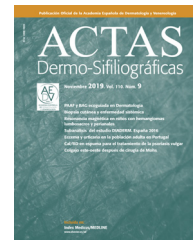




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Efecto de los niveles séricos de vitamina D en el pronóstico del melanoma cutáneo



R. Moro^{a,b,1}, A. Sánchez-Silva^{c,1}, M. Aguerralde-Martin^d, R. González-Cuevas^{e,f},
L. Peruilh-Bagolini^{f,g}, V. Traves^h, E. Manrique-Silva^{a,i}, C. Requenaⁱ y E. Nagore^{d,i,*}

^a Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

^b Clínica San Carlo, Paderno Dugnano, Italia

^c Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

^d Máster de Ingeniería de Análisis de Datos, Toma de Decisiones y Mejora de Procesos, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

^f Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^g Fundación Arturo López Pérez (FALP), Oncologic Institute, Santiago, Chile

^h Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 1 de septiembre de 2021; aceptado el 1 de noviembre de 2021

Disponible en Internet el 16 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Melanoma;
Análisis de supervivencia;
Pronóstico

Resumen

Introducción: La vitamina D tiene un rol fundamental en múltiples vías metabólicas, incluidas vías implicadas en la proliferación celular y la respuesta inmune. Sus niveles han mostrado una asociación con el riesgo de desarrollar el melanoma cutáneo y su pronóstico. El objetivo de este estudio fue evaluar si los niveles séricos de vitamina D influyen en el pronóstico del melanoma. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico en 286 pacientes con diagnóstico histológico de melanoma, en los que se midieron los niveles séricos de vitamina D en el momento del diagnóstico. Se analizó la relación entre los niveles de vitamina D y las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los pacientes, y el efecto de la vitamina D en la supervivencia global de los pacientes. Mediante un bucle iterativo se encontró el punto de corte de los niveles séricos de vitamina D de 9,25 ng/mL para su relación con la supervivencia.

Resultados: Un nivel bajo de vitamina D (<9,25 ng/mL) se relacionó con la ulceración en el análisis histológico. Tras una mediana de seguimiento de 39,4 meses, 24 pacientes (8,4%) fallecieron. Unos niveles de vitamina D <9,25 ng/mL se asociaron con una menor supervivencia global, tanto en el análisis a través de curvas de Kaplan-Meier, como tras la regresión de Cox multivariada.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.nagore@ucv.es (E. Nagore).

¹ Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

Conclusión: Los niveles < 9,25 ng/mL de vitamina D se asocian a la presencia de ulceración histológica en el melanoma y son un factor pronóstico independiente para la supervivencia global en estos pacientes.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Vitamin D;
Melanoma;
Survival analysis;
Prognosis

Prognostic Value of Vitamin D Serum Levels in Cutaneous Melanoma

Abstract

Introduction: Vitamin D plays a fundamental role in many metabolic pathways, including those involved in cell proliferation and the immune response. Serum levels of this vitamin have been linked to melanoma risk and prognosis. This study aimed to assess the prognostic value of vitamin D serum level in melanoma.

Material and methods: Retrospective, observational, longitudinal, and analytical study of 286 patients with a histologic diagnosis of melanoma in whom serum levels of vitamin D were measured at the time of diagnosis. We analyzed associations between serum level and epidemiologic and clinical variables and pathology findings; we also analyzed the influence of vitamin D on overall survival. An iterative loop was used to identify a vitamin D serum level to test for its association with survival.

Results: A vitamin D level less than 9.25 ng/mL was associated with a histologic finding of ulceration. After a median follow-up period of 39.4 months, 24 patients (8.4%) had died. The cutoff of 9.25 ng/mL was associated with lower overall survival according to both the Kaplan-Meier curves and multivariate Cox regression analysis.

Conclusion: Vitamin D levels less than 9.25 ng/mL are associated with ulceration in melanoma and serve as an independent prognostic factor for overall survival in this disease.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El melanoma cutáneo es un tumor que presenta un comportamiento clínico variable, con casos leves y casos de riesgo vital. Se han identificado diversos factores pronósticos clínicos, histológicos y moleculares que permiten predecir mejor su supervivencia¹. Sin embargo, aún existe un porcentaje de pacientes con un comportamiento incierto. Por lo tanto, es clínicamente relevante investigar sobre otros factores que permitan predecir mejor el comportamiento del melanoma².

Las 2 formas principales de vitamina D que son importantes para el ser humano son la vitamina D2 o ergocalciferol y la vitamina D3 o colecalciferol. Ambas se pueden adquirir con la dieta, sin embargo, el 90% de la vitamina D3 se obtiene mediante la exposición de la piel a la radiación ultravioleta solar³. Por otro lado, una exposición solar excesiva contribuye al envejecimiento cutáneo y favorece el desarrollo de un cáncer de la piel. Por lo tanto, no extraña que se puedan encontrar niveles bajos de vitamina D durante el seguimiento de los pacientes con un melanoma, los cuales pueden llevar al extremo las medidas de protección solar⁴. Su posible implicación en la historia natural del cáncer viene dada porque interviene en el funcionamiento adecuado del sistema inmunitario y está implicada en el proceso de división celular, induciendo la diferenciación y apoptosis, e inhibiendo la proliferación celular y la angiogénesis en células normales y cancerígenas⁵.

En relación con el melanoma, los niveles de vitamina D y los polimorfismos en línea germinal de los genes de sus

receptores podrían estar relacionados con la patogenia del melanoma cutáneo⁵⁻⁹. En estudios previos se ha sugerido que la vitamina D podría desempeñar un rol en el pronóstico del melanoma, de tal manera que unos niveles bajos de vitamina D se asocian a una menor supervivencia en pacientes con melanoma, independientemente de otros factores conocidos de peor pronóstico¹⁰⁻¹⁶. Sin embargo, la metodología difiere mucho entre los estudios, especialmente en la forma de considerar los niveles séricos de vitamina D.

En este estudio evaluamos el valor pronóstico de los niveles séricos de vitamina D en una cohorte retrospectiva de pacientes afectos por melanoma cutáneo, ajustando el valor por las variables pronósticas más importantes y utilizando una metodología estadística específica para seleccionar el punto de corte de los niveles séricos de vitamina D que se relaciona con la supervivencia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico. Se incluyeron pacientes del Instituto Valenciano de Oncología con un diagnóstico histológico de melanoma, con enfermedad localizada (estadios patológicos I y II), a los que se les midió los niveles séricos de vitamina D en el momento del diagnóstico, desde el 1 de febrero del 2011 hasta el 30 de noviembre del 2020. Todos

los pacientes dieron su consentimiento informado para ser incluidos en el presente estudio.

Para evaluar el valor de los niveles séricos de vitamina D, los pacientes fueron divididos en 2 grupos según su nivel de vitamina D: $< 9,25$ ng/mL y $\geq 9,25$ ng/mL. El punto de corte de $9,25$ ng/mL se encontró mediante un bucle iterativo, tal y como se especifica más adelante en la metodología estadística.

Como variables independientes se incluyeron el sexo, la edad (< 65 vs. ≥ 65 años), la localización anatómica (cabeza/cuello vs. extremidad superior vs. tronco vs. extremidad inferior vs. acral), el tipo histológico (lentigo maligno melanoma vs. melanoma de extensión superficial vs. melanoma nodular vs. melanoma lentiginoso acral vs. otros/sin especificar), el índice de Breslow (≤ 2 mm vs. > 2 mm), el índice mitótico (≤ 5 mitosis/mm² vs. > 5 mitosis/mm²) y la presencia histológica de ulceración.

El punto de corte de la edad se encontró durante el desarrollo del modelo final de la regresión multivariada de Cox, mientras que los puntos de corte para el índice de Breslow y el índice mitótico fueron decididos previamente por los investigadores.

Para evaluar el papel pronóstico de los niveles séricos de vitamina D, se utilizó la supervivencia global como variable dependiente, definida como el intervalo de tiempo entre la extirpación del tumor primario y la muerte del paciente. El estado de los pacientes fue actualizado a la fecha de finalización del estudio (30 de abril de 2021) mediante la consulta al Registro Nacional de Mortalidad.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como medias y desviación estándar, si distribuidas normalmente (previo análisis mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov); si no, como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentaron como valor absoluto y porcentaje.

Las diferencias entre las distribuciones de cada variable según los grupos de pacientes definido por los niveles de vitamina D ($< 9,25$ ng/mL o $\geq 9,25$ ng/mL) fueron evaluadas usando tablas de contingencia y, como pruebas de contraste, se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson o la prueba de Fisher (cuando la frecuencia esperada era inferior a 5 en al menos una celda en las tablas 2×2), según correspondiera.

Mediante un bucle iterativo se probaron posibles puntos de corte, cada cuarto de unidad para el nivel de vitamina D en el momento del diagnóstico, mediante los cuales se diferenciaron 2 grupos de pacientes con tal de probar si había diferencias significativas en su supervivencia. Para probarlo, se hizo uso de la prueba de los rangos logarítmicos. Una vez identificados todos los puntos de corte en los que se identificaban diferencias significativas entre los 2 grupos, se optó por aquel punto en el que las diferencias entre ambos grupos fueran lo más significativas posible ($9,25$ ng/mL). Después de identificar dicho punto de corte, se elaboraron las curvas Kaplan-Meier correspondientes. Para evaluar el grado de asociación con la supervivencia, se realizaron modelos uni- y multivariado (por pasos hacia atrás) de regresión de los riesgos proporcionales de Cox. Finalmente, se comprobó que la hipótesis de azar proporcional se cumplía mediante

los residuos de Schoenfeld. Como consecuencia, la variable edad se introdujo en los modelos de forma continua inicialmente, y de forma categórica (< 65 vs. ≥ 65 años) durante el desarrollo del modelo final. Para el análisis estadístico, se utilizaron IBM SPSS versión 20.0 y RStudio versión 4.1.0. Todos los valores de p fueron de 2 colas y se consideraron estadísticamente significativos los valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Las características de la población total estudiada y según el nivel de vitamina D se resumen en la [tabla 1](#). Se identificaron un total de 286 pacientes de los cuales la mayoría fueron hombres (57%), con una edad mediana de 57,5 años (rango intercuartílico: 45,75–70). El melanoma más frecuentemente diagnosticado fue el de extensión superficial (186; 65%), con un índice de Breslow ≤ 2 mm (234; 81,8%), un índice mitótico ≤ 5 /mm² (243; 86,2%), sin ulceración (85,6%) y localizado principalmente en el tronco (129; 45,1%).

Respecto a los niveles séricos de vitamina D, del total de pacientes, 13 (4,5%) presentaron valores inferiores a $9,25$ ng/mL y 273 (95,5%) con valores de al menos $9,25$ ng/mL.

La localización del melanoma fue significativamente diferente según los niveles de vitamina D. Los niveles $< 9,25$ ng/mL de vitamina D se asociaron a un mayor porcentaje de melanomas de tipo lentigo maligno y de melanoma lentiginoso acral, y un menor porcentaje de melanoma de extensión superficial y nodular, comparado con los niveles $\geq 9,25$ ng/mL ($p=0,005$) ([tabla 1](#)). Además, la presencia de ulceración histológica fue mayor en los pacientes con niveles $< 9,25$ ng/mL de vitamina D, respecto a los pacientes con unos niveles $\geq 9,25$ /mL (38,5% y 13,2%, respectivamente; $p=0,026$) ([tabla 1](#)).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación con el sexo, la edad, la localización, el índice de Breslow y el índice mitótico.

Supervivencia global

Tras una mediana de seguimiento de 39,4 meses, 24 pacientes (8,4%) fallecieron, 5 de los 13 pacientes (38,5%) con unos valores séricos de vitamina D $< 9,25$ ng/mL y 19 de los 273 (7,0%) con unos valores $\geq 9,25$ ng/mL. El tiempo de supervivencia global mostró una diferencia significativa entre los 2 grupos ($p=0,0024$) ([fig. 1](#)).

El modelo univariado de la regresión de Cox confirmó que la supervivencia global era más corta en los pacientes con unos valores de vitamina D $< 9,25$ ng/mL: $\geq 9,25$ ng/mL vs. $< 9,25$ ng/mL (hazard ratio [HR]=0,2; intervalo de confianza (IC) 95%=0,1-0,7; $p=0,005$). Además, se observó una peor supervivencia global en los pacientes de al menos 65 años (HR=4,6; IC 95%=2,0-10,9; $p<0,001$), con un índice de Breslow superior a 2 mm (HR=6,1; IC 95%=2,7-13,6; $p<0,001$), un índice mitótico superior a 5 mitosis/mm² (HR=6,3; IC 95%=2,8-4,4; $p<0,001$) y con la presencia histológica de ulceración (HR=4,6; IC 95%=2,0-10,7; $p<0,001$). Por otra parte, la localización en las extremidades superiores o el tronco se asociaron a una mayor supervivencia global ([extremidad superior vs.

Tabla 1 Población de estudio y tablas de contingencias con la distribución de los valores de cada variable según el nivel de vitamina D

Covariada	Total N = 286		Vit. D < 9,25 ng/ml N = 13		Vit. D ≥ 9,25 ng/ml N = 273		p
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							0,362
Hombre	163	57,0	9	69,2	154	56,4	
Mujer	123	43,0	4	30,8	119	43,6	
Edad							0,563
< 65 años	179	62,6	7	53,8	172	63,0	
≥ 65 años	107	37,4	6	46,2	101	37,0	
Localización							0,189
Cabeza/cuello	60	21,0	4	30,8	56	20,5	
Extremidad superior	45	15,7	3	23,1	42	15,4	
Tronco	129	45,1	4	30,8	125	45,8	
Extremidad inferior	37	12,9	0	0,0	37	13,6	
Acral	15	5,2	2	15,4	13	4,8	
Tipo histológico							0,005
LMM	32	11,2	5	38,5	27	9,9	
MES	186	65,0	5	38,5	181	66,3	
MN	40	14,0	0	0,0	40	14,7	
MLA	10	3,5	1	7,7	9	3,3	
Otros/sin especificar	18	6,3	2	15,4	16	5,9	
Índice de Breslow							0,264
≤ 2 mm	234	81,8	9	69,2	225	82,4	
> 2 mm	52	18,2	4	30,8	48	17,6	
Índice mitótico (v.p. = 4)							0,697
≤ 5 mitosis/mm ²	243	86,2	11	84,6	232	86,2	
> 5 mitosis/mm ²	39	13,8	2	15,4	37	13,8	
Ulceración (v.p. = 1)							0,026
No	244	85,6	8	61,5	236	86,8	
Sí	41	14,4	5	38,5	36	13,2	

cabeza/cuello: HR = 0,2; IC 95% = 0,0-0,9; p = 0,032]; [tronco vs cabeza/cuello: HR = 0,3; IC 95% = 0,1-0,8; p = 0,013]). Igualmente, los pacientes con un melanoma de extensión superficial tenían una supervivencia global más larga respecto a los que tenían un lentigo maligno melanoma (HR = 0,3; IC 95% = 0,1-0,8; p = 0,020) (tabla 2).

Las variables que entraron en el modelo multivariado final fueron: la edad (≥ 65 años vs. < 65 años; HR = 4,4; IC 95% = 1,8-10,4; p < 0,001), el índice mitótico (> 5 mitosis/mm² vs. ≤ 5 mitosis/mm²; HR = 6,3 IC 95% = 2,6-15,1; p < 0,001), la presencia histológica de ulceración (sí vs. no; HR = 3,7; IC 95% = 1,5-9,1; p = 0,005) y los niveles de vitamina D (≥ 9,25 vs. < 9,25 ng/mL; HR = 0,3; IC 95% = 0,1-1,0; p = 0,050). Por lo que, finalmente, se consideraron como factores pronósticos independientes la edad, el índice mitótico, la presencia histológica de ulceración y los niveles séricos de vitamina D (tabla 3).

Discusión

En este estudio basado en 286 pacientes hemos constatado que los niveles de vitamina D < 9,25 ng/mL se asociaban a una peor supervivencia global independientemente de los

principales factores pronósticos para el melanoma cutáneo (índice de Breslow y presencia histológica de ulceración) y de otros factores pronósticos conocidos (índice mitótico y edad)¹.

Estos resultados están de acuerdo con la literatura científica, como se ha demostrado en un reciente metaanálisis¹³. Sin embargo, la metodología, especialmente la forma de considerar los niveles séricos de vitamina D, difiere entre los varios estudios.

Por ejemplo, en el primer estudio de Newton-Bishop et al. se constató que los niveles bajos de vitamina D se asociaban con un tiempo libre de recaídas y una supervivencia global inferiores, incluso tras ajustarlo por el índice de Breslow. En la metodología de análisis de este estudio los niveles de vitamina D fueron evaluados como una variable continua y, posteriormente, también mediante los terciles de los valores observados en la población estudiada. Además, las extracciones de sangre para medir los niveles de vitamina D fueron realizadas en un periodo entre 3 y 6 meses tras el diagnóstico¹⁰.

En el segundo estudio del mismo grupo se observó una peor supervivencia específica de melanoma en los pacientes con niveles bajos (< 20 nmol/L, equivalentes a < 8,01 ng/mL; factor de conversión 2,496) de vitamina D medidos al

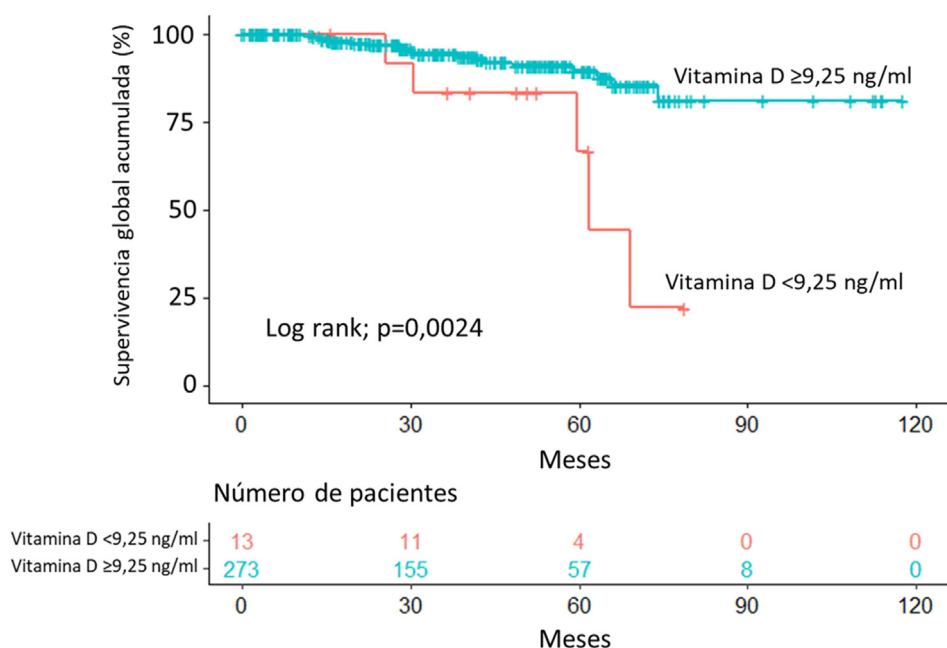


Figura 1 El tiempo de supervivencia global en los pacientes con valores séricos de vitamina D $< 9,25$ ng/mL es significativamente inferior al de los pacientes con valores $\geq 9,25$ ng/mL.

diagnóstico, y mejor por cada incremento de 10 nmol/L. Esto porque la variable se introdujo tanto categórica (< 20 , 20-60, 60-85, 85-100, y 100+ nmol/L) como continua. Al igual que en el estudio inicial, el modelo se ajustó por el índice de Breslow pero no por la presencia histológica de ulceración¹⁵.

Timerman et al. demostraron un tiempo de muerte específica por melanoma más breve en los pacientes con niveles bajos de vitamina D sérica, sobre todo en los pacientes con un melanoma metastásico. Ellos utilizaron el punto de corte estándar de 20 ng/mL, empleado para definir los niveles adecuados para un correcto metabolismo óseo, y la medición fue realizada en cualquier momento del seguimiento. Sin embargo, no ajustaron para el índice de Breslow ni para la presencia histológica de ulceración¹².

En el estudio de Weinstein et al. el melanoma resultó asociado a un peor pronóstico dependiendo de los cuartiles específicos según la estación del año de los niveles de vitamina D sérica ajustado por edad¹⁶.

Bade et al. demostraron una supervivencia global más breve en los pacientes con valores séricos de vitamina D en el cuarto cuartil respecto a los situados en el primer cuartil. En este estudio, sin embargo, se realizó solo un análisis univariado mediante curvas de Kaplan-Meier¹⁴.

A diferencia de los demás autores, Saiag et al. no encontraron una distinta supervivencia global en los pacientes con valores bajos de vitamina D al diagnóstico, sino en relación con sus variaciones a lo largo del tiempo y en ambas direcciones (tanto aumentos como disminuciones respecto a los niveles basales). Al igual que en los estudios previos, utilizaron los cuartiles de los valores de vitamina D como puntos de corte y el ajuste se realizó tanto para el índice de Breslow como para la presencia histológica de ulceración¹⁷.

La metodología del estudio de Fang et al. es la que más se acerca a la del nuestro trabajo. Utilizando la función de particionamiento recursivo encontraron el punto de corte

de los niveles séricos de vitamina D donde el valor de p fuera menor en la prueba de los rangos logarítmicos. Esto correspondía a 16 ng/mL. Utilizando dicho punto de corte observaron una tasa de supervivencia global y específica de melanoma, y un tiempo libre de enfermedad significativamente inferiores en los pacientes debajo de 16 ng/mL. En el modelo multivariado se introdujeron el valor logarítmico de proteína C reactiva, la edad, el sexo, el estadio clínico y la estación de cuando fue extraída la sangre¹¹.

En nuestro estudio se encontró el punto de corte de 9,25 ng/mL a través de un bucle iterativo y probándolo con la prueba de los rangos logarítmicos. Esta metodología, aunque diferente de la de Fang et al., nos permitió encontrar también aquel punto en el que las diferencias entre ambos grupos fueran lo más significativas posible. Otra diferencia metodológica respecto al estudio de Fang et al. fue introducir en el modelo multivariado el índice de Breslow y la presencia de ulceración histológica, en lugar del estadio clínico (III/IV vs. I/II)¹¹. Además, nosotros introdujimos el índice mitótico que, a pesar de no influir el estadio clínico según la última clasificación de la "American Joint Committee on Cancer", se sigue considerando un factor pronóstico importante¹.

La utilidad de esta metodología o de otras parecidas es que la clasificación de los niveles de vitamina D que se utiliza generalmente en los estudios se extrapola de los valores de referencia del metabolismo óseo. Sin embargo, es posible que estos valores no se correlacionen necesariamente con el pronóstico de los pacientes con melanoma cutáneo. Surge entonces la necesidad de estudiar los efectos en el pronóstico del melanoma de los niveles de vitamina D como una variable continua, en un amplio rango de mediciones y un mayor número de pacientes.

Además de una relación directa entre niveles sérico de vitamina D y pronóstico del melanoma cutáneo, este estudio sugiere también una relación indirecta. De hecho,

Tabla 2 Modelo de riesgos proporcionales de Cox univariado

Covariada	HR	IC 95%	p
Sexo			
Hombre	Ref.	Ref.	-
Mujer	0,7	0,3-1,5	0,320
Edad			
< 65 años	Ref.	Ref.	-
≥ 65 años	4,6	2,0-10,9	< 0,001
Localización			
Cabeza/cuello	Ref.	Ref.	-
Extremidad superior	0,2	0,0-0,9	0,032
Tronco	0,3	0,1-0,8	0,013
Extremidad inferior	0,5	0,2-1,6	0,229
Acral	1,1	0,3-4,0	0,909
Tipo histológico			
LMM	Ref.	Ref.	-
MES	0,3	0,1-0,8	0,020
MN	1,2	0,4-4,0	0,765
MLA	0,9	0,2-4,9	0,938
Otros/sin especificar	0,4	0,1-3,8	0,451
Índice de Breslow			
≤ 2 mm	Ref.	Ref.	-
> 2 mm	6,1	2,7-13,6	< 0,001
Índice mitótico (v.p. = 4)			
≤ 5 mitosis/mm ²	Ref.	Ref.	-
> 5 mitosis/mm ²	6,3	2,8-14,4	< 0,001
Ulceración (v.p. = 1)			
No	Ref.	Ref.	-
Sí	4,6	2,0-10,7	< 0,001
Vitamina D			
< 9,25 ng/ml	Ref.	Ref.	-
≥ 9,25 ng/ml	0,2	0,1-0,7	0,005

Tabla 3 Modelo final de riesgos proporcionales de Cox multivariado*

Covariada	HR	IC 95%	p
Edad			
< 65 años	Ref.	Ref.	-
≥ 65 años	4,4	1,8-10,4	< 0,001
Índice mitótico			
≤ 5 mitosis/mm ²	Ref.	Ref.	-
> 5 mitosis/mm ²	6,3	2,6-15,1	< 0,001
Ulceración			
No	Ref.	Ref.	-
Sí	3,7	1,5-9,1	0,005
Vitamina D			
< 9,25 ng/ml	Ref.	Ref.	-
≥ 9,25 ng/ml	0,3	0,1-1,0	0,050

* 5 casos fueron excluidos por falta de datos.

encontramos que los valores < 9,25 ng/mL de vitamina D se asociaban a la presencia histológica de ulceración. En la literatura se han asociado unos valores bajos de vitamina D con un mayor índice de Breslow^{10,11,14,17-19}, un mayor índice mitótico^{18,20}, un mayor estadio clínico^{11,17} y con la presencia de ulceración histológica^{11,15,17,18,20}. La relación con una mayor edad ha sido demostrada en un estudio¹⁴ e inversa en otros^{11,12}.

Tanto el presente estudio como los previos no implican una relación de causalidad, sino una simple correlación entre los valores séricos bajos de vitamina D y el pronóstico directo e indirecto del melanoma cutáneo. Por lo tanto, se necesitan estudios prospectivos y ensayos clínicos que demuestran el efectivo impacto de la suplementación de vitamina D en este contexto.

Las fortalezas del estudio son la recogida prospectiva de los datos, el ajuste por las variables pronósticas más importantes y la metodología para seleccionar el punto de corte para la vitamina D relacionado con la supervivencia.

Por el contrario, las limitaciones surgen del análisis retrospectivo, el tamaño de la población estudiada que determinó un número bajo en algunas categorías y la presencia de un número heterogéneo de pacientes clasificados en cada grupo (95,5% de los pacientes presentaron valores ≥ 9,25 ng/mL).

En conclusión, los niveles séricos < 9,25 ng/mL de vitamina D en pacientes con melanoma se relacionan con un peor pronóstico. Se necesitan más estudios que incluyan los niveles de vitamina D como variable continua en un mayor número de pacientes y que permitan precisar mejor el nivel de corte específico relacionado con la supervivencia y, posiblemente, incluir la medición de estos niveles en la práctica de rutina de los pacientes con melanoma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Canueto J, Roman-Curto C. Novel additions to the AJCC's new staging systems for skin cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;1089:818–26.
- Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: High value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005;153:169–77.
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:572–88.
- Hernandez-Ostiz S, Perez-Ramada MD, Ortiz B, Requena C, Ribas G, Aznar E, et al. 25-hydroxyvitamin d in patients with melanoma and factors associated with inadequate levels. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;1079:758–64.
- Egan KM. Vitamin D and melanoma. *Ann Epidemiol.* 2009;197:455–61.
- Stucci LS, D'Oronzo S, Tucci M, Macerollo A, Ribero S, Spagnolo F, et al. Vitamin D in melanoma: Controversies and potential role in combination with immune check-point inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:21–8.
- Slominski AT, Brozyna AA, Zmijewski MA, Jozwicki W, Jetten AM, Mason RS, et al. Vitamin D signaling and melanoma: Role

- of vitamin d and its receptors in melanoma progression and management. *Lab Invest.* 2017;97:706–24.
8. Brozyna AA, Hoffman RM, Slominski AT. Relevance of vitamin D in melanoma development, progression and therapy. *Anticancer Res.* 2020;40:473–89.
 9. Vasilovici AF, Grigore LE, Ungureanu L, Fechete O, Candrea E, Trifa AP, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and melanoma. *Oncol Lett.* 2019;17:4162–9.
 10. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;2732:5439–44.
 11. Fang S, Sui D, Wang Y, Liu H, Chiang YJ, Ross MI, et al. Association of vitamin D levels with outcome in patients with melanoma after adjustment for c-reactive protein. *J Clin Oncol.* 2016;3415:1741–7.
 12. Timmerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ, Nambudiri VE, Hodi FS, Claus EB, et al. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget.* 2017;8:6873–82.
 13. Tsai TY, Kuo CY, Huang YC. The association between serum vitamin D level and risk and prognosis of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1722–9.
 14. Bade B, Zdebik A, Wagenpfeil S, Graber S, Geisel J, Vogt T, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased risk for melanoma and unfavourable prognosis. *PLoS One.* 2014;9:e112863.
 15. Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, Randerson-Moor J, Chan M, Gascoyne J, et al. 25-hydroxyvitamin D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort. *Int J Cancer.* 2015;13612:2890–9.
 16. Weinstein SJ, Mondul AM, Yu K, Layne TM, Abnet CC, Freedman ND, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D up to 3 decades prior to diagnosis in relation to overall and organ-specific cancer survival. *Eur J Epidemiol.* 2018;33:1087–99.
 17. Saiag P, Aegerter P, Vitoux D, Lebbe C, Wolkenstein P, Dupin N, et al. Prognostic value of 25-hydroxyvitamin D3 levels at diagnosis and during follow-up in melanoma patients. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv264.
 18. Lim A, Shayan R, Varigos G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australas J Dermatol.* 2018;59:182–7.
 19. Wyatt C, Lucas RM, Hurst C, Kimlin MG. Vitamin D deficiency at melanoma diagnosis is associated with higher Breslow thickness. *PLoS One.* 2015;10:e0126394.
 20. Moreno-Arrones OM, Zegeer J, Gerbo M, Manrique-Silva E, Requena C, Traves V, et al. Decreased vitamin D serum levels at melanoma diagnosis are associated with tumor ulceration and high tumor mitotic rate. *Melanoma Res.* 2019;29:664–7.