

**SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MELANOMA CUTÁNEO
INVASIVO ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2015 EN MANIZALES: ESTUDIO DE COHORTE
DE BASE POBLACIONAL.**

AUTOR

Juan David Rodríguez Betancourt, M.D.

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Epidemiología

DIRECTOR

Nelson Enrique Arias Ortiz, M.D., PhD.

Departamento de Salud Pública, Universidad de Caldas.



**UNIVERSIDAD DE CALDAS
FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

2021

Tabla de contenido

TÍTULO.....	4
AUTOR.....	4
DIRECTOR.....	4
RESUMEN.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
JUSTIFICACIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO	9
Cáncer de piel.....	9
Histopatología del melanoma	9
Subtipos morfológicos del melanoma.....	10
Incidencia, mortalidad y supervivencia del melanoma	11
Factores de riesgo del melanoma	12
Factores pronósticos del melanoma.....	12
Análisis de supervivencia	13
Registros Poblacionales de Cáncer.....	14
OBJETIVOS	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXOS.....	26
Tabla 1. Clasificación TNM del melanoma cutáneo	26
Tabla 2. Estadios clínicos y patológicos del melanoma cutáneo con respectivas probabilidades de supervivencia a 5 y 10 años	27
Tabla 3. Características sociodemográficas, histológicas y clínicas de los casos incidentes de melanoma cutáneo invasivo según sexo. Manizales, 2006-2015.....	28
Tabla 4. Estimaciones de supervivencia específica para melanoma cutáneo invasivo. Manizales, 2006-2015	30

Tabla 5. Modelos de riesgos proporcionales de Cox. Manizales, 2006-2015	32
Gráfica 1. Distribución de casos de melanoma cutáneo por sexo y grupos de edad. Manizales, 2006-2015	33
Gráfica 2. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según sexo. Manizales, 2006-2015	33
Gráfica 3. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según topografía. Manizales, 2006-2015	34
Gráfica 4. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según subtipo histológico. Manizales, 2006-2015	34
Gráfica 5. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según grosor de Breslow (T). Manizales, 2006-2015	35
Gráfica 6. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según estadio clínico. Manizales, 2006-2015	35

TÍTULO

Supervivencia de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales: estudio de cohorte de base poblacional.

AUTOR

Juan David Rodríguez Betancourt, M.D.
Especialización en Epidemiología, III Cohorte
Correo electrónico: juandr9306@gmail.com

DIRECTOR

Nelson Enrique Arias Ortiz, M.D., PhD.
Departamento de Salud Pública, Universidad de Caldas.
Correo electrónico: nelson.arias@ucaldas.edu.co

RESUMEN

Antecedentes: La supervivencia de pacientes con melanoma cutáneo (MC) invasivo ha sido muy poco estudiada en Colombia, y es insumo fundamental para la toma de decisiones en escenarios clínicos y de salud pública.

Objetivo: Establecer los factores predictores de supervivencia de los pacientes diagnosticados con MC invasivo entre los años 2006 y 2015 en la ciudad de Manizales, según las características del paciente y del cáncer.

Métodos: Estudio de cohorte de base poblacional que incluyó todos los casos de MC invasivo captados por el Registro Poblacional de Cáncer de Manizales (RPCa-M) entre los años 2006 y 2015 (n=132). Se realizó seguimiento a los pacientes hasta el 31 de diciembre de 2020; se calculó y graficó la supervivencia específica para MC invasivo con el método Kaplan-Meier para las variables sexo, edad, régimen de aseguramiento, topografía, subtipo histológico, grosor de Breslow, ulceración de la lesión y estadio clínico. Además, se ejecutó el log-rank test para determinar la presencia de diferencias estadísticamente significativas en supervivencia entre las diferentes categorías de las variables estudiadas, y una regresión multivariada de Cox con el fin de obtener factores predictores de supervivencia con sus respectivos *hazard ratios* (HR). Los cálculos estadísticos se efectuaron con el software Stata IC 14.2.

Resultados: El 59,1% de los casos se presentaron en el sexo femenino. El subtipo histológico más frecuente fue el melanoma nodular (MN) seguido del lentiginoso acral (MLA) (25,8% y 18,2%, respectivamente). La mayoría de las lesiones se localizaron en miembro inferior y cadera. Se detectó una alta proporción de casos en estadio IV (19,7%), con grandes diferencias según sexo (29,6% H Vs 12,8% M). La supervivencia específica a 5 años de MC en Manizales es de 68,7% (IC 95% 59,9-76,0), con diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariado según edad (> 70 años HR 2,94 IC95% 1,22-7,06), subtipo histológico (SAI HR 24,62 IC95% 2,91-208,03; MN HR 20,93 IC95% 2,50-175,32; MLA HR 10,43 IC95% 1,22-88,46) y estadio clínico (EC-IV HR 17,13 IC 95% 7,10-41,35). Si bien en el análisis univariado también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia según grosor de Breslow, estado de ulceración y sexo, estas no se conservaron en el análisis multivariado.

Conclusiones: En Manizales, aproximadamente 3 de cada 10 pacientes con MC invasivo fallecen en el primeros cinco años del diagnóstico, siendo mayor el riesgo de muerte para mayores de 70 años, subtipos histológicos SAI, MN, MLA y estadios clínicos avanzados (IV). Se debe enfatizar en las estrategias preventivas centradas en la comunidad y el talento humano en salud para promover la fotoprotección, y detectar y manejar oportunamente lesiones sospechosas en piel.

Palabras clave: Supervivencia, pronóstico, melanoma, Colombia

LISTA DE ABREVIATURAS

LR: Likelihood Ratio

MC: Melanoma cutáneo

MLA: Melanoma lentiginoso acral

MES: Melanoma de extensión superficial

LMM: Léntigo maligno melanoma

MN: Melanoma nodular

SAI: Sin otra especificación

RPC: Registro Poblacional de Cáncer

RPCa-M: Registro Poblacional de Cáncer de Manizales

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que en el 2018 se presentaron 18.1 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales el 1.6% correspondieron a MC (1). Si bien el MC no es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial, ha mostrado un aumento en incidencia y carga de enfermedad en las últimas décadas. Entre los años 2006 y 2016 su incidencia incrementó en un 39% en todo el mundo, lo que lo convierte en uno de los tres cánceres con mayor incremento de casos (excluyendo los diez primeros tipos de cáncer)(2). Pese a representar tan solo el 20% de todos los casos nuevos de cáncer de piel, el MC ocasiona cerca del 50% de todas las muertes relacionadas con el cáncer en esta localización anatómica (1). En Colombia y Caldas a pesar de haberse constatado un incremento en incidencia y mortalidad por MC (3), poco se han estudiado el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes (4), insumos fundamentales para analizar integralmente el perfil epidemiológico de este cáncer.

El pronóstico de los pacientes con MC –y con cualquier tipo de cáncer– depende de una serie de características propias de los pacientes y del cáncer, dentro de las cuales la más importante es el índice de Breslow, que a su vez determina en parte la estadificación TNM (5). Es posible conocer tal pronóstico en forma de medida numérica de riesgo a través de los análisis de supervivencia, un conjunto de procedimientos estadísticos cuyo principal resultado de interés es el tiempo hasta que un evento ocurre (6); en este caso, la muerte por MC. Este tipo de análisis han sido aplicados en múltiples escenarios, con objetivos y resultados diversos: en el 2017 el panel de expertos en MC del American Joint Committee on Cancer (AJCC), a partir de datos de más de 40.000 casos procedentes de Estados Unidos, Europa y Australia, calculó la supervivencia a 5 y a 10 años de los pacientes con melanoma para cada estadio TNM. Es así como se determinaron supervivencias a 5 y 10 años que van desde un 99% y 98%, respectivamente, para los pacientes con MC estadio IA, hasta un 32% y 24%, respectivamente, para los pacientes con MC en estadio IIID (7). Con los resultados de esta investigación se introdujeron importantes cambios en los criterios de estadificación. Este estudio resalta la necesidad de analizar la supervivencia con base en los estadios TNM, dadas las significativas diferencias en supervivencia encontradas entre estos.

Estudios internacionales han explorado la supervivencia para diferentes tipos de cáncer, incluido el MC: con información de más de 1 millón y medio de pacientes con MC de 59 países, se calculó una supervivencia estandarizada a 5 años que oscilaba entre el 60% a 90% para la mayoría de países, sin embargo, se evidenciaron serias diferencias según el nivel de ingresos: algunos países de altos ingresos presentaban supervivencias de más del 90% mientras que países como China, Ecuador y Taiwán no alcanzaban supervivencias mayores al 60%. Colombia participó en este estudio aportando 1.373 casos de MC a partir de los datos de 4 RPC (Área Metropolitana de Bucaramanga, Manizales, Cali y Pasto [cobrimiento del 9% de la población]); de esta manera se obtuvieron estimaciones de supervivencia -poco confiables debido a la calidad de los datos-, así: para los quinquenios 2000-2004, 2005-2009 y 2010-2014, la supervivencia a 5 años de los pacientes fue de 63.1%, 71.3%, y 65.1%, respectivamente (8), situación que invita a priorizar el estudio detallado y riguroso de la epidemiología del MC en Colombia con información de base poblacional, pues los resultados sugeridos son dudosos y poco reconfortantes.

Respondiendo en parte a esta necesidad, Reyes y colaboradores, en el único estudio colombiano publicado hasta la fecha sobre supervivencia por MC, con información recolectada por el RPC del Área Metropolitana de Bucaramanga estimaron las diferencias en la supervivencia a 5 años de los pacientes con MC con base en el sexo, régimen de aseguramiento en salud, localización y subtipo morfológico de melanoma, sin incluir la estadificación TNM. Se encontró una supervivencia a 5 años de 79.3%, con diferencias según régimen de aseguramiento en salud (68.8% para el régimen subsidiado Vs 95.8% para regímenes especiales), subtipo morfológico (59% nodular; lentiginoso acral 87.5%; de extensión superficial 85.9%; lentigo maligno 100%), localización y ulceración (9). Como se aprecia en los estudios mencionados, las estadísticas sobre supervivencia pueden presentar una amplia variación dependiente del contexto.

Además de las diferencias mencionadas entre países, una serie de características propias de los pacientes y del MC influyen significativamente en la supervivencia, tales como edad (10), sexo (11,12), régimen de aseguramiento (9), nivel educativo (13), localización anatómica (14), subtipo morfológico (10), índice de Breslow (10,15), ulceración (9,10), extensión linfática (16), metástasis (11) y estadio TNM (14,16); con frecuencia los resultados, así como el peso atribuible a cada factor, presentan variaciones entre los estudios. No obstante, muy pocos estudios han combinado el análisis de supervivencia con base en la estadificación para cada subtipo morfológico y localización del MC, lo cual podría esclarecer aún más los patrones de supervivencia según estos detalles propios del cáncer. A nivel local, se han realizado dos investigaciones de series de casos en las cuales se estudiaron las características clínicas e histológicas de pacientes con MC, sin considerar la supervivencia de los mismos (17,18).

Todo lo anterior hace evidente, por un lado, la necesidad de generar información de base poblacional y actualizada sobre el perfil epidemiológico y la supervivencia específica de la población manizaleña diagnosticada con MC, y, por otro, la oportunidad de ofrecer un análisis de supervivencia más amplio que considere el pronóstico con base en la estadificación para cada subtipo morfológico y localización del MC, además de otras características del paciente. En consecuencia, se plantea investigar con información de base poblacional:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores predictores de supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en la ciudad de Manizales?

JUSTIFICACIÓN

Los casos incidentes y las muertes por melanoma cutáneo (MC) han mostrado una tendencia ascendente en todo el mundo, y Colombia no ha sido la excepción. Entre los años 2000 y 2012 la mortalidad por MC aumentó en toda Colombia, siendo Caldas uno de

los departamentos con la tasa de mortalidad más alta en el país (3). La elevada incidencia y mortalidad por MC en Caldas (superior al promedio nacional) (19), puede ser atribuida a factores altitudinales, culturales, fototipo cutáneo, entre otros. Actualmente, los profesionales de la salud y los pacientes diagnosticados con MC en Caldas, y particularmente en Manizales, carecen de información sobre el pronóstico del MC basado en las características y particularidades de esta población, y las decisiones son tomadas con base en cifras extrapoladas de otros países, con el sesgo que ello implica.

Así pues, un insumo fundamental para complementar los análisis epidemiológicos sobre el MC y su pronóstico es el estudio de la supervivencia de estos pacientes, lo cual permite establecer cuantitativamente el pronóstico de los pacientes en el momento de su diagnóstico según las características del cáncer y del mismo paciente, información de gran utilidad para autoridades sanitarias, profesionales de salud, pacientes y comunidad en general.

Es así como surge la necesidad de investigar sobre la supervivencia de los pacientes con MC en Manizales, área del conocimiento insuficientemente explorada en la ciudad hasta el momento, a partir de datos rigurosos, confiables, de alta calidad y de base poblacional, características que ofrece el Registro Poblacional de Cáncer de Manizales (RPCa-M) (20). Las estadísticas de supervivencia de base poblacional resultantes de esta investigación permiten: i) generalizar *ipso facto* los resultados a toda la población de Manizales, dado que los datos del RPCa-M se consideran de naturaleza censal; ii) analizar de manera integral la situación en salud de los pacientes con MC; iii) comparar los resultados obtenidos con los de otras poblaciones; iv) comparar la supervivencia para MC con la de otros tipos de cáncer estudiados en Manizales (21); v) evaluar indirectamente la calidad y el acceso a los servicios de salud para estos pacientes; vi) examinar el impacto de programas nacionales y regionales para el control del cáncer; y, vii) además, estudiar diferencias en la supervivencia con base en múltiples variables de interés, con lo cual se podrían establecer áreas prioritarias de intervención y/o investigación adicionales. Asimismo, el estudio aquí presentado sirve como línea de base para futuras investigaciones que pretendan evaluar posibles cambios en los patrones de supervivencia relacionados con múltiples factores (ej. transiciones demográficas, intervenciones específicas a nivel poblacional, introducción de nuevos tratamientos, etc.).

MARCO TEÓRICO

Cáncer de piel

Las formas más comunes de cáncer de piel son el carcinoma basocelular, el carcinoma escamocelular y el MC. Los dos primeros son muy frecuentes en la población general; el MC, siendo menos frecuente, es más letal que estos carcinomas, lo cual se atribuye, entre otras cosas, a su agresivo potencial invasor.

Histopatología del melanoma

El melanoma se produce a partir de la transformación maligna de los melanocitos -células productoras de melanina-, los cuales tienen su origen embriológico en la cresta neural y

migran a sitios como piel, mucosas, meninges, ojos, entre otros. Si bien el melanoma puede aparecer en cualquiera de estas localizaciones anatómicas, la gran mayoría de casos se presentan en la piel, lo cual ha sido atribuido principalmente a la alta carga mutagénica inducida por la radiación UV, que conduce a desajustes en múltiples vías de señalización celular oncogénicas (5).

La transición del melanocito a melanoma implica una sucesión de intermediarios histológicos: atipia melanocítica, hiperplasia melanocítica atípica, melanoma en fase de crecimiento radial, melanoma en fase de crecimiento vertical y, finalmente, melanoma metastásico. Las fases tempranas del melanoma se caracterizan por un crecimiento radial limitado a la lámina basal (in situ) o a la dermis papilar, manifestándose clínicamente por lesiones maculares o pápulas discretamente elevadas, siendo muy inusual la presentación de síntomas. De no ser detectado a tiempo, el melanoma puede entrar (luego de algunos años) en una fase de crecimiento vertical con invasión a dermis, en la cual se evidencia la progresiva elevación de la lesión inicial; al mismo tiempo el riesgo de metástasis regionales o distantes crece considerablemente (5).

Subtipos morfológicos del melanoma

Los MC son clasificados en cuatro subtipos de acuerdo a sus características histológicas: extensión superficial, lentigo maligno, nodular, y lentiginoso acral (22). El *melanoma de extensión superficial* (MES) es encontrado principalmente en tronco y extremidades, lugares con exposición intermitente a la radiación solar. En general, este subtipo presenta un buen pronóstico. El *lentigo maligno melanoma* (LMM) se manifiesta en zonas crónicamente expuestas al sol, como cabeza y cuello. Al igual que el MES, tiene un pronóstico favorable, pues su localización lo hace detectable tempranamente. El *melanoma nodular* (MN), por definición en fase de crecimiento vertical en el momento de su detección, presenta un pronóstico marcadamente desfavorable. El *melanoma lentiginoso acral* (MLA), típicamente hallado en palmas, plantas y región subungueal, tiene poca asociación con la exposición solar. Su localización lo hace difícil de detectar precozmente, motivo probablemente asociado a su mal pronóstico (5).

La frecuencia de estos subtipos histológicos presenta una amplia variación entre poblaciones. En regiones con población predominantemente caucásica el MES suele ser el subtipo más común, seguido del LM; el MLA representa la menor proporción de casos. Por otra parte, en las poblaciones hispanas y afro-descendientes el MLA parece ser el subtipo más frecuente.

En Colombia, la información sobre la frecuencia de subtipos histológicos de MC presenta una notable variabilidad: según datos del Instituto Nacional de Cancerología (centro de referencia en cáncer), el MLA representa el 43.7% de los casos de melanoma en tal institución, seguido del LMM con 24%; el MN fue el subtipo menos frecuente (3.7%). Este estudio dispuso de la muestra más grande de pacientes con melanoma hasta el momento en Colombia (n=599) (23). Por otro lado, en una institución privada de referencia para cáncer de piel, se encontró que el subtipo más frecuente fue el MES (42.7%), el segundo en frecuencia fue el LMM (33.7%), y el tercero el MLA (18.3%). Otra diferencia entre este estudio y el del INC radica en que aquí los casos fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (24). En una investigación de base poblacional realizada en Bucaramanga, se

hallaron resultados muy diferentes: 24.3% de los casos correspondieron a MN, 16.6% a MLA y 13.6% a MES (9).

En Caldas, en un reciente estudio de series de casos, se determinó que el subtipo más frecuente es el MLA (24.5%), seguido del MES (23.5%) y el MN (20.5%). Además, se determinó la frecuencia para cada estadio del melanoma: llamativamente los estadios extremos presentaron los porcentajes más altos en esta muestra: el 18.3% de los pacientes se clasificaron como estadio 0 (*in situ*), y 23.4% como estadio IV; el alto porcentaje de consulta tardía reportado en el estudio podría explicar en parte esta última cifra (18).

Incidencia, mortalidad y supervivencia del melanoma

Se estima que en el 2018 se presentaron 18.1 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales el 1.6% correspondieron a MC (1). Si bien el MC no es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial, ha mostrado un aumento en incidencia y carga de enfermedad en las últimas décadas (25). Entre los años 2006 y 2016 su incidencia incrementó en un 39% en todo el mundo, lo que lo convierte en uno de los tres tipos de cáncer con mayor incremento de casos (excluyendo los diez primeros tipos de cáncer)(2). Pese a representar tan solo el 20% de todos los casos nuevos de cáncer de piel, el MC ocasiona cerca del 50% de todas las muertes relacionadas con el cáncer en esta localización anatómica (1). Tradicionalmente, las tasas de incidencia más altas se han presentado en Australia y Nueva Zelanda, países situados en latitudes intertropicales con población de predominio caucásico. En Colombia, entre los años 2000 y 2012 la mortalidad por MC aumentó en todo el país, y se determinó que Caldas fue uno de los departamentos con la tasa de mortalidad más alta (3). Sumado a esto, en Caldas la tasa de incidencia de MC está por encima del promedio nacional (19).

El estudio CONCORD-3 examinó tendencias de supervivencia a nivel global para 18 tipos de cáncer, incluido el MC. Con información de 1'553.109 adultos con MC de 281 RPC en 59 países, se calculó una supervivencia estandarizada a 5 años que oscilaba entre el 60% a 90% para la mayoría de países, sin embargo, se evidenciaron serias diferencias según el nivel de ingresos: algunos países de altos ingresos presentaban supervivencias de más del 90% (EE.UU., Reino Unido, Dinamarca, Suecia, Bélgica, Francia, Alemania, Holanda, Suiza, Australia, Nueva Zelanda) mientras que países como China, Ecuador y Taiwán no alcanzaban supervivencias mayores al 60%. Colombia participó en el CONCORD-3 aportando 1.373 casos de MC a partir de los datos de 4 RPC (Área Metropolitana de Bucaramanga, Manizales, Cali y Pasto [cubrimiento del 9% de la población]); de esta manera se obtuvieron estimaciones de supervivencia -poco confiables debido a la calidad de los datos-, así: para los quinquenios 2000-2004, 2005-2009 y 2010-2014, la supervivencia a 5 años de los pacientes fue de 63.1%, 71.3%, y 65.1%, respectivamente (8), situación que invita a priorizar el estudio detallado y riguroso de la epidemiología del MC en Colombia con información de base poblacional, pues los resultados sugeridos son dudosos y poco reconfortantes.

Llamativamente, la supervivencia por MC se ha estudiado principalmente en poblaciones caucásicas. Prueba de ello es que el principal y más reciente estudio que determinó los actuales criterios de clasificación TNM (a partir de análisis de supervivencia) para el MC fue realizado con datos de una gran muestra de pacientes de Estados Unidos, Europa y

Australia (7). La supervivencia por MC en Europa ha sido tan estudiada, que inclusive dio lugar a una revisión sistemática que incluyó más de 150 mil pacientes con MC; en esta se estimó probabilidad de supervivencia a 5 años con base en estadios TNM, así: 95-100% (E-I), 65-92.8% (E-II), 41-71% (E-III), 9-28% (E-IV) (16). Asimismo, en Estados Unidos se monitorea constantemente la información epidemiológica sobre el MC, incluida la supervivencia (26,27). En efecto, la investigación en este campo del conocimiento es prolífica en los países de altos ingresos (10–13,15,28–32). Lo anterior contrasta notablemente con lo hecho en Latinoamérica, pues se identifican pocos estudios sobre supervivencia: uno de ellos, una serie de casos en Brasil, identificó una supervivencia a 5 años de 67.6%, muy inferior a lo reportado en países de altos ingresos. Además, este estudio, a partir de un análisis multivariado, encontró diferencias en supervivencia según estadio TNM, LDH, localización y sexo (14). En el único estudio colombiano sobre supervivencia por MC se estimó una supervivencia a 5 años de 79.3%, con diferencias según régimen de aseguramiento, subtipo histológico, localización y presencia de ulceración. Resultado de la escasa información sobre la epidemiología del MC en Latinoamérica, se ha llamado la atención sobre la necesidad de incrementar la investigación en este tipo de cáncer (4).

En Colombia, se han realizado pocos estudios sobre supervivencia en pacientes con cáncer (21,33,34), y solo uno sobre supervivencia en MC (9), como se mencionó anteriormente. En Caldas no se han realizado estudios de este tipo en MC.

Factores de riesgo del melanoma

El MC se considera una enfermedad multifactorial producto de la interacción entre predisposición genética y exposición ambiental. Se ha determinado que la radiación solar es el principal factor etiológico implicado en el desarrollo del MC, principalmente la exposición intensa e intermitente y la historia de quemaduras solares en la infancia (35). La radiación UVB (290 a 320 nm) está asociada con las quemaduras solares y la producción de melanina, y hay información sólida que soporta la influencia de este tipo de radiación en la producción del MC. Las mutaciones más frecuentemente halladas en el MC son las sustituciones de citosina a timina (C>T), típicamente inducidas por la radiación solar, motivo por el cual es altamente probable que la alta carga mutacional del MC en BRAF y NRAS se deba a la influencia de este tipo de radiación. Los MLA y melanomas mucosos, con menor exposición solar, consecuentemente expresan menos mutaciones inducidas por esta radiación (5).

Factores del huésped como rasgos físicos (pelo rubio o rojizo, ojos color verde o azules, piel clara), múltiples nevus melanocíticos (>100), nevus atípicos (>5), diagnóstico previo de melanoma, entre otros, incrementan el riesgo de MC. Además, la historia familiar de melanoma también puede incrementar el riesgo de esta neoplasia (35).

Factores pronósticos del melanoma

Se han identificado una serie de características clínicas e histológicas relevantes en la estimación del riesgo de metástasis y mortalidad por MC; entre estas, la profundidad de invasión del tumor medida en mm (conocida como *índice de Breslow*) es el mejor predictor del riesgo de metástasis. Por lo anterior, el MN, caracterizado por su fase de crecimiento

vertical en el momento del diagnóstico, presenta el peor pronóstico entre los subtipos morfológicos del MC. Asimismo, la *ulceración* de la lesión, el *índice mitótico* (número de mitosis por mm²), la invasión de *nodulos linfáticos regionales* (NLR), las *satelitis* (nódulos tumorales a menos de 2 cm del tumor primario) y las *metástasis en tránsito* (nódulos tumorales a más de 2 cm del tumor primario pero no más allá de los NLR) se asocian con peor pronóstico en los pacientes con MC (5). Los diferentes valores que puedan adoptar estas variables permiten la clasificación del paciente en estadios que determinan gravedad y/o pronóstico. El mejor sistema disponible para el logro de tal propósito es la clasificación TNM, la cual se basa en las características del tumor (T), la presencia de metástasis en nodos linfáticos regionales (N) y la presencia metástasis distantes (M). Los criterios para la clasificación del MC según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (36), se presentan en la **Tabla 1**. Tales categorías permiten, a su vez, la agrupación de los pacientes en diferentes estadios clínicos y/o patológicos, los cuales se presentan en la **Tabla 2**. En las últimas dos columnas de la **Tabla 2**, con datos de población predominantemente caucásica, se presentan las probabilidades de supervivencia a 5 y a 10 años para cada estadio del MC (36), con lo cual se hace evidente que entre mayor sea el estadio en el momento del diagnóstico, peor será el pronóstico de los pacientes. Además, pone de manifiesto la utilidad de disponer de información (idealmente local) sobre la supervivencia de los pacientes con MC.

Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia se refiere a un conjunto de métodos de análisis de datos cuyo objetivo es evaluar el tiempo desde determinado punto de inicio (ej. diagnóstico de enfermedad) hasta la ocurrencia de un evento de interés, sea este recaída, complicación o muerte. En la práctica, permiten estimar la probabilidad de supervivencia de un individuo a partir del momento de diagnóstico de una enfermedad. La necesidad de este tipo de procedimientos analíticos radica en que al final del tiempo de seguimiento propuesto no todos los pacientes habrán experimentado el evento de interés, por lo cual los tiempos de supervivencia pueden ser desconocidos para algunos pacientes (37). Este fenómeno, llamado censura, limita la utilidad de ciertos métodos estándar de análisis y presentación gráfica de datos, como las tablas actuariales. Así, una de las formas de estimar no paramétricamente las probabilidades de supervivencia de casos censurados y no censurados es el método Kaplan-Meier (KM), el cual permite a cada individuo contribuir con información para los cálculos tanto tiempo como se considere libre del evento. Se parte de la suposición que durante el seguimiento los pacientes presentan el evento en tiempos t distintos; a su vez, se asume que los eventos ocurren de manera independiente uno de otro, por lo cual la probabilidad de supervivencia de un intervalo al siguiente puede ser multiplicada en conjunto para obtener la probabilidad acumulada de supervivencia. Una forma sencilla y gráfica de representar las probabilidades de supervivencia obtenidas con este método es a través de las curvas de supervivencia de KM, en las cuales se resumen las probabilidades de supervivencia en función del tiempo (6).

Una vez obtenidas las curvas de supervivencia con sus respectivas probabilidades, se pueden establecer comparaciones entre la probabilidad de supervivencia de dos o más grupos con una prueba no paramétrica: el logrank test. Este método calcula para cada evento, y para cada grupo, el número de eventos que se esperarían a partir del evento

previo si no hubiese diferencias entre los grupos; los valores logrados luego son sumados para obtener el número total de eventos esperados para cada grupo, con lo cual se calcula un X^2 del cual se deriva un valor de p que permite determinar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia comparadas. Los grados de libertad del X^2 se definen a partir del número de grupos g a comparar: $g - 1$ (6).

KM y logrank test describen y comparan la supervivencia respecto a un factor de interés pero necesariamente ignoran el impacto de otros. Si bien ofrecen la posibilidad de establecer diferencias entre grupos, no permiten valorar la fuerza del efecto en la supervivencia. Tales limitaciones pueden ser superadas con el uso de modelos estadísticos que, por un lado, posibilitan evaluar la supervivencia con respecto a múltiples factores simultáneamente y, por otro, permiten calcular el tamaño del efecto de cada factor en estudio. En este sentido, de fundamental importancia en los análisis de supervivencia es el modelo de riesgos proporcionales de Cox, mejor conocido como regresión de Cox. Este modelo multivariado es en esencia una regresión lineal múltiple que describe la relación entre la incidencia del evento, expresada por la función de riesgo, y una serie de covariables. Tal función de riesgo -la probabilidad instantánea del evento en un determinado tiempo- está determinada por una serie de covariables cuyo impacto en el riesgo es medido por el tamaño de sus respectivos cocientes. Los cocientes obtenidos son conocidos como *hazard ratios* (HR), y expresan, cuando son mayores a 1, que a medida que el valor de cierta covariable incrementa, el riesgo del evento también incrementa y, por lo tanto, que el tiempo de supervivencia disminuye. Dicho de otro modo, $HR > 1$ indica que una covariable se asocia positivamente con la probabilidad del evento y, en consecuencia, se asocia negativamente con el tiempo de supervivencia. Un aspecto clave de este modelo es que las covariables actúan multiplicativamente en el riesgo en cualquier punto en el tiempo, por lo tanto el riesgo del evento en un grupo es un múltiplo constante del riesgo en cualquier otro grupo (38).

En resumen, cuando se busca estimar y graficar las probabilidades de supervivencia para cada variable de interés, el método Kaplan-Meier es el de elección. Si la intención, además, es establecer la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre dos o más grupos, se recurre a la prueba estadística logrank test con el fin de hallar un valor de p . Si se desea avanzar aún más en el análisis de supervivencia valorando múltiples variables simultáneamente y estimando el tamaño del efecto de cada una en la supervivencia, la regresión de Cox es de utilidad para tal propósito.

Registros Poblacionales de Cáncer

Los RPC son sistemas de vigilancia en salud pública que recopilan información sobre la totalidad de casos incidentes y muertes por cáncer en poblaciones geográficamente definidas. Son insumos fundamentales en las estrategias para el control del cáncer, pues ofrecen información completa y fiable sobre el fenómeno del cáncer que permite monitorear cambios en el tiempo y/o evaluar la efectividad de intervenciones. En Colombia existen RPC en Antioquia, Barranquilla, Pasto, Bucaramanga, Cali y Manizales; la información de estos últimos cuatro ha sido aceptada en el más reciente volumen de Cancer Incidence in Five Continents (39). El RPC de Manizales inició sus labores en el año 2002, y ha funcionado

ininterrumpidamente hasta la fecha generando información comparable, confiable y válida sobre el comportamiento epidemiológico del cáncer en la ciudad (20).

OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer, con datos del Registro Poblacional de Cáncer de Manizales, los factores predictores de supervivencia de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales.
- Determinar la frecuencia de estadios TNM, subtipos morfológicos y localización de la lesión de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales.
- Estimar la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales según características del paciente y del cáncer.
- Comparar la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales según características del paciente y del cáncer.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, analítico, longitudinal y ambispectivo, de alcance predictivo, de diseño epidemiológico tipo cohorte descriptiva de base poblacional en el cual se analizó comparativamente la supervivencia de todos los pacientes diagnosticados con MC invasivo en Manizales durante los años 2006 a 2015, según las características del paciente y del cáncer.

Los sujetos considerados para este estudio fueron los residentes en la jurisdicción del municipio de Manizales, cuya estimación para el año 2015 fue de 396.075 habitantes. La población de referencia estuvo constituida por todos los casos de MC invasivo diagnosticados en Manizales entre los años 2006 y 2015 captados por el RPCa-M, el cual, por definición, obtiene información de base poblacional para la ciudad que se considera de naturaleza censal.

Los casos incidentes de MC invasivo se obtuvieron de la base de datos del RPCa-M filtrando los casos cuya morfología estaba codificada con los dígitos 8720 a 8774 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), 3° edición. De igual manera, se incluyeron únicamente los casos localizados en piel (codificados

topográficamente como 44.0 a 44.9), labio mayor (51.0), pene (60.9), escroto (63.2) y sitio primario desconocido (80.9) de acuerdo a la topografía definida por la CIE-O. Asimismo, la información sobre las características sociodemográficas, histológicas y clínicas de los casos se recolectó de la base de datos del RPCa-M; aquellas variables no recolectadas rutinariamente por el RPCa-M se consultaron en las instituciones en las cuales fueron atendidos los pacientes. Se construyó la estadificación del cáncer para cada paciente con base en los criterios del AJCC (7° edición) (36); si bien existe una versión más reciente (7), para el periodo estudiado esta no estaba vigente.

Los casos fueron seguidos por un periodo mínimo de 60 meses o hasta el 31 de diciembre de 2020 para identificar el evento de interés (muerte por melanoma) y los meses transcurridos desde el momento del diagnóstico hasta la aparición de éste; se censuraron los pacientes que no hubiesen presentado tal evento al final del seguimiento. Así, el tiempo de supervivencia fue calculado como la diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte, de último contacto con los servicios de salud, de pérdida de seguimiento, o de censura. El estado vital de los pacientes se obtuvo de las plataformas virtuales de aseguramiento en salud (BDUA y ADRES) y de la Registraduría Nacional a través del número de documento de identidad de cada uno de ellos. Posteriormente se verificó la fecha y causa de muerte de cada uno de los fallecidos en los certificados de defunción disponibles en la plataforma 'Registro Único de Afiliados – Nacimientos y Defunciones (RUAF-ND)'.

Para el análisis de la información se calcularon medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, y se presentaron por medio de una tabla de frecuencia. Se determinaron las probabilidades de supervivencia de los pacientes según sexo, edad, régimen de aseguramiento, topografía, subtipo morfológico de MC, grosor de Breslow, estado de ulceración de la lesión y estadio clínico con el método Kaplan-Meier, y se establecieron comparaciones entre las diversas categorías de estas variables mediante la prueba de logrank con el fin de determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre estas.

Por último, se ejecutó una regresión multivariada de Cox incluyendo progresivamente variables a los modelos de acuerdo con su significancia estadística, de lo cual se obtuvieron tres modelos: i) un modelo univariado (nulo); ii) un modelo multivariado "A" con las variables sexo, edad, topografía, subtipo morfológico, grosor de Breslow, estado de ulceración y estadio clínico; iii) un modelo multivariado "B" con las variables sexo, edad, subtipo morfológico (como variable dummy) y estadio clínico. En el modelo final "B" se conservaron aquellas variables que mostraron significancia y otras no significativas que teóricamente se consideraban indispensables para el modelo. La ecuación del modelo final se especifica como sigue:

$$\ln(HR) = \ln(\lambda_0(t)) + \beta_1 * sexo + \beta_2 * edad + \beta_3 * SM_2 + \beta_4 * SM_3 + \beta_5 * SM_4 + \beta_6 * EC$$

donde, SM₂=SAI, SM₃=MN, SM₄=MLA, EC=estadio clínico dicotomizado (I-III Vs IV)

Es ampliamente conocido que la baja frecuencia de eventos (en este caso, muertes) en las diferentes categorías de las variables puede alterar la precisión de las estimaciones obtenidas con regresión de Cox; debido a ello, en las variables 'grosor de Breslow' y 'estadio clínico' se procedió a dicotomizar las mismas, así: grosor de Breslow ≤ 4 mm (T1, T2, T3) y > 4 mm (T4); estadio clínico sin metástasis distantes (ECI, ECII, ECIII) y estadio clínico con metástasis distantes (IV). Además, los subtipos morfológicos MES y LMM se agruparon en una sola categoría (de buen pronóstico) por los mismos motivos; las demás categorías de la variable no se modificaron. Los cálculos estadísticos se ejecutaron con el software Stata 14.2.

RESULTADOS

Luego de filtrar y depurar la información sobre casos incidentes, se obtuvo un total 132 casos de MC invasivo en Manizales entre los años 2006 y 2015, de los cuales el 59,1% se presentaron en mujeres. Las características sociodemográficas, histológicas y clínicas de los pacientes con MC se presentan en la **Tabla 3**. El promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de 60 años, observándose una discreta diferencia entre sexos, pues en las mujeres el promedio de edad en el momento del diagnóstico fue menor que en los hombres (58,9 Vs 61,4 años, respectivamente); sin embargo, en estos últimos la dispersión de la medida es menor que en las mujeres (15,3 Vs 19,4 DE, respectivamente). Asimismo, el rango mínimo de edad fue de 15 años, mientras que el máximo fue de 100. El 65,2% de los casos se presentó en pacientes menores de 70 años, observándose un mayor porcentaje de casos en hombres en comparación con las mujeres de este mismo grupo de edad (68,5% Vs 62,8%, respectivamente). En hombres, los grupos de edad más afectados por MC fueron aquellos de 60 a 64 años (16,07%) y 45 a 49 años de edad (12,5%); mientras que en las mujeres, los grupos de edad más afectados suelen ser más longevos: 70 a 74 años (12,82%) y 80 y más años (12,82%). Llamativamente, en los pacientes menores de 45 años, se presentan más casos en mujeres (23,05%) que en hombres (12,48%) (**Gráfica 1**).

Con respecto al aseguramiento, la mayoría de los pacientes estaban afiliados al régimen contributivo (68,2%), sin evidenciarse diferencias en el régimen de afiliación según el sexo.

Para ambos sexos, la localización más frecuente del MC fue en miembro inferior y cadera, seguido en orden de frecuencia por cabeza y cuello, tronco y miembro superior. En el 7,6% no se especificó el sitio primario de la lesión. Es de resaltar que el 22,1% de los casos se presentaron en localizaciones acrales (subungueal, palmas y plantas).

Se observó que el MN fue el subtipo histológico de melanoma más frecuente en ambos sexos (25,8%), seguido del MLA (18,2%), el MES (17,4%) y el LMM (7,6%). En el 31,1% de los casos no se especificó el subtipo histológico del melanoma (SAI).

Respecto a la profundidad de invasión del tumor en el momento del diagnóstico (grosor de Breslow), se encontró que la mayoría de pacientes (28,8%) eran diagnosticados cuando la invasión del tumor era menor a 1 mm; no obstante se presentan marcadas diferencias entre hombres y mujeres: mientras que la mayoría de las mujeres (38,5%) se diagnostican en T1 (invasión menor a 1 mm), la mayoría de los hombres (22,2%) se diagnostican en T3 (invasión entre 2,1-4,0 mm). Por otra parte, en hombres es mayor la proporción de dato

desconocido que en las mujeres (35,2 Vs 15,4, respectivamente). Se encontró mayor frecuencia de lesiones no ulceradas (50,8%), pero se observan diferencias en la frecuencias según el sexo, ya que en hombres es más frecuente la presencia de ulceración (37%), mientras que en las mujeres es más común el estado de no ulceración de la lesión (61,5%). En el 41,7% de los casos en el momento del diagnóstico no se hallaron metástasis regionales (N0), sin encontrarse diferencias llamativas entre ambos sexos; en el 43,2% de los casos no se obtuvo información del estado de metástasis regionales.

En el momento del diagnóstico, el 72% de los pacientes no presentaban metástasis distantes, mientras que el 19,7% sí las padecían; en el 8,3% de los casos no se obtuvo información de la variable. Se observan diferencias en esta variable según el sexo: mientras que en el 12,8% de las mujeres se encontró metástasis, estas estuvieron presentes en el 29,6% de los hombres en el momento del diagnóstico. En concordancia con este hallazgo, el estadio clínico IV es el más frecuente en los hombres (29,6%), seguido del estadio II (24,1%); en contraste, las mujeres suelen diagnosticarse en estadios más tempranos de la enfermedad, pues la mayoría de ellas se clasifican en estadios I y II (24,4% y 15,4%, respectivamente).

Para el análisis de supervivencia se incluyó un total de 131 registros, pues uno de ellos fue diagnosticado solo por certificado de defunción (DCO, por sus siglas en inglés), sin posibilidad de recuperación de información de otras fuentes, motivo por el cual no se logró calcular el tiempo hasta el evento y fue imperativa su exclusión del análisis de supervivencia. La supervivencia específica para MC invasivo según variables sociodemográficas, histológicas y clínicas se muestra en la **Tabla 4**. La supervivencia específica a 5 años de pacientes con MC invasivo en Manizales es de 68,7%.

Las personas de 70 años o más tienen una supervivencia de 56,4%, entretanto, la supervivencia en las menores de 70 años es de 72,9%; tal diferencia es estadísticamente significativa (prueba de $\chi^2 = 6,24$; $p = 0,0125$). El régimen de aseguramiento en salud no parece ser determinante en la supervivencia de estos pacientes, pues aunque se aprecian diferencias matemáticas en las probabilidades de supervivencia entre estos regímenes, tales diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas (prueba de $\chi^2 = 2,62$; $p = 0,7578$). Es de resaltar que la capacidad del test para detectar potenciales diferencias pudo haberse visto afectada por la alta representatividad del régimen contributivo, en contraste con el escaso número de individuos pertenecientes a los regímenes especial, excepción y no asegurado.

Por otra parte, se observan marcadas diferencias en la supervivencia según el sexo: a 5 años la supervivencia para los hombres es de 56,4%, mientras que para las mujeres es de 77,3%, diferencia que resulta estadísticamente significativa (prueba de $\chi^2 = 7,92$; $p = 0,0049$) (**Gráfica 2**).

Asimismo, existe significancia estadística en la supervivencia según la topografía de la lesión: las estimaciones de supervivencia más desfavorables se presentan en casos en los cuales la lesión no tiene sitio especificado (0%) y en la localización acral (53,6%); en miembro inferior no acral (72,1%), miembro superior no acral (80%), tronco (81,8%) y cabeza y cuello (86%) las estimaciones de supervivencia son francamente más favorables (prueba de $\chi^2 = 66,9$; $p = <0,001$). (**Gráfica 3**)

Con respecto al subtipo histológico de MC, la supervivencia más alta se presenta en el LMM (100%), seguido por el MES (95,6%), el MN (70%), el MLA (60,2%) y el SAI (48,4%); tales diferencias resultan estadísticamente significativas (prueba de $\chi^2 = 20,46$; $p = 0,0004$). **(Gráfica 4)**

De igual manera, se evidencia que a mayor profundidad de la lesión (grosor de Breslow), menor probabilidad de supervivencia: $\leq 1,0$ mm = 100%; 1,01-2,0 mm = 89,7%; 2,1-4,0 mm = 62,5%; $>4,0$ mm = 34,2%; sin información = 41% (prueba de $\chi^2 = 50,4$; $p = <0,001$). **(Gráfica 5)**

La probabilidad de supervivencia es del 90,9% cuando no se detecta ulceración en la lesión, mientras que en la lesión ulcerada se alcanza una supervivencia de apenas el 47,6%; en los casos sin información la supervivencia fue del 40,4% (prueba de $\chi^2 = 36,3$; $p = <0,001$). Por último, existen grandes diferencias en la supervivencia según el estadio clínico en el momento del diagnóstico: para el estadio I es del 100%, para el estadio II es del 76%, para el estadio III es del 68,5% y para el estadio IV es del 3,8%; en los casos en los que no se tiene información del estadio clínico la supervivencia es del 85,5% (prueba de $\chi^2 = 136,6$; $p = <0,001$). **(Gráfica 6)**

En la **Tabla 5** se presentan los resultados de los análisis univariado y multivariado modelados con regresión de Cox según las variables de interés. Aunque en el análisis univariado se observa un mayor riesgo de morir según las variables sexo (HR 0,44, IC95% 0,24-0,79), edad (HR 1,15, IC95% 1,15-3,71), subtipo histológico (SAI: HR 25,17 IC95% 3,38-187,33; MN: HR 14,97 IC95% 1,95-114,55; MLA: HR 8,67 IC95% 2,41-144,73), grosor de Breslow (HR: 7,43 IC95% 3,49-15,81), estado de ulceración (HR: 6,91 IC95% 3,08-15,48) y estadio clínico (HR: 20,04 IC95% 8,87-45,25), tal riesgo se atenúa e incluso desaparece en algunos casos en el análisis multivariado: en el modelo A (LR: 54,20, $p = <0,001$) se incluyeron todas las variables mencionadas anteriormente, observándose que, aunque el mayor riesgo de muerte persiste, la significancia estadística se disipa para sexo (HR 0,66 IC 95% 0,25-1,77), subtipo histológico (MLA: HR 6,74 IC 95% 0,69-65,63), grosor de Breslow (HR 2,39 IC 95% 0,86-6,67) y estado de ulceración (HR 2,83 IC 95% 0,81-9,81). El modelo B (LR=80,73, $p = <0,001$) tuvo en cuenta sexo, edad, subtipo histológico y estadio clínico, obteniéndose un mayor riesgo de muerte, con HR significativamente estadístico en todas las variables consideradas, a excepción de sexo. Así pues, la diferencia hallada según sexo en el análisis univariado, no conservada en el multivariado, se explica por la influencia de otras variables, principalmente subtipo histológico y estadio clínico en el momento del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Este es el segundo trabajo de base poblacional realizado en Colombia sobre supervivencia de pacientes con MC invasivo, y el primero en el Departamento de Caldas. Si bien el análisis de la incidencia no fue contemplado dentro los objetivos de este estudio, las frecuencias absolutas encontradas indican que el MC sigue siendo un cáncer poco frecuente en nuestra población, lo cual concuerda con lo reportado en otras poblaciones sudamericanas (4,40).

El diagnóstico de MC en Manizales es más frecuente en mujeres que en hombres, sin embargo en estos últimos la supervivencia es menor, situación posiblemente atribuible al hecho de que, a diferencia de las mujeres, en el momento del diagnóstico los hombres presentan mayor profundidad de invasión del tumor, mayor presencia de ulceración de la lesión y mayor presencia de metástasis distantes, y, en consecuencia, se diagnostican en estadios clínicos más avanzados de la enfermedad. Se ha identificado que conductas tales como mayor atención a los cambios corporales y preocupación acerca de la enfermedad suelen ser parte constitutiva de las pacientes femeninas con MC, lo cual puede influir en la búsqueda precoz de atención (41); tal situación lleva a que, como se evidenció en la presente investigación, se pueda diagnosticar y tratar más oportunamente la lesión en mujeres.

A diferencia de lo encontrado en poblaciones caucásicas, en Manizales predominan los subtipos histológicos MN y MLA, los cuales característicamente presentan mayor invasión tumoral, un estadio clínico avanzado en el momento del diagnóstico, y, en consecuencia, presentan peor pronóstico que los subtipos MES y LMM. Tales factores clínicos e histológicos, sumados a diferencias socio-demográficas, genéticas y de servicios de salud, también pueden explicar el hecho de que la población manizaleña presente una menor supervivencia al compararse con poblaciones caucásicas (8).

Se identifican algunas publicaciones sobre MC en Colombia, sin embargo no se considera pertinente la comparación de los resultados de la presente investigación con todos estas debido a que dos de ellas fueron estudios de series de casos realizados en centros de referencia para cáncer de piel, en los cuales, habitualmente, se tiende a manejar casos con mayor complejidad diagnóstica y terapéutica (23,24). Si bien el estudio de Botello también correspondió a una serie de casos realizada en un centro especializado (Clínica de Tumores de la Universidad de Caldas), su inclusión adquiere particular relevancia en aras del análisis comparativo de los hallazgos, pues se trabajó con población del Departamento de Caldas (18). La investigación de Reyes es la que más aporta elementos para una adecuada comparación con la presente investigación debido a que su estudio obtuvo información de base poblacional que, además, incluyó un análisis de supervivencia (9).

Existe plena concordancia en que la mayor cantidad de casos se presenta en el sexo femenino. En cuanto al subtipo histológico, se observan algunas diferencias con lo reportado por Botello y cols: mientras que estos encontraron mayor frecuencia de MLA y MES, el subtipo histológico más frecuente en la presente investigación fue el MN, seguido del MLA; los hallazgos de la presente investigación concuerdan con lo encontrado por Reyes y cols. en Bucaramanga. Por otra parte, si bien las categorías de la variable topografía no son perfectamente equiparables entre estos estudios, en el nuestro se observó una semejanza con lo reportado por Reyes y cols. (mayor frecuencia en miembros inferiores), mas no con lo hallado por Botello y cols. (mayor frecuencia en cabeza y cuello). Existen grandes similitudes entre lo encontrado en la presente investigación y los resultados de Botello y cols. con respecto al grosor de Breslow, mientras que en el estadio clínico se observan algunas diferencias: en la Clínica de Tumores predominó el estadio IV, en tanto que en nuestra investigación los estadios I y IV fueron los más frecuentes (en porcentajes iguales). Casi un 60% de los casos no tienen información sobre el grosor de Breslow en la investigación de Reyes y cols., por lo cual no es procedente la comparación.

La supervivencia a 5 años en Manizales fue de 68,7%, estimación inferior a la reportada por Reyes y cols. en Bucaramanga (79,3%). Contrario a lo hallado en Bucaramanga, en Manizales la supervivencia es menor en hombres que en mujeres; tal diferencia fue estadísticamente significativa en nuestra investigación, mas no en la de Reyes. En las dos investigaciones, los casos pertenecientes al régimen subsidiado parecen tener menor supervivencia que los pertenecientes a los otros regímenes, no obstante en la presente investigación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Menor edad (<70 años) en el momento del diagnóstico se relacionó con una mayor probabilidad de supervivencia en Manizales, pero no en Bucaramanga, si bien el punto de corte para la dicotomización de la edad varió discretamente entre los estudios. Los MC en localizaciones acrales tuvieron la menor supervivencia en los dos estudios (excluyendo aquellos sin sitio especificado). Los subtipos histológicos SAI y MLA presentaron la menor supervivencia en Manizales, en tanto que en Bucaramanga fue el MN el que tuvo el pronóstico más desfavorable.

Si bien los resultados del análisis multivariado plantean que mayores de 70 años, con subtipo histológico SAI, MN o MLA y estadio clínico avanzado (IV) tienen mayor riesgo de muerte comparados con sus grupos de referencia correspondientes, los amplios rangos de los intervalos de confianza de los HR resultantes obligan a analizar cuidadosamente los mismos; tal imprecisión obedece al hecho de que las categorías de algunas variables presentaron muy pocos eventos; una muestra más grande (que en este caso particular, podría obtenerse con la inclusión de un periodo de casos incidentes mayor a 10 años) podría mejorar el rendimiento de este análisis en futuros trabajos.

El MLA, uno de los subtipos histológicos más frecuentes en Manizales tiene poca relación con la radiación ultravioleta; en su lugar, se ha evidenciado que factores tales como estrés físico, presión, fricción, maceración, irritación y trauma en localizaciones acrales juegan un papel fundamental en su etiología (42–44), situación que obliga a ampliar el arsenal preventivo más allá de la fotoprotección (herramienta fundamental para la prevención de los MES, MN y MLM).

Debido a que coexisten en nuestra población unos tipos de MC relacionados con la exposición a radiación ultravioleta y otros con poca relación con la misma, se debe apuntar por igual a dos frentes de acción: por un lado, en la conocida prevención primaria centrada en la fotoprotección, y por otro, en la prevención secundaria encaminada a la inspección periódica de lesiones en piel con potencial maligno (mnemotecnia ABCDE), principalmente en palmas, plantas y aparato ungueal, con el fin de derivar a los servicios de salud las lesiones sospechosas y garantizar una detección temprana y un tratamiento oportuno cuando haya lugar. Si bien existe evidencia reciente que señala el beneficio de las estrategias de tamización masiva en la disminución de la mortalidad por MC (45), el *US Preventive Services Task Force* considera que la evidencia es insuficiente para realizar recomendaciones sobre la tamización en cáncer de piel (46).

Así pues, los resultados de esta investigación apuntan una vez más hacia la imperiosa necesidad de la educación en salud a la comunidad, pues la detección de las lesiones en estadios tempranos es clave para lograr mejores resultados en la población. Asimismo, este tema debe seguir siendo una parte fundamental de la educación médica para lograr la detección temprana y el manejo adecuado de este tipo de lesiones.

Se identificó una serie de limitaciones en el presente estudio: en algunas variables histológicas y clínicas se detectó un porcentaje considerable de datos faltantes, hecho que pudo haber afectado las estimaciones presentadas. De otro lado, la frecuencia relativamente baja de casos y eventos obligó a dicotomizar algunas variables para lograr ajustar la regresión de Cox, con lo cual se pierde información de todas sus categorías en beneficio de la precisión de las estimaciones.

CONCLUSIONES

En Manizales, el MC invasivo es una patología que se presenta con mayor frecuencia en mujeres. La enfermedad suele diagnosticarse a edad avanzada, en promedio a los 60 años de edad. Los pacientes afectados pertenecen principalmente al régimen contributivo.

La lesión ocurre principalmente en miembro inferior/cadera y en cabeza/cuello; asimismo se detectó una alta frecuencia de lesiones en localizaciones acrales. En una cantidad considerable de casos no se logró especificar el subtipo histológico de MC (SAI); en los casos con subtipo histológico especificado, el MN fue el predominante, seguido del MLA. Los estadios clínicos más frecuentes fueron el ECI y el ECIV, con una alta frecuencia sin información suficiente para construir estadificación.

En Manizales, aproximadamente 7 de cada 10 pacientes con MC invasivo se encuentran vivos a los cinco años del diagnóstico, con diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariado según edad, subtipo histológico y estadio clínico. Si bien en el análisis univariado también se encontraron diferencias según grosor de Breslow, estado de ulceración y sexo, estas no se conservaron en el análisis multivariado. Así, el mayor riesgo de muerte en hombres, a pesar de que el diagnóstico de MC invasivo es menos frecuente que en mujeres, se debe a que estos se diagnostican en estadios clínicos avanzados de la enfermedad.

En Manizales coexisten subtipos histológicos relacionados y no relacionados con la exposición a radiación ultravioleta, lo cual sugiere que las estrategias preventivas deberían centrarse por igual en la prevención primaria (fotoprotección) y en la prevención secundaria (detección temprana y manejo específico de lesiones sospechosas).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study global burden o. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1553–68.
3. García MA. Mortalidad por melanoma cutáneo en Colombia: estudio de tendencias. *Rev la Asoc Colomb Dermatología*. 2017;25(1):8–15.
4. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sñchez JL, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(5):431–8.
5. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Vol. 73. Wolters Kluwer Health; 2010.
6. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89(2):232–8.
7. Gershenwald J. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–92.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37.513.025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
9. Reyes E, Uribe C, de Vries E. Population-based incidence and melanoma-specific survival of cutaneous malignant melanoma in a Colombian population 2000–2009. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):21–7.
10. Fortes C, Mastroeni S, Sera F, Concolino F, Abeni D, Melchi F, et al. Survival and prognostic variables of cutaneous melanoma observed between 1995 and 2000 at Istituto Dermopatico Dell'Immacolata (IDI-IRCCS), Rome, Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(2):171–7.
11. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA, et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med*. 2017;6(10):2203–12.
12. Joosse A, De Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AMM, Hölzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: Female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):719–26.
13. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: A nationwide population-based study in Sweden. *Eur J Cancer*. 2013;49(12):2705–16.
14. Vazquez VDL, Silva TB, Vieira MDA, De Oliveira ATT, Lisboa MV, De Andrade DAP, et al. Melanoma characteristics in Brazil: Demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):1–9.
15. Mishra K, Barnhill RL, Paddock LE, Fine JA, Berwick M. Histopathologic variables differentially affect melanoma survival by age at diagnosis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019;32(4):593–600.
16. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – A

- systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016;8:109–22.
17. Villegas M, Jaramillo F. Comportamiento clínico, epidemiológico e histológico del melanoma maligno en el Departamento de Caldas (Colombia). *Rev Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica.* 1999;7(3):192–6.
 18. Botello-Mojica HM, Insuasty-Moreno AP, Jaramillo-Ayerbe F. Caracterización del melanoma maligno en la Clínica de Tumores de Piel y Mucosas, Universidad de Caldas, 2005-2015. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica.* 2017;25(4):276–83.
 19. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia, 2007-2011. 1st ed. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. 148 p.
 20. Arias-Ortiz NE, López-Guarnizo GA. Evaluación de calidad de los datos del Registro Poblacional de Cáncer de Manizales, Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2013;17(4):132–41.
 21. Arias-Ortiz NE, de Vries E. Health inequities and cancer survival in Manizales, Colombia: A population-based study. *Colomb Med.* 2018;49(1):63–72.
 22. Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):43–59.
 23. Pozzobon F, Fierro E, Acosta Á, Carreñoc A. Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Cancerología 2006-2010. *Rev Colomb Cancerol.* 2013;17(3):111–8.
 24. Pozzobon FC, Acosta AE. Epidemiological profile of primary cutaneous melanoma over a 15-year period at a private skin cancer center in Colombia. *Rev Salud Pública.* 2018;20(2):226–31.
 25. Giblin A V., Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2007;60(1):32–40.
 26. Watson M, Johnson CJ, Chen VW, Thomas CC, Weir HK, Sherman R, et al. Melanoma surveillance in the United States: Overview of methods. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5 SUPPL. 1):S6.e1-S6.e12.
 27. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5 SUPPL. 1):S78.e1-S78.e10.
 28. Bay C, Kejs AMT, Storm HH, Engholm G. Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: A danish population-based register study 1989-2011. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):1–7.
 29. de Vries E, Houterman S, Janssen-Heijnen MLG, Nijsten T, van de Schans SAM, Eggermont AMM, et al. Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. *Ann Oncol.* 2007;18(6):1110–6.
 30. Van Der Leest RJT, Van Steenberghe LN, Hollestein LM, De Vries E, Nijsten T, Van Akkooi ACJ, et al. Conditional survival of malignant melanoma in the Netherlands: 1994-2008. *Eur J Cancer.* 2014;50(3):602–10.
 31. Strömberg U, Peterson S, Holmberg E, Holmén A, Persson B, Sandberg C, et al. Cutaneous malignant melanoma show geographic and socioeconomic disparities in stage at diagnosis and excess mortality. *Acta Oncol (Madr).* 2016;55(8):993–1000.
 32. Dawes SM, Tsai S, Gittleman H, Barnholtz-Sloan JS, Bordeaux JS. Racial disparities in melanoma survival. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):983–91.
 33. Pardo C, de Vries E. Supervivencia global de pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21(1):12–8.
 34. Pardo C, de Vries E, Acero D, Murillo R. Vigilancia de la supervivencia global por cáncer en Colombia: utilidad de los registros rutinarios. *Rev Colomb Cancerol.*

- 2015;19(2):81–9.
35. Rastrelli M, Tropea S, Rossi C, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo (Brooklyn)*. 2014;28:1005–12.
 36. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–206.
 37. Austin PC. A tutorial on multilevel survival analysis: Methods, models and applications. *Int Stat Rev*. 2017;85(2):185–203.
 38. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis- An introduction to concepts and methods. *Br J Cancer*. 2003;89(3):431–6.
 39. Arias O N. Registros poblacionales de cáncer: avances en Colombia, Chile y Brasil. *Rev la Fac Nac Salud Pública*. 2013;31(1):127–35.
 40. de Vries E, Sierra M, Piñeros M, Loria D, Forman D. The burden of cutaneous melanoma and status of preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S100–9.
 41. Hajdarevic S, Schmitt-Egenolf M, Brulin C, Sundbom E, Hörnsten Å. Malignant melanoma: Gender patterns in care seeking for suspect marks. *J Clin Nurs*. 2011;20(17–18):2676–84.
 42. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: Relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1281–8.
 43. Feibleman C, Stoll H, Maize J. Melanomas of the Palm, Sole, and Nailbed: A Clinicopathologic Study. *Cancer*. 1980;46(11):2492–504.
 44. Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2404–6.
 45. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012;118(21):5395–402.
 46. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Epling JW, et al. Screening for skin cancer US preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(4):429–35.

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación TNM del melanoma cutáneo

Clasificación TNM del melanoma			
Clasificación T	Grosor (Breslow)	Ulceración	Mitosis
T0	No evidencia de tum	-	
T1a	≤ 1.0	No	< 1/mm ²
T1b	≤ 1.0	Sí	≥ 1/mm ²
T2a	1.01-2.0	No	Cualquiera
T2b	1.01-2.0	Sí	Cualquiera
T3a	2.01-4.0	No	Cualquiera
T3b	2.01-4.0	Sí	Cualquiera
T4a	> 4.0	No	Cualquiera
T4b	> 4.0	Sí	Cualquiera
Clasificación N	Nº nodos afectados	Tipo metástasis	Satélites/en tránsito
N0	0	-	No
N1a	1	Micrometástasis	No
N1b	1	Macrometástasis	No
N2a	2-3	Micrometástasis	No
N2b	2-3	Macrometástasis	No
N2c	0	-	Sí
N3	≥ 4	-	-
N3	≥ 1	Cualquiera	Sí
Clasificación M	Sitio metástasis	LHD sérica	
M0	No detectado	-	
M1a	Piel, TCSC, NL dist.	Normal	
M1b	Pulmón	Normal	
M1c	Otros sitios	Normal	
M1c	Cualquiera	Elevada	

Tomado de: Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199–206

Tabla 2. Estadios clínicos y patológicos del melanoma cutáneo con respectivas probabilidades de supervivencia a 5 y 10 años

Estadios del melanoma cutáneo									
Estadios clínicos				Estadios patológicos				S5A(%)	S10A(%)
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	95	88
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0	91	83
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0	89	79
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0	77	64
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0	79	64
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0	63	51
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0	67	54
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0	45	32
III	Any T	N1-3	M0	IIIA	T1a-T4a	N1a	M0	82	63
					T1a-T4a	N2a	M0	73	57
				IIIB	T1b-T4b	N1a	M0	57	38
					T1b-T4b	N2a	M0	54	36
					T1a-T4a	N1b	M0	52	48
					T1a-T4a	N2b	M0	47	39
				IIIC	T1a-T4a	N2c	M0	NA	NA
					T1b-T4b	N1b	M0	49	24
					T1b-T4b	N2b	M0	38	15
					T1b-T4b	N2c	M0	NA	NA
IV	Any T	Any	Any M	IV	Any T	N3	M0	27	18
					Any T	Any	M1a	19	16
					Any T	Any N	M1b	7	3
					Any T	Any N	M1c	10	6

*Any = cualquier(a)

Tomado de: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Vol. 73. Wolters Kluwer Health; 2010

Tabla 3. Características sociodemográficas, histológicas y clínicas de los casos incidentes de melanoma cutáneo invasivo según sexo. Manizales, 2006-2015

	Hombres		Mujeres		Total	
	N	%	N	%	N	%
Todos los casos	54	40,9	78	59,1	132	100
Promedio de edad* (DE)	61,4 (15,3)		58,9 (19,4)		59,9 (17,8)	
Edad (años)						
<70	37	68,5	49	62,8	86	65,2
≥70	16	29,6	26	33,3	42	31,8
Edad desconocida	1	1,8	3	3,9	4	3
Aseguramiento						
Contributivo	39	72,2	51	65,4	90	68,2
Subsidiado	11	20,4	18	23,1	29	22
Excepción	3	5,6	6	7,7	9	6,8
Especial	0	0	1	1,3	1	0,8
No asegurado	0	0	2	2,6	2	1,5
Sin dato	1	1,8	0	0	1	0,7
Topografía						
Cabeza y cuello	14	25,9	23	28,2	37	27,6
Cara	10	18,5	17	21,8	27	20,4
Cuero cabelludo y cuello	4	7,4	5	6,4	9	6,8
Miembro superior y hombro	6	11,1	8	10,3	14	10,6
Palma	1	1,9	0	0,0	1	0,8
Subungueal en mano	1	1,9	2	2,6	3	2,3
Otras partes del MS	4	7,4	6	7,7	10	7,6
Tronco	10	18,5	13	16,7	23	17,4
Miembro inferior y cadera	16	29,6	38	42,3	49	37,2
Pie	3	5,6	1	1,3	4	3,0
Planta de pie	9	16,7	11	14,1	20	15,2
Subungueal en pie	1	1,9	4	5,1	5	3,8
Otras partes del MI	3	5,6	17	21,8	20	15,2
Sitio no especificado	8	14,8	2	2,6	10	7,6
Subtipo morfológico						
MN	13	24,1	21	26,9	34	25,8
MLA	9	16,7	15	19,2	24	18,2
MES	5	9,3	18	23,1	23	17,4
LMM	5	9,3	5	6,4	10	7,6
SAI	22	40,74	19	24,4	41	31,1
Grosor de Breslow en mm (T)						
≤1,0 (T1)	8	14,8	30	38,5	38	28,8
1,01-2,0 (T2)	7	13,0	13	16,7	20	15,2
2,1-4,0 (T3)	12	22,2	12	15,4	24	18,2
>4,0 (T4)	8	14,8	11	14,1	19	14,4
Sin información	19	35,2	12	15,4	31	23,5
Ulceración						
Sí	20	37,0	21	26,9	41	31,1
No	19	35,2	48	61,5	67	50,8
Sin información	15	27,8	9	11,5	24	18,2
Metástasis regionales						
N0	22	40,7	33	42,3	55	41,7
N1	3	5,6	6	7,7	9	6,8

N2	2	3,7	3	3,9	5	3,8
N3	4	7,4	2	2,6	6	4,6
Sin información	23	42,6	34	43,6	57	43,2
Metástasis distantes						
M0	34	63,0	61	78,2	95	72,0
M1	16	29,6	10	12,8	26	19,7
Sin información	4	7,4	7	9,0	11	8,3
Estadio clínico						
I	7	13,0	19	24,4	26	19,7
II	13	24,1	12	15,4	25	18,9
III	3	5,6	7	9,0	10	7,6
IV	16	29,6	10	12,8	26	19,7
Sin información	15	27,8	30	38,5	45	34,1

*Excluyendo cuatro casos con edad desconocida.

Tabla 4. Estimaciones de supervivencia específica para melanoma cutáneo invasivo. Manizales, 2006-2015

	N	Muertes melanoma	% Superv a 2 años (IC 95%)	% Superv a 5 años (IC 95%)	Valor p
Global*	131	46	75,9 (67,5-82,4)	68,7 (59,9-76,0)	
Sexo					
Masculino	54	26	62,2 (47,8-73,8)	56,4 (42,0-68,5)	0,0049
Femenino	77	20	85,4 (75,2-91,6)	77,3 (66,1-85,2)	
Edad (años)					
<70	86	26	80,0 (69,8-87,1)	72,9 (62,1-81,1)	0,0125
≥70	41	20	64,6 (47,6-77,3)	56,4 (39,4-70,3)	
Edad desconocida	4	0			
Aseguramiento					
Contributivo	89	30	74,9 (64,4-82,7)	69,0 (58,1-77,6)	0,7578
Subsidiado	29	11	71,4 (50,9-84,5)	64,0 (43,5-78,8)	
Excepción	9	3	88,8 (43,3-98,3)	77,7 (36,4-93,9)	
Especial	1	0	100 (NA)	100 (NA)	
No asegurado	2	1	100 (NA)	100 (NA)	
Sin información	1	1	100 (NA)	NA	
Topografía					
Acral	29	16	68,2 (47,8-82,0)	53,6 (33,7-69,9)	<0,001
Cabeza y cuello	36	6	91,6 (76,3-97,2)	86,0 (69,6-93,9)	
M. inferior (no acral)	23	6	77,2 (53,7-89,8)	72,1 (48,0-86,4)	
M. superior (no acral)	10	2	80,0 (40,8-94,5)	80,0 (40,8-94,5)	
Tronco	23	6	86,3 (63,4-95,3)	81,8 (58,5-92,7)	
Sitio no especificado	10	10	10,0 (0,5-35,8)		
Subtipo morfológico					
MN	34	13	76,1 (57,9-87,3)	70,0 (51,4-82,6)	0,0004
MLA	23	11	78,2 (55,4-90,3)	60,2 (37,4-77,0)	
MES	23	1	95,6 (72,9-99,3)	95,6 (72,9-99,3)	
LMM	10	0	100 (NA)	100 (NA)	
SAI	41	21	56,5 (39,6-70,4)	48,4 (32,1-63,0)	
Grosor de Breslow (mm)					
≤1,0	38	0	100 (NA)	100 (NA)	<0,001
1,01-2,0	20	3	100 (NA)	89,7 (64,7-97,3)	
2,1-4,0	24	11	75,0 (52,6-87,9)	62,5 (40,3-78,4)	
>4,0	19	14	45,6 (22,5-66,1)	34,2 (14,1-55,4)	
Sin información	30	18	48,5 (29,5-65,1)	41,0 (23,1-58,2)	
Ulceración					
Sí	41	24	62,8 (46,1-75,7)	47,6 (31,6-62,0)	<0,001
No	67	8	93,9 (84,6-97,6)	90,9 (80,8-95,8)	
Sin información	23	14	45,5 (24,2-64,6)	40,4 (20,1-60,0)	
Estadio clínico					
I	26	0	100 (NA)	100 (NA)	<0,001
II	25	9	84,0 (62,8-93,6)	76,0 (54,2-88,4)	
III	10	4	90,0 (47,3-98,5)	68,5 (30,4-88,7)	

IV	26	25	15,3 (4,8-31,4)	3,8 (0,28-16,4)
Sin información	44	8	90,5 (76,7-96,3)	85,5 (70,6-93,2)

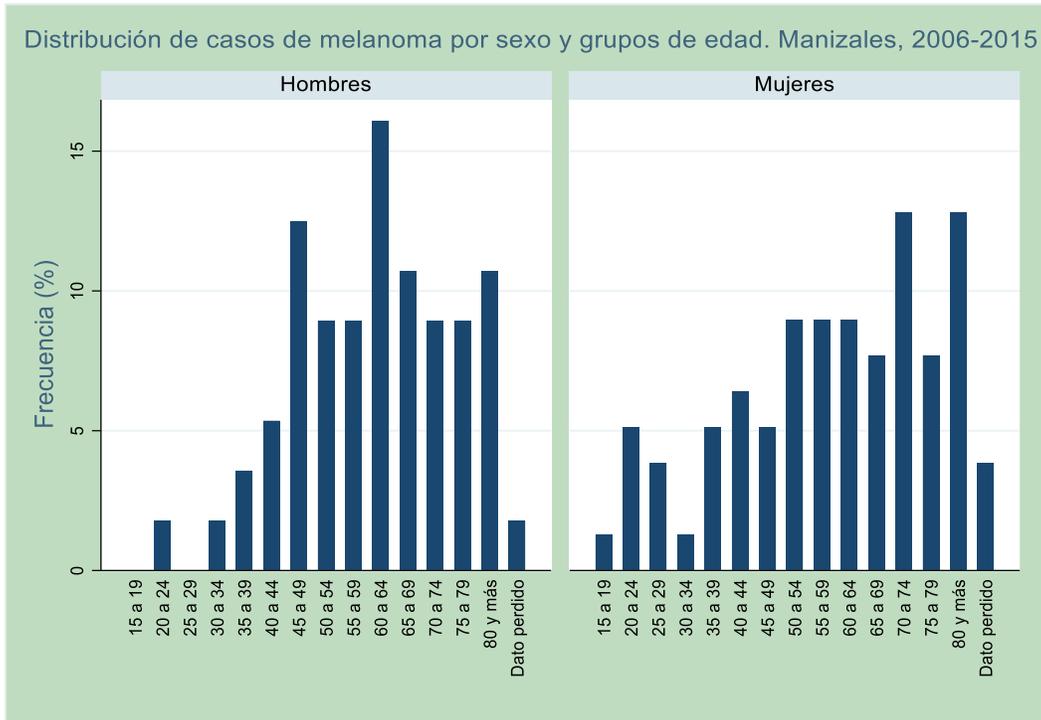
Tabla 5. Modelos de riesgos proporcionales de Cox. Manizales, 2006-2015

	Análisis univariado	Análisis multivariado	
	HR (IC 95%)	Modelo A* HR (IC 95%)	Modelo B** HR (IC 95%)
Sexo			
Masculino	REF	REF	REF
Femenino	0,44 (0,24-0,79)	0,66 (0,25-1,77)	0,73 (0,35-1,52)
Edad			
<70 años	REF	REF	REF
≥70 años	2,07 (1,15-3,71)	3,24 (1,11-9,47)	2,94 (1,22-7,06)
Subtipo morfológico			
MES/MLM	REF	REF	REF
SAI	25,17 (3,38-187,33)	24,23 (2,23-262,97)	24,62 (2,91-208,03)
MN	14,97 (1,95-114,55)	9,68 (1,04-90,12)	20,93 (2,50-175,32)
MLA	18,67 (2,41-144,73)	6,74 (0,69-65,63)	10,43 (1,22-88,46)
Grosor de Breslow (T)			
T1/T2/T3	REF	REF	-
T4	7,43 (3,49-15,81)	2,39 (0,86-6,67)	
Ulceración			
No	REF	REF	-
Sí	6,91 (3,08-15,48)	2,83 (0,81-9,81)	
Estadio clínico			
I/II/III	REF	REF	REF
IV	20,04 (8,87-45,25)	16,74 (5,35-52,34)	17,13 (7,10-41,35)

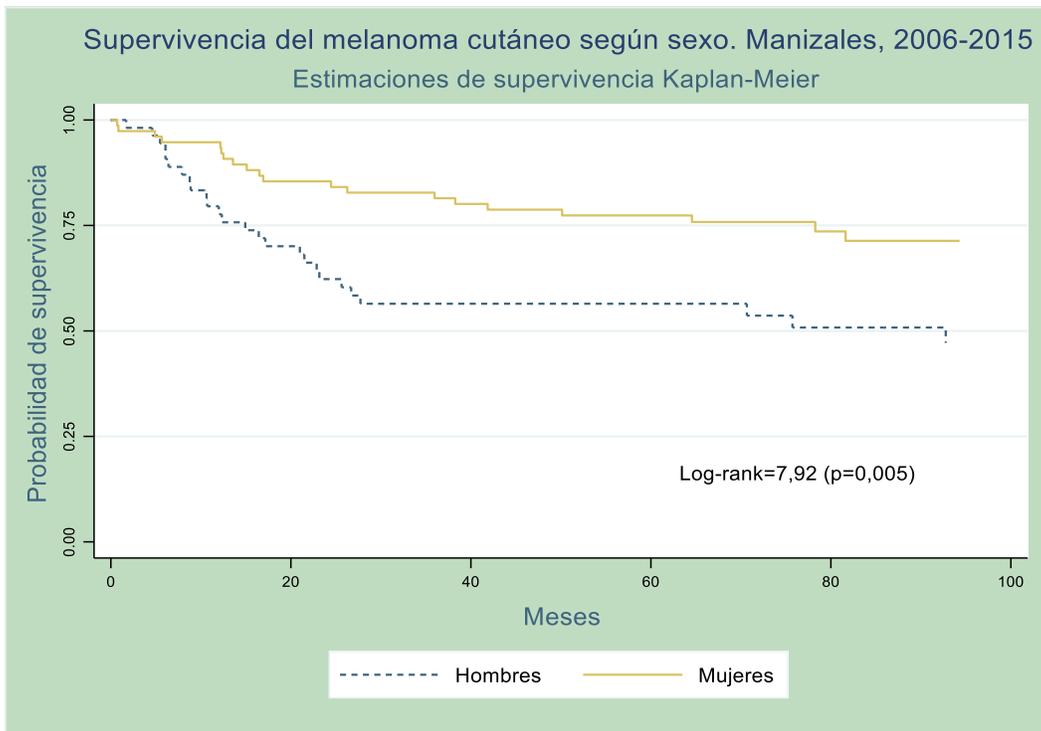
*Modelo A: Observaciones=66, eventos=23, LR: 54,20, p=<0,001

**Modelo B: Observaciones=87, eventos=38, LR=80,73, p=<0,001

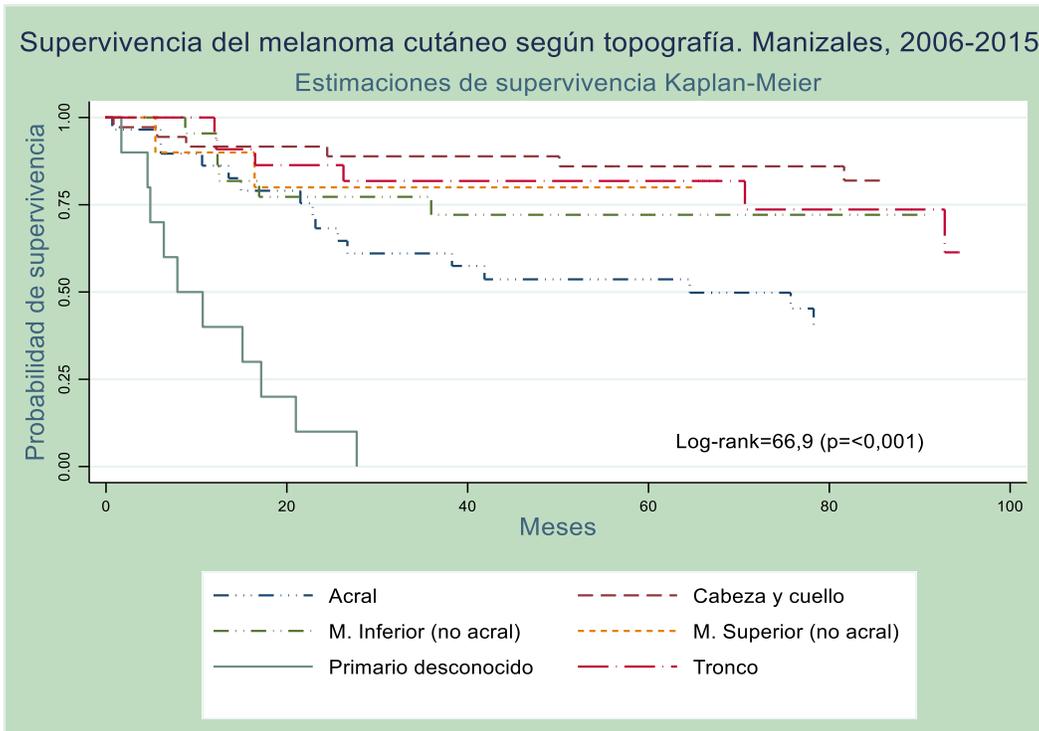
Gráfica 1. Distribución de casos de melanoma cutáneo por sexo y grupos de edad. Manizales, 2006-2015



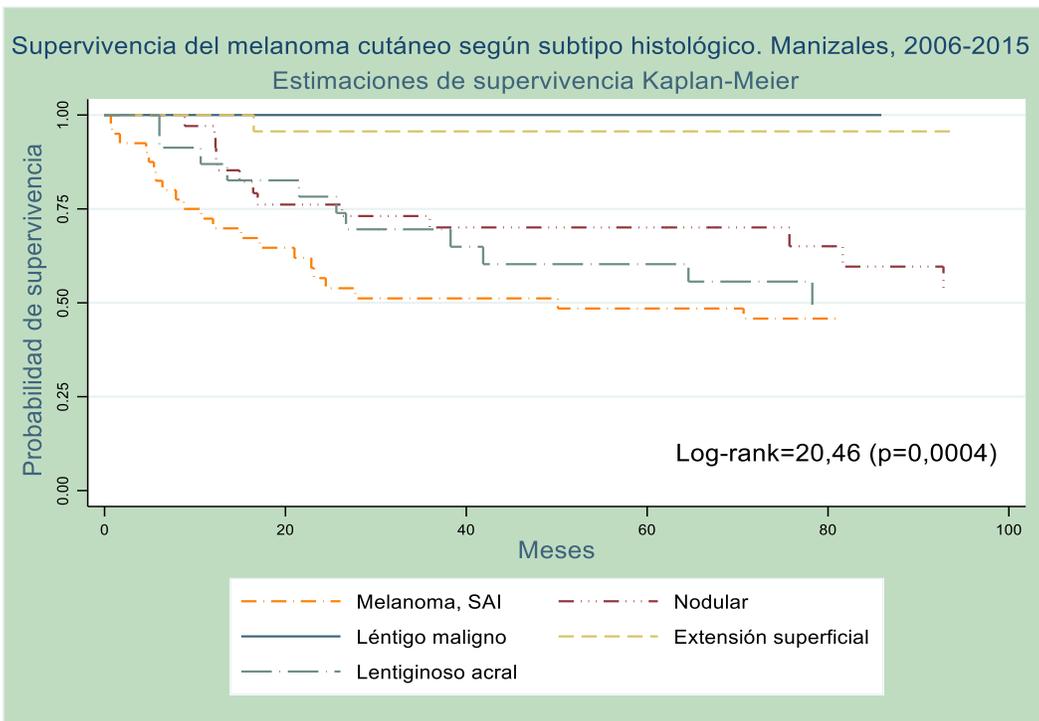
Gráfica 2. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según sexo. Manizales, 2006-2015



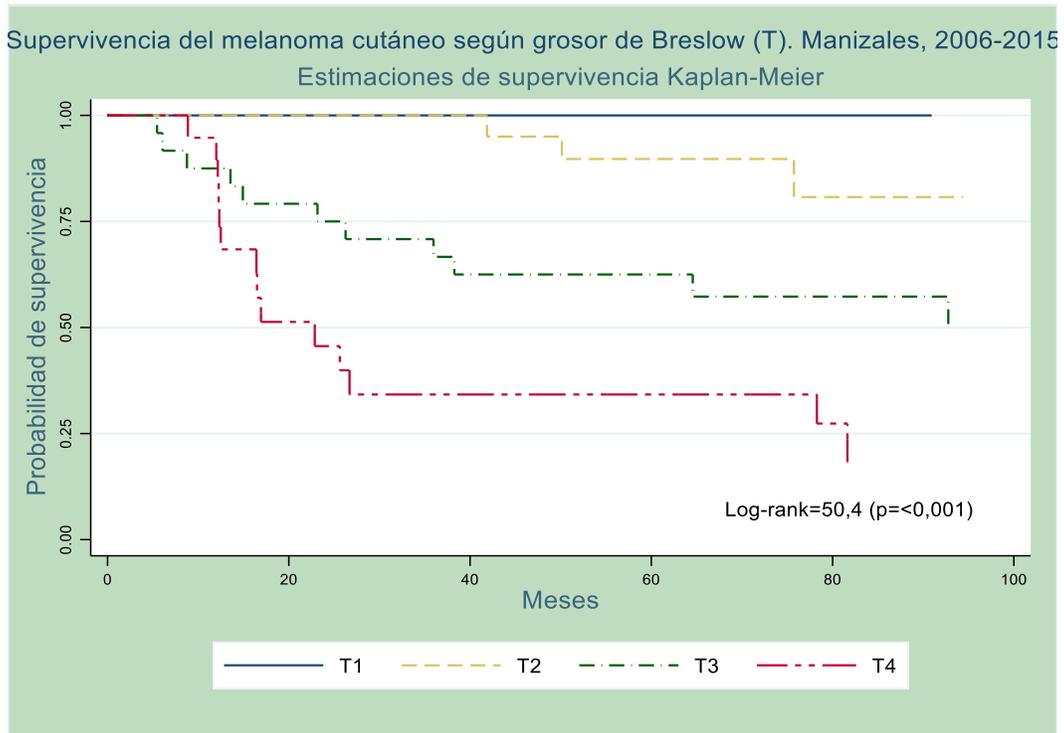
Gráfica 3. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según topografía. Manizales, 2006-2015



Gráfica 4. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según subtipo histológico. Manizales, 2006-2015



Gráfica 5. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según grosor de Breslow (T). Manizales, 2006-2015



Gráfica 6. Estimaciones de supervivencia del melanoma cutáneo según estadio clínico. Manizales, 2006-2015

