de progresión a 5 años de 37 % frente a 26 % con observación, HR 0,61,  $p = 0,001$ . También el interferón mostró ventajas sobre la observación con una mediana de 3,8 años frente a 2,8 años, a 5 años 46 % frente a 37 %.

A los 12 años de seguimiento, se mantuvo el beneficio en la supervivencia libre enfermedad, pero el beneficio en la supervivencia global perdió significancia estadística, aunque se mantuvo una diferencia numérica (mediana de 3,8 frente a 2,8 años), lo que se atribuyó a causas de muerte no específicas (no caracterizadas).<sup>(21)</sup>

Se recomienda otro tratamiento adyuvante solamente en el marco de protocolos de investigación. Este fue el caso de la vacuna cubana NeuGcGM3/VSSP (gangliósido NeuGcGM3), utilizada en cinco pacientes con extensión directa a ganglio linfático regional, estadio IIIC, después de la cirugía. Esta vacuna ha logrado una respuesta antitumoral en 38,5 % de los pacientes con incremento de la mediana de supervivencia asociada principalmente a la respuesta antitumoral.

De cualquier forma, el melanoma irreseable localmente avanzado es una situación clínica asociada a una elevada tasa de mortalidad.<sup>(22)</sup>

Sin embargo, en los últimos años ocurrió una revolución en la terapia sistémica del melanoma, de la mano de las terapias dirigidas y la inmunoterapia con mejores resultados, a los que Cuba aún no tiene acceso para todos los pacientes que lo necesiten.<sup>(22)</sup> Amén de que la mayoría de los pacientes evaluados en el presente trabajo forma parte de un período anterior a esta revolución terapéutica; todo lo cual puede explicar las diferencias de supervivencias entre las diferentes series de pacientes.<sup>(23)</sup>

Entre los pacientes en estadio III se ha informado una gran heterogeneidad significativa en el pronóstico de supervivencia a cinco años. Esta va de 70 % en pacientes con melanomas primarios no ulcerados con un único nodo con micrometástasis, a menos de 39 % en pacientes con ganglios linfáticos metastásicos con enfermedad en tránsito o satelitosis concomitante (N3).<sup>(1)</sup> Después de la era de inmunoterapia o terapias dirigidas, estas estadísticas han cambiado y seguirán cambiando en el ámbito de las terapias más eficaces.<sup>(24,25)</sup>

La carga tumoral en los ganglios linfáticos y el sitio de las metástasis a distancia son factores claves para tener en cuenta en el pronóstico del paciente con un melanoma avanzado.

La supervivencia del melanoma maligno está estrechamente relacionada con el tamaño y profundidad del tumor primario; pero su baja curabilidad está relacionada con el diagnóstico tardío, como fue el caso de los pacientes que conforman el trabajo actual.<sup>(26)</sup>

A pesar de todo lo discutido anteriormente, se debe tener presente que la variabilidad de resultados entre los diferentes estudios está influenciada por la diferencia de las poblaciones evaluadas. Es decir, la mayoría de los resultados publicados se refiere a muestras de pacientes con criterios de selección más restrictivos que incluyen: límites de edades diferentes, lesiones reseables o no, terapias específicas, enfermedad metastásica o no, períodos de tiempo diferentes, entre otros. Entre los trabajos revisados no se encontró ninguno que contemplara una población similar a la del actual trabajo (melanoma localmente avanzado estadio III). Por ende, cualquier interpretación al respecto debe tenerse con cautela, dado que la cantidad de pacientes con tratamiento sistémico es muy inferior a los que recibieron las otras modalidades.

En relación con las *limitaciones* del estudio, una dificultad para realizar la actual investigación la constituyó el sub-registro de información en las historias clínicas. Del total de pacientes clasificados en etapa III durante el período que abarcó el estudio, en tres cuartas partes no se dispuso de la confirmación histológica o la información en las historias clínicas fue insuficiente.

Por otro lado, los datos evaluados corresponden solamente a una institución de referencia para el tratamiento del cáncer, por lo que no pueden extrapolarse completamente al resto de la población cubana, si bien el INOR tiene afluencia de pacientes procedentes del resto del país.

Independientemente de lo anterior, las fortalezas del actual estudio radican en la homogeneidad de las indicaciones y técnicas quirúrgicas empleadas, además de que se realizaron por un solo equipo quirúrgico, y se minimizaron así algunos de los sesgos para evaluación de resultados.

## CONCLUSIONES

En esta serie de pacientes principalmente en estadio IIIB de la enfermedad, predominó discretamente el sexo masculino y las lesiones de extensión superficial. La modalidad terapéutica más indicada fue la cirugía, exéresis de la lesión primaria. La supervivencia libre de progresión y global fueron bajas; con mayor supervivencia global estadísticamente significativa para los pacientes con subtipo de extensión superficial y menor para el subtipo acral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infante Carbonell MC, González Calzadilla ME, Jaén Infante L, Valle Piñera S. Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales. MEDISAN. 2019;23(1):146-64.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. Euro J Cancer. 2016; 63:201-17.
3. Schadendorf D, Van Akkooi AC. Melanoma: diagnóstico y tratamiento. Lancet. 2018;392:971-84.
4. Álvarez Lobaina A. Caracterización de pacientes con melanoma localmente avanzado en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Folia Dermatológica Cubana. 2020;14(2):e137.
5. Michielin O, Hoeller C. Gaining momentum: New options and opportunities for the treatment of advanced melanoma. Cancer Treat Rev. 2015;41(8):660-70.
6. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. J Clin Oncol. 2017;25(9):1129-34.
7. Nieweg OE, Gallegos Hernández JF. La cirugía en melanoma cutáneo maligno y las nuevas drogas. Academia Mexicana de Cirugía. 2015; 83(2):175-80.
8. Mahul BA. AJCC Cancer Staging Manual. 4 ed. New York: Springer Science and Business Media; 2002.
9. Camacho Limas CP, Gerson Cwilich R, Góngora Jurado MA, Villalobos Prieto A, Blanco Vázquez YC, López Riverol O. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. An Med (Mex). 2017;62(3):196-207.
10. Mulliken J, Russak J, Rigel D. The Effect of Sunscreen in Melanoma risk. Dermatol Clin. 2014;30:369-76.
11. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 11/06/ 2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
12. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma Epidemiology and Public Health. Dermatol Clin. 2015; 27(2): 205-14.
13. Martínez Said H, Cuéllar Hubbe M, Barrón Velázquez E, Padilla RA, Herrera Gómez A, López Grael CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). Eur J Surg Oncol. 2014;30:163.
14. Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. Gac Mex Oncol. 2015;4(2):11-3.
15. Oficina Nacional de Estadística e Información. El Color de la Piel según el Censo de Población y Viviendas de 2012. La Habana: Centro de Estudios de Población y Desarrollo; 2016.
16. Arora A, Attwood J. Common Skin Cancers and Their Precursors. Surg Clin N Am. 2014;82:703-12.
17. Curin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, *et al.* Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2015;353(20):2135-47.
18. Quiroga Mendieta L, Mendoza López JN, Ramos Loza CM. Melanoma maligno metastático: reporte de caso. Rev Med La Paz. 2017;23(2):40-4.
19. Ramos Álvarez M, Ruiz Leal A, Sánchez Dueñas L, Crocker Sandoval A, Sánchez Tenorio T, Orendain Koch N, *et al.* Melanoma en la práctica privada en México: un diagnóstico oportuno. Dermatología Revista Mexicana. 2015;59(2):89-97.
20. Yabor Palomo AM, Díaz Pérez M, Peña Pérez OR, Álvarez Yabor V, Morales Fontaine A. Melanoma maligno cutáneo en pacientes de la provincia de Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [internet]. 2015 [Citado 11/06/2020];40(12):[Aprox. 8p]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/483>
21. Tuong W, Cheng L, Armstrong A. Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. Dermatol Clin. 2012;30(1):113-24.
22. Herrera NE, Aco AY. Melanoma en México: artículo de revisión. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2014;15(3):161-4.
23. García M, Díaz S, Gutiérrez A, Sánchez J, Sánchez R. Experiencia Clínica en el tratamiento adyuvante de los pacientes con melanoma de tronco y extremidades estado III en un hospital del tercer mundo. [Revista Colombiana de Cancerología](#). 2015;19(1):125-32.
24. NIH. Melanoma: Tratamiento—para profesionales de salud. [Internet].USA: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU; 2015 [Citado 11/06/2020]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq>
25. Phan A, Touzets SB, Thomas BL. Acral Lentiginous Melanoma Histopathological Prognostic Features of 121 cases. BR J Clin Dermatol. 2007;157(2):311-8.
26. Marchese ML, Stringa M, Valdés R. Factores pronósticos en el melanoma. Dermatol. 2017;23(1):3-12.

### Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

### Contribución de autoría

Alexis Álvarez Lovaina: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, *software*, supervisión, visualización, redacción del borrador original, revisión y edición.

Yanelis Longina Mir Espinosa: Análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original, revisión y edición.

Ambos autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.