

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**“Importancia del uso de los marcadores tumorales para el abordaje integral y prevención de complicaciones en la salud de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno atendidos por instituciones de salud durante el segundo cuatrimestre del 2022”**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y  
CIRUGÍA**

**MARCO JOEL MEJÍA VEGA**

**TUTOR: DR. TONY FABIÁN RUIZ CHAVARRÍA**

**SAN JOSÉ  
ENERO, 2022.**

## **I Resumen**

El melanoma maligno es el tercero en cuanto a frecuencia de los tres principales tumores malignos de piel, sin embargo, es el primero en cuanto a mortalidad, se trata de un tumor proveniente de los melanocitos, generalmente cutáneo. Su incidencia con los años ha ido en aumento, reportándose hasta 160,000 casos nuevos anualmente a nivel mundial, antes considerado una enfermedad que afectaba a la población que cursa en la sexta década de la vida, pero recientemente se ha logrado ver casos en personas más jóvenes.

A lo largo de los años se han desarrollado novedosas técnicas de diagnóstico, tamizaje para este tipo de lesiones, entre ellos la biopsia del ganglio centinela, así como los estudios de pruebas adicionales que sirven como herramientas para dar un abordaje integral en el melanoma maligno, se trata de los marcadores tumorales los cuales han ido en aumento su estudio debido a su utilidad medica actual lo cual es de gran estudio en esta investigación.

La American Joint Comitee on Cancer, ha creado la clasificación TNM que ha logrado estandarizar el melanoma maligno de acuerdo con el grosor del tumor, presencia de ganglios linfáticos y presencia de metástasis. Dicha guía ha sido actualizada por última vez en el 2020 creando la octava edición.

El objetivo de la investigación radica en identificar los marcadores tumorales utilizados en el melanoma maligno, así como el uso de cada uno de ellos.

La metodología consiste en una revisión bibliográfica, se realiza una búsqueda exhaustiva de artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, del melanoma maligno y los marcadores tumorales, los cuales fueron recolectados de diferentes fuentes entre ellas, Google Académico, Scielo, PubMed, Redalyc y Elsevier.

Los resultados obtenidos muestran información actualizada basada en el melanoma maligno, diagnóstico y tratamiento, así como los marcadores tumorales más estudiados y utilizados en la actualidad y los diferentes usos en relación con la patología, ya que muchos tienen diferente uso según su especificidad y sensibilidad en donde se pueden utilizar para prevención de metástasis, diagnóstico y funcionalidad del tratamiento.

En conclusión, el melanoma maligno es una patología nada despreciable por sus cifras a nivel mundial, así como en nuestro entorno, los factores de riesgos han sido expuestos en donde la radiación por rayos ultravioleta B es el más frecuente, en donde en su etiopatogenia está ligado el factor genético, en donde los principales genes CDKN2A (p16) y el CDK4 son los más implicados en la fisiopatología del melanoma maligno. Los marcadores tumorales han ido en incremento dado a su utilidad.

Palabras clave: Melanoma maligno, marcadores tumorales, fisiología, guías, biomarkers, diagnostic, immunotherapy

### III. Tabla de contenidos

<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>3</b>
<b>DELIMITACIÓN DEL TEMA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3 OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
1.3.1. OBJETIVO GENERAL .....	6
1.3.2: OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	6
<b>1.4 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>1.5 ANTECEDENTES</b> .....	<b>9</b>
1.5.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES .....	9
1.5.2 ANTECEDENTES HISTORICOS .....	9
1.5.3 ANTECEDENTES NACIONALES.....	10
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 Generalidades de la piel</b> .....	<b>13</b>
2.1.1 Lesiones elementales cutáneas.....	22
<b>2.2 Carcinoma Basocelular</b> .....	<b>29</b>
2.2.1 Variantes de Carcinoma basocelular .....	31
2.2.2 Técnicas diagnósticas en CBC.....	34
2.2.3 Tratamiento médico del CBC.....	36
2.2.4 Tratamiento quirúrgico en CBC.....	40
<b>2.3 Carcinoma Espinocelular (CE)</b> .....	<b>42</b>
2.3.1 Características clínicas .....	43
2.3.2 Tratamiento .....	46
<b>2.4 Melanoma Maligno (MM)</b> .....	<b>48</b>
2.4.1 Etiopatogenia del Melanoma maligno .....	51
2.4.2 Características clínica .....	54
2.4.3 Clasificación Histopatológica del MM.....	56
2.4.4 Estadificación .....	60
2.4.5 Diagnóstico.....	64
2.4.6 Tratamiento .....	67
<b>2.5 Marcadores tumorales (MT) utilizados en el melanoma maligno</b> .....	<b>72</b>
<b>2.6 Documentos de aplicación en servicios de salud</b> .....	<b>75</b>
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	<b>82</b>

3.1	Enfoque.....	83
3.2	Tipo de estudio.....	84
3.3	Fuentes de información.....	85
3.6	Criterios de inclusión y exclusión.....	89
3.7	Descripción del procedimiento de recolección y análisis de la información .....	90
3.7.1	Clasificación por subtemas.....	90
3.7.2	Clasificación según nivel de evidencia.....	91
3.8	Procedimiento de recolección de datos.....	92
3.9	Materiales, equipos y condiciones.....	93
3.10	Diseño del experimento.....	93
3.11	Consideraciones éticas.....	93
<b><i>CAPÍTULO IV- RESULTADOS .....</i></b>		<b><i>94</i></b>
4.1	características fisiopatológicas asociadas al melanoma maligno .....	95
4.2	Marcadores tumorales utilizados en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno.....	107
4.3	importancia del uso de los marcadores tumorales como parte del abordaje integral y prevención de complicaciones asociados a la enfermedad. ....	112
<b><i>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</i></b>		<b><i>118</i></b>
5.1	Conclusiones.....	119
5.2	Recomendaciones.....	120
<b><i>CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA.....</i></b>		<b><i>122</i></b>
<b><i>CAPÍTULO VII: ANEXOS .....</i></b>		<b><i>132</i></b>

#### IV. Lista de tablas

Tabla 1 Lesiones Macroscópicas .....	22
Tabla 2 Lesiones Microscópicas .....	25
Tabla 3 Clasificación de Fitzpatrick .....	31
<i>Tabla 4 Clasificación de Riesgo en Carcinoma Basocelular .....</i>	<i>35</i>
Tabla 5 Clasificación AJCC del Tumor Primario para el CE .....	47
Tabla 6 Factores de Riesgo en el MM .....	49
Tabla 7 Genes o proteínas importantes en el Melanoma .....	53
Tabla 8 Clasificación de Clark .....	59
Tabla 9 Clasificación de Breslow .....	59
Tabla 10 TNM del AJCC para el melanoma .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 11 Sistema de Estadificación TNM del AJCC para el melanoma .....	64
Tabla 12 Fármacos utilizados en el MM metastásico .....	71
Tabla 13 Criterios de búsqueda según objetivo en estudio .....	87
Tabla 14 Criterios de inclusión y exclusión .....	89
Tabla 15 Cantidad de artículos según el nivel de evidencia .....	92
Tabla 16 Criterios clínicos en el melanoma .....	100
Tabla 17 Tratamiento quirúrgico según estadiaje del melanoma .....	104
Tabla 18 Marcadores pronóstico de melanoma .....	110

## V. Lista de imágenes

Imagen 1 Capas de la epidermis, recuperada del manual de dermatología volumen 1 <sup>5</sup> .....	14
Imagen 2 Células de Langerhans inmunohistoquímica <sup>5</sup> .....	17
Imagen 3 Células de Merkel en la epidermis <sup>5</sup> .....	17
Imagen 4 Corpúsculos cutáneos, terminaciones nerviosas en la piel <sup>5</sup> .....	19
Imagen 5 Unidad Pilosebácea <sup>7</sup> .....	21
Imagen 6 Topografía diagnóstica cara, cuello, tronco y extremidades <sup>7</sup> .....	25
Imagen 7 Topografía diagnóstica pelvis, periné y zona palmo-plantar <sup>7</sup> .....	25
Imagen 8 CE evolucionando a partir de una QA <sup>17</sup> .....	43
Imagen 9 CE de labio inferior <sup>17</sup> .....	44
Imagen 10 ABCDE del melanoma maligno, recuperada de HC marbella, ABCDE del melanoma <sup>22</sup> . .....	55
Imagen 11 Protocolo del diagnóstico MM, recuperada de Protocolo de manejo del paciente con Cáncer “Melanoma Maligno” <sup>37</sup> .....	77
Imagen 12 Seguimiento de estadios clínicos guía colombiana MM <sup>37</sup> . .....	78
Imagen 13 Cuidados paliativos guía colombiana de MM <sup>37</sup> . .....	79
Imagen 14 Recuperada de la guía NCCN59.....	116
Imagen 15 Recuperada de American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual <sup>60</sup> . .....	117

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA**

## **1.1 INTRODUCCIÓN**

El siguiente trabajo de revisión bibliográfica se centra en la investigación de la enfermedad melanoma maligno (MM) orientado en el uso de los marcadores tumorales como una herramienta para orientar la decisión médica, al momento de evaluar, diagnosticar, prevenir, categorizar y tratar este tipo de cáncer. Los marcadores tumorales pueden ser muy útiles para generar un abordaje integral de la patología.

Se busca orientar esta investigación hacia la búsqueda de guías en cuanto al manejo de la enfermedad en instituciones de salud, cuáles son los protocolos establecidos o si por el contrario se carecen de ellos.

Es importante centrar la investigación en realizar una revisión concordante del tema, que vaya desde las características fisiológicas del melanoma y que efectos se pueden observar en la salud de los pacientes. Será de gran ayuda hacer revisión de guías que orienten en cuanto a la utilización de los marcadores, en qué momento de la enfermedad es correcto aplicarlas, cuales existen y su beneficio para prevenir complicaciones, por ejemplo, de origen metastásicas.

Si bien es cierto en nuestro medio se cuenta con grandes posibilidades médicas que pueden hacer más fácil el estudio de los melanomas como por ejemplo la dactiloscopia, sin embargo, siempre se debe tener claro la importancia del examen físico. Los marcadores tumorales quizá no son muy estudiados y su avance aun es complejo, pero cabe destacar la importancia que tienen como herramientas diagnósticas, así como para la prevención y evolución de esta.

Estudios realizados han demostrado la existencia de varias vías moleculares de malignización en el melanoma, cada una de ellas relacionadas con la exposición de la luz ultravioleta sin dejar por fuera los factores como genéticos o aquellos que se relacionan a una enfermedad previa como la queratosis actínicas o carcinomas basocelulares que son también ampliamente reconocidos en la literatura científica.

La mortalidad de esta patología, aun con técnicas y guías establecidas para el abordaje de estos pacientes, se mantiene estable y alta, dependiendo del estadio del tumor. Los tumores en estadios tempranos tienen una mejor supervivencia, mejor pronóstico y debido a esto que los datos clínicos e histopatológicos deben estar unificados para una mejor estadística, logrando disminuir la mortalidad de los pacientes, que, con un diagnóstico oportuno, tienen mejor calidad de vida

## **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Porque es importante el uso de los marcadores tumorales para el abordaje integral y prevención de complicaciones en la salud de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno?

El melanoma maligno ha venido presentando un aumento gradual a nivel mundial y en Costa Rica. Datos recientes demuestran que las tasas se han duplicado desde el año 2007 en adelante. En otros países cuentan con guías tanto diagnósticas como para el abordaje integral de la patología. En nuestro país no se ha explorado lo suficiente como para poder explicar este comportamiento.

Actualmente no existe duda del papel etiológico tan importante como la radiación ultravioleta. Sin embargo, en Costa Rica confluyen múltiples variables desde las geográficas, biológicas, sociales, económicas y hasta culturales que pueden estar relacionadas con la ocurrencia de la enfermedad.

Generalmente, los pacientes con tumores de piel en Costa Rica acuden al médico en etapas muy avanzadas, sobre todo los melanomas, cuando es casi imposible ofrecer un tratamiento, por lo tanto, es importante que todo el equipo de salud, desde los estudiantes de medicina, médicos generales y especialistas cuenten con los conocimientos para detectar de forma temprana cáncer de piel.

La identificación de lesiones sospechosas muchas veces pasa por alto, no son reconocidas esto conlleva a diagnóstico tardío y demora en el tratamiento que suelen generar morbimortalidad y afecta el seguimiento de pacientes post tratamiento.

Costa Rica posee poca investigación sobre la incidencia, prevalencia del melanoma maligno, es subestimada la frecuencia de esta y de sus características, así como las herramientas diagnósticas y de prevención que se posee. Es por consiguiente que conscientes de la problemática se desarrolla el siguiente trabajo de investigación.

¿Para qué son importantes los marcadores tumorales en el abordaje integral y prevención de complicaciones en la salud de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno atendidos por instituciones de salud costarricenses? Esa es la interrogante que será sustentada en este trabajo bibliográfico.

## **DELIMITACIÓN DEL TEMA**

Análisis de la importancia del uso de los marcadores tumorales para el abordaje integral y prevención de complicaciones en la salud de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno atendidos por instituciones de salud durante el segundo cuatrimestre del 2022.

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

Analizar la importancia del uso de los marcadores tumorales para el abordaje integral y prevención de complicaciones en la salud de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno atendidos por instituciones de salud durante el segundo cuatrimestre del 2022

### **1.3.2: OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características fisiopatológicas asociadas al melanoma maligno.
2. Identificar los marcadores tumorales utilizados en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno.
3. Explicar la importancia del uso de los marcadores tumorales como parte del abordaje integral y prevención de complicaciones asociados a la enfermedad.
4. Determinar la existencia de guías clínicas nacionales e internacionales en las instituciones de salud para el manejo de pacientes con diagnóstico melanoma maligno.

## 1.4 JUSTIFICACIÓN

El melanoma maligno es una enfermedad que puede ser tratada y prevenida correctamente mediante el uso de herramientas histoquímicas que el cuerpo humano generalmente ante la invasión de la patología genera de forma autónoma, es por eso por lo que encaminar el estudio de los marcadores tumorales pueden ser de gran beneficio para la salud de las personas que lo padecen, ya que desde el punto de vista médico se puede definir mejor la conducta médica por seguir.

Esta enfermedad que puede ser rápidamente invasiva, estos marcadores son útiles para predecir una posible metástasis y complicaciones futuras, como se sabe el tiempo es fundamental para dar un mejor abordaje, bajo el uso y empleo de estas técnicas se pueden dar un enfoque integral a los pacientes que cursen o bien que estén en riesgo de cursarla.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), cada año se producen en el mundo más de 130.000 casos de cáncer de piel melanocíticos, y se estima que anualmente mueren 66.000 personas por melanomas malignos y otros tipos de cáncer de piel. Y en estos datos radica la importancia de hacer una investigación de este tema, tanto en las características clínicas de la enfermedad, así como en los avances que pueden ser utilizados para comprender sus estadios, variables y detección temprana.

Desconocer los factores de riesgos como el tipo de piel, exposición al sol, presencia de nevos atípicos, vestimenta utilizada representa un problema en aumento ya que ha logrado exponer la piel a un medio más hostil.

Revisar guías de atención, tanto nacionales como internacionales abre una gran cantidad de posibilidades para mejorar el conocimiento en cuanto a la detección, abordaje y

seguimiento general de la patología; Debido a la incidencia de cáncer de piel de tipo melanoma en Costa Rica se decide hacer una revisión bibliográfica con la finalidad de dar a conocer un abordaje integral de la patología. Así como para extender los conocimientos ya adquiridos en la carrera de medicina y la retroalimentación que se pueda adquirir, será fundamental al objeto de estudio.

Por todo lo antes mencionado es relevante el estudio de esta patología por el gran impacto que tiene en cuanto a morbilidad y mortalidad y el problema de salud pública que representa ya que un diagnóstico tardío conlleva a un retraso en el inicio del tratamiento y por lo tanto reduciría la probabilidad de supervivencia del paciente.

## **1.5 ANTECEDENTES**

### **1.5.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

Muchos países han mostrado gran interés en la recopilación de datos sobre la incidencia del cáncer, así como el tipo, para lograr mayor vigilancia, prevención y control de estas enfermedades crónicas no transmisibles.

Alemania en 1900 fue uno de los primeros países europeos que iniciaron esta modalidad.

Con ese mismo enfoque se volvió a realizar entre 1902 y 1908 en varios países europeos, entre ellos España. El primer registro de cáncer europeo que ha mantenido su continuidad hasta el momento actual se creó en 1942 en Dinamarca, con cobertura nacional. En América, los dos primeros registros se establecieron en Saskatchewan (Canadá) en 1932 y Connecticut (EE. UU.) en 1935<sup>1</sup>.

Estudios realizados acerca de la epidemiología relacionados con el melanoma resaltan antecedentes de importancia, de acuerdo con la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>2</sup> revela que el melanoma ocupa el quinto puesto de incidencia de cáncer en los hombres y el sexto en las mujeres de Estados Unidos. Así como la tasa de incidencia ajustada por edad a la población mundial estándar de Estados Unidos fue de 13,3 casos por 100.000 en hombres y 9 casos por 100.000 en mujeres. Mientras que en Australia y Nueva Zelanda estas tasas están superando los 30 casos por 100.000, tanto en hombres como en mujeres.

### **1.5.2 ANTECEDENTES HISTORICOS**

El melanoma en los siglos XVIII y XIX

El primer registro de melanoma del cual se tiene conocimiento documentado fue descrito en el año 1787 operado por John Hunter en ese mismo año, la cual hoy se encuentra en el Hunterian Museum. “El patólogo Bodenham en 1968(3) extrajo la pieza y realizó el estudio histológico, pudiendo determinar que la lesión que Hunter catalogó como “tumor fungoide” era un melanoma maligno”<sup>3</sup>.

Es a mediados del siglo XIX que aparecen otras publicaciones en referencia al melanoma. Pemberton se refiere a la melanosis en “Observation on the History Pathology and Treatment of Cancerous Diseases”, publicada en Londres por la editorial Churchill en 1858, que al parecer reúne los primeros 60 casos, 33 de los cuales fueron seguidos de autopsia [citado por Dankler K and Jonson J. A Lost piece of melanoma history. Plastic and Reconstructive Surgery 1999<sup>3</sup>].

## LAS CUATRO ÚLTIMAS DÉCADAS DEL SIGLO XX

En esta época despertó el interés de muchos científicos y decidieron darle mayor estudio ya que representaba un aumento importante en la incidencia y en la mortalidad de los casos de melanoma maligno. Fue acá en donde se empezaron a realizar estudios en cuanto a la acción de la quimioterapia e inmunoterapia. “Fue a partir de ese momento que se inició la técnica de la perfusión con Alkeran en los melanomas de los miembros, técnica compleja, pero que fue posible ponerla en marcha en el Hospital de Clínicas ya que este nosocomio estaba equipado con bombas de circulación extracorpórea”<sup>3</sup>. El Doctor Stehlin del Anderson Hospital de Houston, Texas se considera uno de los pioneros en el tratamiento del melanoma maligno mediante la quimioterapia por medio de la perfusión.

### 1.5.3 ANTECEDENTES NACIONALES

El registro de tumores de Costa Rica fue creado en 1976, en donde se declaró que de forma obligatoria había que notificar ante cualquier tipo de cáncer que se presentase.

Según la revista CIEN SALUD (2018)<sup>1</sup> se inició bajo el financiamiento de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y en 1980 encuentra cobertura nacional debido ya que el Ministerio de Salud de Costa Rica al posicionarlo como un departamento dentro de la estructura de la entidad. “La primera vez que se utiliza información del Registro Nacional de Tumores de Costa Rica es en 1987, cuando se publica por la IARC “Incidencia de Cáncer en 5 Continentes” donde se incluyen los casos registrados entre 1980 y 1982, convirtiéndose en uno de los primeros registros de Cáncer de América Latina con reconocimiento internacional”<sup>1</sup>.

El inicio de los registros se implementó bajo el método de tarjetas de seguimiento las cuales se mantuvieron en vigencia desde la creación que fue en 1977 hasta en el año 1994 en

donde pasó a ser un método basado en sistema operativos. En el año 2014 se desarrolla el SIRNAT (sistema integrado de registro nacional de tumores) basado en tecnología web diseñado dentro del SINAVISA (Sistema de información Nacional de Vigilancia de la Salud) el cual se encuentra vigente actualmente.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

## **2.1 Generalidades de la piel**

Para poder hablar de melanoma propiamente dicho primero se hará una revisión en cuanto a las generalidades que puedan ayudar a comprender de forma oportuna el tema de investigación.

Rudolph Virchow anteriormente describió la piel como una cubierta protectora, posteriormente fue considerada como una barrera necesaria con relevancia mínima en la pérdida de líquidos y la lesión mecánica. Sin embargo, se sabe que hoy se define como “un órgano sorprendentemente complicado, el mayor del cuerpo en el que interacciones celulares y moleculares muy bien reguladas gobiernan procesos esenciales “<sup>4</sup>.

La piel está conformada por tres capas: epidermis, la más superficial, dermis y la hipodermis que es la más profunda, a su vez estas capas están conformada por capas y células las cuales se van a detallar a continuación.

La epidermis es un estrato celular compacto que aproximadamente mide 120-200 micras, la cual está conformada por cinco capas, la capa cornea, estrato lúcido y capa granulosa que conforman la epidermis metabólicamente muerta, la capa espinosa y la capa basal quienes conforman la epidermis metabólicamente viva <sup>5</sup>.

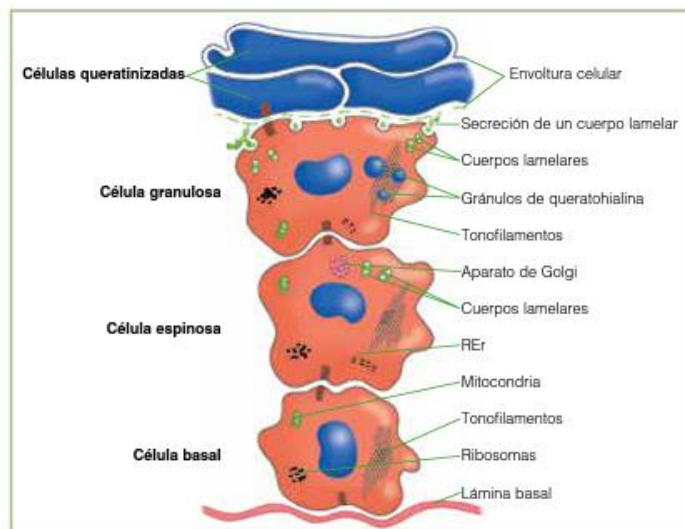


Imagen 1 Capas de la epidermis, recuperada del manual de dermatología volumen 1<sup>5</sup>.

En la epidermis ocurre el proceso llamado epidermopoyesis que se refiere al tiempo de regeneración celular, es decir, “el intervalo en que dos mitosis sucesivas de las células germinativas epidermicas”<sup>5</sup>.

La capa basal presenta factores que estimulan o por el contrario inhiben la producción de células, Según Buendía A<sup>5</sup>, entre los factores que estimulan la producción celular se encuentra la Familia del factor de crecimiento epidérmico, quien incrementa la epidermopoyesis uniéndose a receptores de superficie celular (EGFr), el factor de crecimiento de queratinocitos, las prostaglandinas especialmente las PGF2 y PGE2 que se involucran en la proliferación celular in vitro.

Este proceso confiere factores que lo estimulan o más bien lo inhiben, entre los elementos que lo estimulan se encuentra el factor de crecimiento epidérmico, es un polipéptido que estimula la proliferación y diferenciación celular en un gran rango de tejidos, incrementa la epidermopoyesis enlazándose a receptores específicos de la superficie celular detectados en la capa basal<sup>5</sup>.

El factor de crecimiento de queratinocitos y las prostaglandinas son factores estimulantes, estos últimos mencionados especialmente la prostaglandina PGE2, elevan el AMP cíclico celular lo que conlleva a que estas prostaglandinas se encuentren elevadas en la epidermis perióstica, los leucotrienos, los productos de la lipooxigenasa del ácido

araquidónico inducen la proliferación celular epidérmica in vitro, reforzando a epidermopoyesis<sup>5</sup>.

Las poliaminas se encargan de aumentar hiperepidermopoyesis, incrementar la neovascularización y la síntesis de proteínas en los mecanismos de cicatrización de heridas, Entre los factores inhibitorios se puede mencionar:

- Factor transformador de crecimiento beta: Los factores más importantes que inhiben el crecimiento.
- Interferón alfa e interferón gamma: Actuando sobre los queratinocitos de forma citostáticos.
- Factor de necrosis tumoral alfa: Tiene un efecto citostático sobre los queratinocitos mientras aumenta la proliferación de fibroblastos y síntesis de citocinas.
- Hormonas esteroideas: Propias o bien del exterior, controlan parcialmente el proceso de epidermopoyesis ya que los andrógenos estimulan la mitosis epidérmica y los glucocorticoides las inhiben.

Al hablar de los factores que inhiben este proceso se habla del factor transformador de crecimiento beta, quienes son sintetizados por los queratinocitos. El interferón alfa y gamma, factores de necrosis tumorales alfa y hormonas esteroideas quienes se ven involucradas en la inhibición de la mitosis de las células epidérmicas<sup>5</sup>.

La capa de la dermis es aquella que tiene funciones de sostén, aporta nutrientes, así como estructuras vasculonerviosas, se divide en dos capas; Dermis papilar, compuesta por papilas dérmicas y contiene células importantes como fibrocitos, histiocitos y mastocitos, la dermis reticular en comparación a la papilar es mucho más gruesa, con bandas colágenos más gruesas y abundantes. En síntesis, se puede definir que las funciones de la dermis corresponden a la función protectora, de soporte y de almacenamiento<sup>5</sup>.

Finalmente, la capa más profunda, la hipodermis que también es conocida como tejido celular subcutáneo o panículo adiposo, por donde discurren arterias, venas, linfáticos y nervios. Las funciones de la hipodermis son:

- 1- mantener la temperatura orgánica actuando como aislante.

2. proteger frente a los traumatismos mecánicos.

3- servir de reserva y depósito de calorías, en forma de triglicéridos, y su liberación, en forma de ácidos grasos no esterificados, cuando sea necesario un aporte de energía. Las zonas que normalmente no se afectan cuando el individuo está hipo alimentado son las que cumplen misiones de protección como, por ejemplo, palmas y plantas<sup>5</sup>.

La piel está compuesta por células de gran importancia que se encuentran en las diferentes capas de la piel, en la epidermis se identifican cuatro células principales, es de interés mencionarlas y abordar la importancia para adentrarse al tema de investigación.

Queratinocitos: Es el tipo celular más predominante de la epidermis, originadas del estrato epidérmico basal. “se «pegan» entre sí normalmente mediante uniones celulares llamadas desmosomas y producen cantidades abundantes de la proteína queratina, que sirve para crear una barrera física fuerte y duradera. Además, los queratinocitos secretan moléculas solubles, como citocinas y defensinas, que aumentan y regulan las respuestas inmunitarias cutáneas”<sup>4</sup>. Los queratinocitos al abandonar el estrato basal producen queratinas y participan en la formación de la barrera contra el agua de la epidermis.

Melanocitos: Denominadas también células dendríticas debido a que emiten prolongaciones largas de los queratinocitos del estrato espinoso. Estos son los responsables principalmente de la producción de melanina que estas a su vez se encargan de proteger la piel contra la radiación ultravioleta, la cual es potencialmente lesiva de la luz del sol<sup>4</sup>.

Células de Langerhans: “Son células presentadoras de antígenos de aspecto dendrítico que están en la epidermis. Se originan en la médula ósea a partir de células progenitoras linfoides comunes, migran a través del torrente sanguíneo y por último se introducen en la epidermis, en donde se diferencian en células inmunocompetentes”<sup>6</sup>.

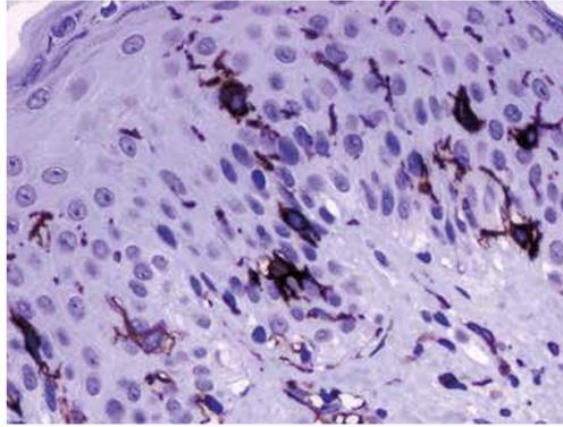
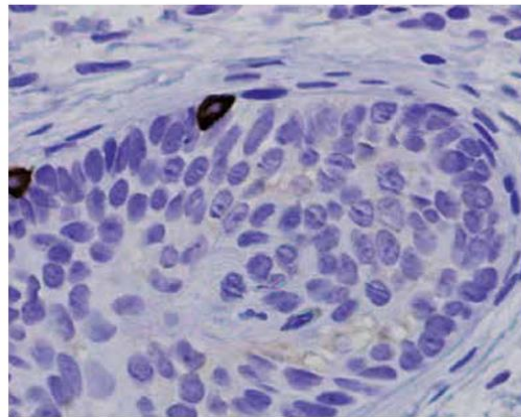


Imagen 2 Células de Langerhans inmunohistoquímica<sup>5</sup>.

Células de Merkel: Pertenecen también a las dendríticas, se encuentran unidas a los queratinocitos a través de los desmosomas. Intervienen en la percepción sensorial cutánea<sup>6</sup>.



*Imagen 3 Células de Merkel en la epidermis<sup>5</sup>.*

La celularidad que se puede encontrar en la capa de la dermis ya había sido previamente mencionada, se habló de los fibrocitos, histiocitos y mastocitos. Buendía A et al.,<sup>5</sup> define los fibrocitos de la siguiente forma:

Los fibrocitos son las células específicas de la dermis, puesto que se encargan de producir los elementos del tejido conectivo dérmico, fibras y sustancia fundamental, o sus precursores, ya que son el origen del tropocolágeno y de la tropo-elastina. Además, son las células más numerosas del tejido conectivo laxo. Su aspecto es fusiforme o estrellado, con núcleo grande y citoplasma amplio donde se observan un

retículo endoplásmico y un aparato de Golgi bien definidos junto con prominentes ribosomas.

Los histiocitos son células muy parecidas a los fibrocitos ya que presentan un núcleo grande basófilo y citoplasma claro, encargadas del sistema mononuclear fagocítico. A diferencia de los mastocitos que son células de gran volumen con variedad de formas (ovaladas, fusiformes o estrelladas), se originan de la célula hematopoyética de la médula ósea. “La activación de estas células induce la liberación de mediadores inflamatorios preformados, localizados en unos gránulos especializados, y la síntesis de novo y secreción de citocinas, quimiocinas y eicosanoides, que intervienen en los procesos de inflamación tanto aguda como crónica”<sup>6</sup>.

La vasculatura de la piel se compone básicamente de dos plexos sanguíneos, uno de ellos que se encuentra ubicado entre hipodermis y dermis llamado plexo vascular profundo, este plexo da origen a los vasos rectos para conformar así el segundo plexo, llamado sub papilar o plexo vascular superficial. Las vénulas acompañan a las arterias y finalmente drenan en el plexo venoso profundo inclusive hay una red anastomótica de tipo arterial y venoso situado en las capas superficiales de la dermis que se encargan de la regulación del flujo sanguíneo<sup>7</sup>.

La inervación cutánea está relacionada por fibras nerviosas que penetran a través del tejido subcutáneo y que finalmente se dividen en fibras mielinizadas que discurren en sentido horizontal. Los corpúsculos que se encuentran en piel, algunos de ellos mecanorreceptores, termorreceptores o nociceptores, como los corpúsculos de Pacini, Meissner Ruffini y Krause, pertenecen a los receptores corpusculares encapsulados, localizados en la dermis o hipodermis<sup>7</sup>.

Corpúsculos de Pacini: Se localizan en dermis profunda, es un mecanorreceptor que reacciona a cambios mecánicos rápidos<sup>7</sup>.

Corpúsculos de Meissner: Localizados en dermis papilar palmo plantares y son los encargados de la sensibilidad táctil fina<sup>7</sup>.

Corpúsculos de Ruffini: Relacionado de forma directa con las fibras de colágeno y se localiza en dermis y en articulaciones<sup>7</sup>.

Corpúsculos de Krause: Son corpúsculos encargados de registrar la sensación de frío, su sensibilidad varía según la región anatómica de la piel, localizados en la profundidad de la epidermis<sup>7</sup>.

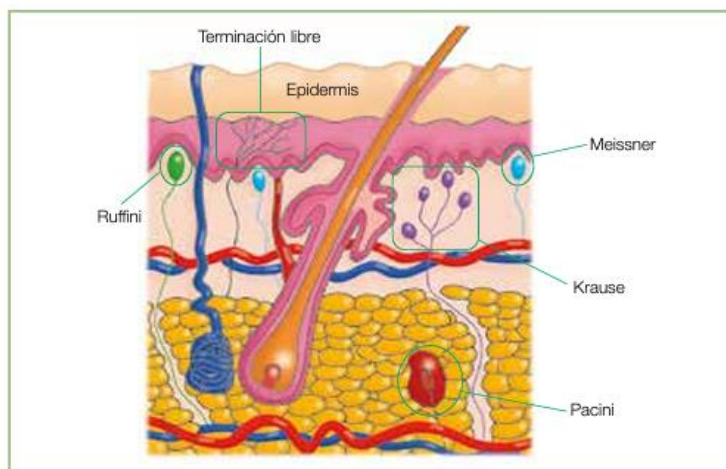


Imagen 4 Corpúsculos cutáneos, terminaciones nerviosas en la piel<sup>5</sup>.

Cuando se habla de terminaciones nerviosas libres que son más abundantes en la piel. Se encuentra los receptores no corpusculares, son de dos tipos y cuentan con gran importancia.

Los receptores no mielinizados corresponden al primer tipo de receptores no corpusculares, localizados por debajo de la epidermis, siempre están cubiertos por una lámina basal y por células de Schwann. Los mielinizados son el segundo grupo que contribuyen de forma puntual en la sensación táctil<sup>7</sup>. Sin dejar de lado la inervación autónoma conformada por los componentes simpático que libera norepinefrina, controla el tono vascular, piloerección y actividad sudorípara activados en los lapsos de estrés. La inervación parasimpática libera acetilcolina por lo que está relacionado con la vasodilatación, involucrados en la regulación de la PA (presión arterial) y RT (regulación térmica)<sup>7</sup>.

La piel es un órgano que cumple muchas tareas, se puede mencionar dentro de ellas la función protectora, productora de vitamina D y la excretora<sup>5</sup>.

- Protección: Confiere protección a los órganos internos de traumatismos ya sean de tipo mecánico, físicos y/o químicos, los estratos dérmicos e hipodérmicos son los encargados de conferir la protección mecánica al funcionar de modo de cojín, el

engrosamiento epitelial da como resultado la protección física como por ejemplo la radiación ultravioleta<sup>5</sup>.

- Termorregulación: La piel se encuentra conformada por plexos vasculares cutáneos que interfieren en el proceso de vasodilatación y vasoconstricción, estos se reducen o se aumentan dependiendo de la necesidad corporal para regular la temperatura corporal. La secreción sudoral ecrina refresca la superficie corporal cutánea en los casos de calor externo incontrolable<sup>5</sup>.
- Sensación: Elementos como el tacto, vibración, temperatura, dolor y prurito son recibidos por los sensoriales libres o bien los corpúsculos sensoriales que los transmiten al cerebro por los cordones medulares dorsales<sup>5</sup>.
- Secreción: Las glándulas pueden dividirse en ecrinas, apocrinas y holocrinas. En las ecrinas como las glándulas sudoríparas, las apocrinas como las glándulas mamarias, las glándulas sebáceas y el propio epitelio epidérmico conforman las de tipo holocrinas<sup>5</sup>.
- Inmunológica: Los queratinocitos intervienen en el sistema inmune cutáneo o SALT (Tejido linfoide asociado a piel) con la interacción de las células de Langerhans, linfocitos T y formación de citocinas.

Los histiocitos dérmicos intervienen a la defensiva cutánea. Se encuentran dos tipos de grupo celular principales las catelicidinas y las defensinas a y b, que son péptidos que funcionan como antibióticos naturales acumulándose alrededor de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecrinas en donde la función de barrera esta muy limitada o ausente. En caso que haya una herida los queratinocitos aumentan la proliferación, reclutando neutrófilos como parte de la respuesta inflamatoria aguda<sup>5</sup>.

- Producción de vitamina D: Se realiza la transformación completa del 7-dehidrocolesterol en calcitrol, este se encarga de regular el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos.
- Excreción: En determinadas situaciones patológicas se produce gran cantidad de capa córnea, en donde se puede perder elementos importantes para la piel de manera especial el azufre y proteínas<sup>5</sup>.

Los anexos cutáneos son estructuras de suma importancia, como los folículos pilosebáceos, glándula ecrinas y apocrinas, se consideran en este segmento las uñas como anexos especializados.

La importancia de estas estructuras radica en que atraviesan prácticamente todo el espesor de la piel, eliminando el producto de la actividad celular hacia el exterior, a través de la epidermis.

- Folículo pilosebáceo: Cada folículo piloso posee una glándula sebácea situada en el tercio superior y a su conjunto se le conoce como unidad pilosebácea, el folículo piloso esta conformado por tres estructuras, el infundíbulo, el istmo y el bulbo piloso que es la porción inferior del folículo piloso, en su parte más profunda se encuentra la papila, inmediatamente por debajo del orificio del drenaje de la glándula sebácea se inserta el musculo erector del pelo. El folículo piloso esta conformado por dos estructuras celulares, la vaina externa donde sus células se continúan hacia la apertura del folículo piloso y se confunden con la epidermis. La vaina interna que se compone a su vez de por las capas de Henle, Huxley y cutícula, donde estas contribuyen con la formación de pelo. Una vez formado el pelo, consta de tres capas, medula, corteza y cutícula<sup>7</sup>.

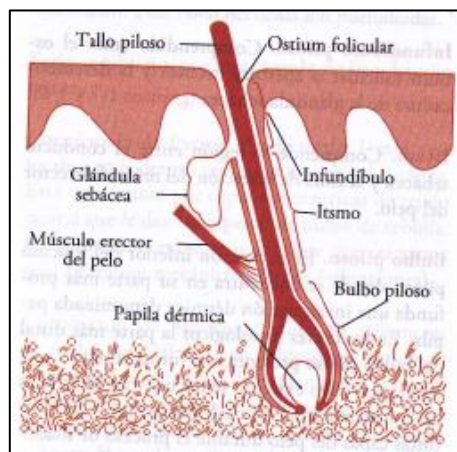


Imagen 5 Unidad Pilosebácea<sup>7</sup>.

- Las uñas son placas córneas, translúcidas que se localizan en la parte dorsal de las falanges, auxiliares de la manipulación de objetos, así como función de protección, en la matriz ungueal las células epiteliales se multiplican y se llenan de queratinocitos. La placa ungueal formada por laminas de queratina que se encuentran fuertemente unidas que se componen de varias capas celulares que sufren un proceso de crecimiento semejante al de la capa cornea<sup>7</sup>.

### 2.1.1 Lesiones elementales cutáneas

Existen lesiones cutáneas que pueden ser secundarias a trastornos de la regulación inmunitaria, que pueden llegar a ser nocivos para la salud, entre ellos la exposición prolongada a la luz solar que puede conducir a una alteración de la homeostasis que existen entre las células cutáneas anteriormente descritas. Esta radiación puede favorecer a la aparición de neoplasias que pueden ser de origen maligno o premalignas. Para el desarrollo de la revisión bibliográfica es importante conocer las principales lesiones cutáneas tanto macroscópicas como microscópicas. Aprender a identificarlas y realizar una correcta anamnesis es de suma importancia para la orientación diagnóstica ya que pueden estar asociadas a patologías.

Es imprescindible describir las lesiones que presente el paciente, la anamnesis debe ir orientada hacia la localización de la lesión, numero de lesiones, como se encuentra distribuido, agrupamiento, el tipo de lesión elemental, forma, color tamaño, bordes, superficie, contorno, consistencia y si la base se encuentra infiltrada o no. Las siguientes tablas tiene como fin mencionar y especificar el tipo de lesión cutáneas.

Tabla 1 Lesiones Macroscópicas

Tabla 1. Lesiones macroscópicas	
Mácula	Lesión circunscrita, se observa, pero no se palpa, representa alteración en la pigmentación o la

	vascularización de la piel. 5 mm de diámetro o menos.
Pápula	Lesión elevada, en forma de cúpula de tamaño inferior a 1 cm de diámetro,
Placa	Lesión moderadamente elevada, con parte superior plana, más de 1 cm de diámetro
Nódulo	Lesión de más de 1 cm de diámetro, volumen principal suele localizarse en la dermis, levanta por completo la piel sin distorsiona las estructuras adyacentes.
Tumor	Semejante al nódulo, pero su tamaño es mayor, esta lesión levanta o distorsiona marcadamente las estructuras adyacentes
Roncha	Lesión elevada y eritematosa, que presenta palidez en su porción central
Vesícula	Lesión elevada menor a 1 cm de diámetro, contiene fluido claro en su interior.
Pústula	A diferencia de las vesículas y ampollas, estas contienen células inflamatorias y detritus celulares.
Flictena	Lesión elevada, de contenido líquido y claro mayor a 5 cm de diámetro.
Escamas	Corresponde a las células epiteliales descamadas y anormalmente acumuladas.
Habón	Lesión elevada y transitoria
Fisura	Grieta estrecha de la piel, generada usualmente por resequedad cutánea.
Costra	Presente en numerosas dermatosis, como resultado de la desecación de los exudados y trasudados cutáneos.
Excoriación	Perdida de la continuidad de la superficie de la piel autoinfligida, se origina al arrancar pequeños

	fragmentos superficiales de la epidermis durante el rascado.
--	--

Elaboración propia. Información recuperada del libro Fundamentos de Medicina Dermatología 8ava edición<sup>7</sup>.

Es importante recalcar que toda lesión cutánea requiere de un análisis que concuerde con la característica, ciertas lesiones se presentan en patrones característicos lo cual conlleva de forma significativa en la evaluación diagnóstica, entre los patrones que se pueden observar se encuentran los siguientes<sup>7</sup>:

- Patrón anular: Lesiones en forma de anillo, muy sugestiva de eritema multiforme.
- Patrón lineal: Trayecto en forma línea.
- Patrón reticular: Lesiones con aspecto de red, asociadas frecuentemente a lesiones cutáneas de origen vascular.
- Patrón zosteriforme: Ocupan áreas que corresponden a bandas y que pueden coincidir con dermatomas.
- Patrón herpetiforme: Aquellas lesiones que se conforman en agrupaciones o en conjunto como en el herpes simple, con varias vesículas agrupadas en un área pequeña.
- Patrón moniliforme: Elementos distribuidos como cuencas de rosario.
- Patrón arciforme: Lesiones en forma de arco o de media luna.
- Patrón numular: Lesiones redondas como monedas.
- Patrón en mosaico: Se agrupan unas a otras simulando a mosaicos de piso.

El diagnóstico topográfico es de suma importancia conocerlo ya que numerosas dermatosis presentan un patrón característico según su localización, se dividen estas zonas de la siguiente forma<sup>7</sup>:

- Dermatitis de la cara y del cuero cabelludo
- Dermatitis del tronco

- Dermatitis de las extremidades
- Dermatitis de los genitales y periné
- Dermatitis palmo- plantares

En la siguiente imagen se recopilan las principales patologías de acuerdo a su área topográfica:

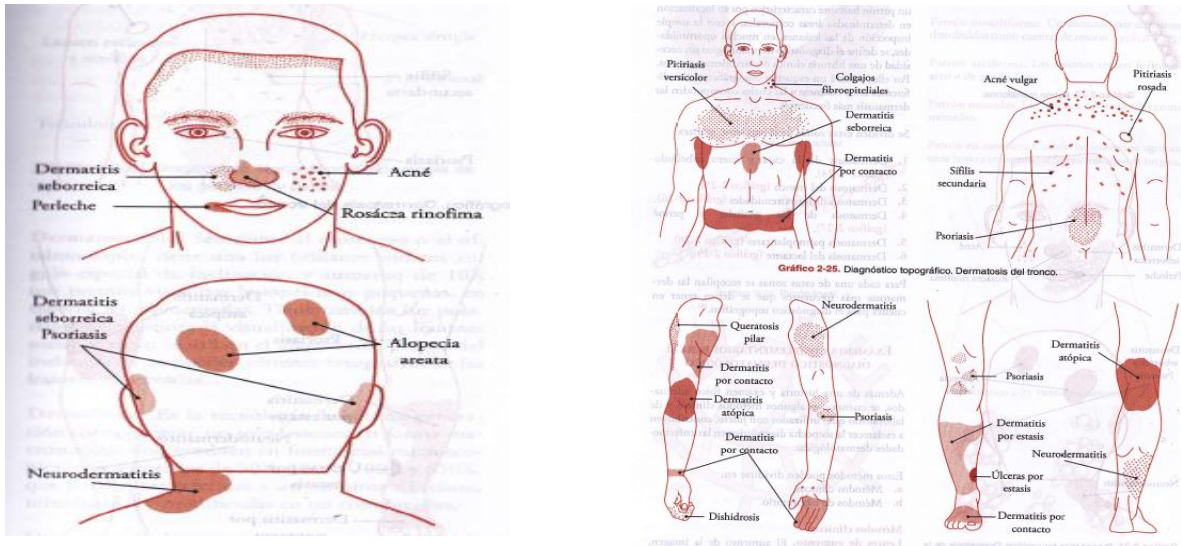


Imagen 6 Topografía diagnóstica cara, cuello, tronco y extremidades<sup>7</sup>.

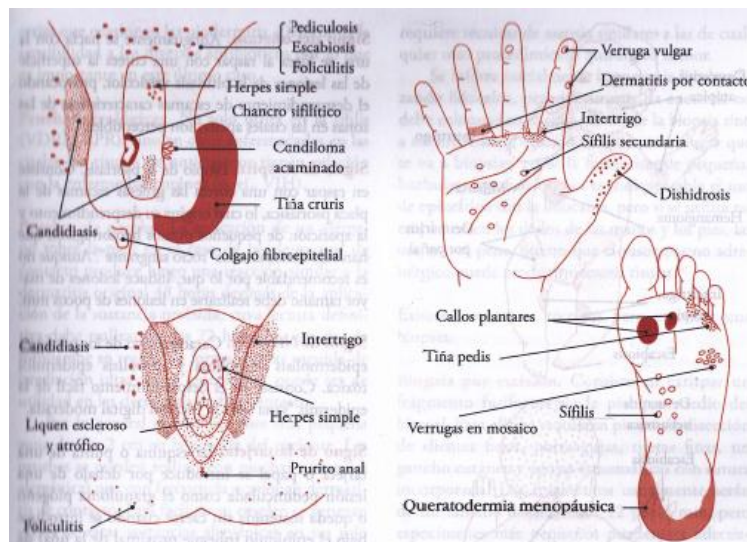


Imagen 7 Topografía diagnóstica pelvis, periné y zona palmo-plantar<sup>7</sup>.

Tabla 2 Lesiones Microscópicas

Tabla 2. Lesiones microscópicas	
Acantosis	Hiperplasia epidérmica difusa
Disqueratosis	Queratinización anómala y prematura dentro de las células por debajo del estrato granuloso.
Erosión	Falta de continuidad de la piel que muestra pérdida incompleta de la epidermis.
Espongiosis	Edema intercelular de la epidermis
Hipergranulosis	Hiperplasia del estrato granuloso
Hiperqueratosis	Engrosamiento del estrato corneo asociado a anomalía cualitativa de la queratina
Tumefacción hidrópica	Edema intercelular de los queratinocitos, que se observa a menudo en infecciones víricas.
Úlcera	Falta de continuidad de la piel marcada por una pérdida completa de la epidermis que revela dermis o hipodermis.
Vacuolización	Formación de vacuolas dentro de las células o junto a ellas, se refiere, a menudo, a la zona de la membrana basa.

Elaboración propia. Información recuperada de Robbins y Cotran 10ma edición<sup>4</sup>.

En las enfermedades de la piel existen técnicas complementarias para el diagnóstico, una vez se haya realizado las indicaciones previamente mencionadas al momento de realizar la anamnesis, es prudente realizar exámenes adicionales a consideración del médico tratante. A continuación, se van a comentar las principales técnicas diagnósticas, así como sus indicaciones.

Diascopia: Indicada para diferenciar entre una lesión purpúrica a una lesión vascular activa, al momento de la compresión firme con un portaobjeto o bien sea con el dedo provocara un blanqueamiento al tratarse de una lesión vascular<sup>8</sup>. Las lesiones inflamatorias

y vasculares palidecen, las de tipo hemorrágicas, no. Pueden llegar a diferenciar también lesiones sarcoides cuando adquieren un color en jalea de manzana al realizar la prueba.

Raspado metódico: Utilizado en las lesiones eritemoescamosas, al curetear en un método lento y suave desprendiéndose, así capas distintas que facilitan el diagnóstico diferencial. Estos generalmente permiten diferenciar de las infecciones fúngicas y la escabiosis<sup>8</sup>.

Fricción de la piel: Permite evaluar el dermatografismo (formación de roncha) o el signo de Nikolski que se refiere al despegamiento ampollar<sup>8</sup>.

Punción y pruebas de sensibilidad: Las punciones se realizan con aguja estéril y es útil para diferenciar lesiones sólidas de otras de tipo ampollosas, las pruebas de sensibilidad utilizadas para la valoración de la lepra<sup>8</sup>.

Posterior a las técnicas complementarias mencionadas y la anamnesis, la patología aun no es clara u obvia, se puede recurrir a exámenes complementarios, las cuales pueden llevar a la confirmación diagnóstica. La literatura actual se enfoca en ciertos estudios como el citodiagnóstico de Tzanck, biopsias cutáneas para expandir el estudio histopatológico, dermatoscopia, exámenes de luz de Wood y estudios de parches cutáneos. Asociados a los exámenes de laboratorio como parcial de orina, cuadro hemático, pruebas hormonales de tiroides, hormonas femeninas y masculinas. Los estudios de imágenes pueden ser útiles como, por ejemplo, la ecografía, radiografías y Doppler arteriovenosos.

#### Citodiagnóstico de Tzanck:

La prueba de Tzanck puede utilizarse para el diagnóstico de enfermedades víricas, como herpes simple y herpes zóster, y se realiza cuando se observan vesículas activas intactas. Esta prueba no permite distinguir entre infecciones por herpes simple y herpes zóster. Una vesícula intacta es la lesión preferida para el examen. El techo de la vesícula se retira con una hoja afilada, y luego con una hoja de bisturí N°15, se raspa la base de la vesícula. El material de raspado se transfiere a un portaobjetos y se tiñe con tinciones de Wright o de Giemsa. La presencia de células gigantes multinucleadas es un signo de infección herpética<sup>9</sup>.

### Biopsias cutáneas:

Tanto para el estudio histopatológico como de inmunofluorescencia, hay de varios tipos en sacabocados, por rasurado, escisión en cuña. Las de mayor tamaño o profundas se pueden indicar la escisión de cuña de la piel con bisturí, en la biopsia por sacabocados consiste en el paso de un punzón lumbar dentro de la dermis y en las lesiones más superficiales el rasurado con un bisturí<sup>9</sup>.

### Examen con luz de Wood:

Una lámpara de Wood (luz negra) puede ayudar a los médicos a diagnosticar y definir la extensión de las lesiones (p. ej., los bordes de lesiones pigmentadas antes de la escisión). Esta permite distinguir entre la hipopigmentación y la despigmentación (la despigmentación del vitiligo muestra una fluorescencia de color blanco-marfil que no tienen las lesiones hipopigmentadas). El eritema se manifiesta con una fluorescencia naranja-roja brillante característica. La tiña del cuero cabelludo causada por el *Microsporum canis* y el *M. audouinii* fluorescen con una luz verde brillante. (NOTA: en los Estados Unidos, la mayoría de las tiñas del cuero cabelludo son causadas por especies de *Trichophyton*, que no emiten fluorescencia.). La pista más temprana de una infección por *Pseudomonas* (p. ej., en una quemadura) puede ser la presencia de una fluorescencia verde<sup>9</sup>.

Dermatoscopia: Utilizada para visualizar nevos y otros tipos de lesiones pigmentadas<sup>8</sup>.

La siguiente revisión bibliográfica se centra en la integración de información referente al melanoma maligno, sin embargo, es importante exponer aquellas enfermedades que tienen al igual que el melanoma maligno alta incidencia. El carcinoma basocelular y espinocelular son patologías malignas no melanoma frecuentes dado a eso, se hará una descripción en este apartado.

## 2.2 Carcinoma Basocelular

El carcinoma basocelular es el más común de todos los carcinomas de piel no melanoma; su morfología es similar al estrato basal de la epidermis y produce invasión local con destrucción y daño tisular. Es de crecimiento lento y tiene poco riesgo de producir metástasis. En la gran mayoría de los casos, el carcinoma basocelular aparece de nuevo, es decir, no se origina sobre otras lesiones precursoras<sup>10</sup>.

Su incidencia varía en los diferentes lugares del mundo de acuerdo con los factores que influyen en su aparición, como la cercanía con la línea ecuatorial (a mayor cercanía, mayor riesgo)<sup>10</sup>.

Al hablar de la patogenia del carcinoma basocelular (CBC) es correcto afirmar que su origen se da en la célula madre de la epidermis más específicamente en la capa basal. La radiación ultravioleta (UV) genera una acción inmunosupresora en la piel comprometiendo las células dendríticas. Los rayos UV tipo B inician foto productos mutagénicos conjuntamente a los rayos UV tipo A que actúan de forma indirecta formando citotoxicidad y liberación de radicales libres; Así como se han observado otras mutaciones de genes como el PTCH1 y SMO produciendo regulación positiva en la vía de señalización Hedgehog las cuales en muchos casos son implementados por los rayos ultravioleta<sup>11</sup>.

La vía de señalización de Hedgehog (HH), se da por una mutación del gen *ptch* (*patched*) en el brazo largo del cromosoma 9 muy comúnmente observable en el síndrome de Gorlin en los que es normal encontrar carcinoma basocelular desde corta edad, esta vía permitió identificar la importancia de esta vía en la carcinogénesis humana, ya que involucra al carcinoma basocelular y a otros tumores del tubo neural como el meduloblastoma<sup>10</sup>.

El gen *ptch* se ha implicado en el desarrollo de diferentes estructuras, como el tubo neural, el esqueleto, las extremidades, las estructuras cráneo-faciales, la piel y los folículos pilosos en la embriogénesis. La activación de la vía del HH favorece la proliferación celular y, si las vías normales de control están alteradas, puede inducir la formación de tumores. El *ptch* puede influir de modo directo sobre la progresión del ciclo celular; se ha observado que el factor HH antagoniza la función del inhibidor

p21 que está encargado de restringir la progresión del ciclo celular, mientras que el ptch restringe la progresión del ciclo celular en la fase G2<sup>10</sup>.

Lo anterior dando a entender que ante una inactivación del gen ptch podría producir una progresión aberrante del ciclo celular, una vez limitada la señalización de la vía HH, llevando a la formación de tumores, por lo que se considera un gen supresor tumoral.

El Gen P53 codifica la proteína conocida como el guardián del genoma, cuando se activa este gen conlleva a dos caminos diferentes a las células, la inactivación temporal de la célula y la activación de una muerte celular dada por apoptosis. Este gen induce ciertas proteínas, como la GADD45 (Growth Arrest and DNA-Damage Inducible Gene Number 45) que detiene el crecimiento y el daño del ADN y facilita la producción de MDM2 para favorecer su destrucción<sup>10</sup>.

La alteración de este gen se ha encontrado en 44 a 100 % de los carcinomas basocelulares, de lo anterior se puede entender que la inactivación del gen p53 tiene un papel importante en el desarrollo de melanoma de tipo basocelular. Se encuentran mutaciones en el p53 en, aproximadamente, 50 % de los carcinomas basocelulares y 90 % de los espinocelulares<sup>10</sup>.

Se puede hablar de los factores de riesgo, en los que cabe resaltar los rayos ultravioletas, la exposición prolongada puede resultar perjudicial sobre todo aquellos fenotipos claros tipo Fitzpatrick, antecedentes personales o bien hereditarios de primer y segundo grado familiar. Cabe resaltar que ya sea una exposición crónica al sol, así como exposiciones intermitentes significan riesgo de adquirir una neoplasia cutánea basocelular principalmente en las zonas que más se dejan expuesta como son cabeza, cara y cuello<sup>11</sup>.

La clasificación de Fitzpatrick corresponde a una escala que permite conocer la sensibilidad de la piel frente a la luz ultravioleta, buscando una aproximada de la tolerancia cutánea hacia la luz ultravioleta, la cual se compone de una clasificación del I al VI referenciado de la siguiente manera:

Tabla 3 Clasificación de Fitzpatrick

Tabla 3. Clasificación de Fitzpatrick
Tipo I: Piel blanca que se quema con facilidad y no se broncea
Tipo II: Piel blanca que se quema con facilidad y se broncea mínimamente
Tipo III: Piel ligeramente morena que se quema con moderación y bronceo gradual
Tipo IV: Piel morena que se quema mínimamente y se broncea bien
Tipo V: Piel muy morena que difícilmente se quema y se broncea intensamente
Tipo VI: Piel negra que no se quema y de profunda pigmentación

Elaboración propia. Información recuperada de artículo biología e inmunopatogénesis del carcinoma espinocelular y basocelular<sup>10</sup>.

Lo anterior explica que según Fitzpatrick cuanto menor fenotipo de piel existe mayor riesgo de padecer carcinoma basocelular. Al exponer la definición de la BBC, los factores de riesgo, así como su patogenia, se va a complementar con información acerca de variantes, características clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento, está claro que la exposición a los rayos ultravioleta se considera uno de los principales factores de riesgo pero que a su vez es un factor prevenible y modificable.

La clasificación de los tipos de carcinoma basocelular puede variar según el autor, sin embargo, para Álvarez Castillo A et al.,<sup>11</sup> se clasifican o se dividen en cuatro tipos; Nodular que a su vez se subdivide en pigmentado y ulcerado, mortiforme, superficial y fibroepitelioma. Según los autores más del 80% se encuentran en cabeza y cuello y 15% en tronco, siendo nariz y surcos naso-genianos las zonas de mayor afección.

### 2.2.1 Variantes de Carcinoma basocelular

#### 1. Nodular:

De todos los tipos de carcinoma basocelular este representa el más frecuente, es característico por presentar una pápula o nódulo translucido que tiene aspecto perlado asemeja a color rojizo que presenta telangiectasias en la superficie, con un centro que puede

estar levemente deprimido, generalmente asintomáticos, teniendo relación clínica que entre más crezca la lesión mayor posibilidad de ulceración representa. Cubriéndose de una costra serohemática que sangra con facilidad<sup>11</sup>.

Como se mencionó anteriormente esta variante contiene dos subtipos que se correlacionan según su forma, lesión elemental, color entre otros.

### 1.1 Nodular Pigmentado:

“Cuando estos tumores presentan colores que van del marrón al azul o negro se subclasifican como CBC Nodular Pigmentado (Fitzpatrick). La melanina es la causante del color que se visualiza. Son más frecuentes en personas de piel oscura, en asiáticos y latinoamericanos, y además constituyen el 6% de todos los CBC”<sup>11</sup>.

### 1.2 Nodular Ulcerado:

Este subtipo se refiere a aquella lesión en donde el nódulo puede resultar en una úlcera, generalmente presenta las mismas características a un nódulo, sin embargo, tiene aspecto de “bordes enrollados” en donde se puede formar una costra serohemática en su superficie<sup>11</sup>.

## 2. Superficial:

El segundo en frecuencia de los CBC representa alrededor del 9-11% en cuanto frecuencia, son descritos en la literatura como una placa de poco grosor, escamosa y eritematosa, en donde puede o no encontrarse telangiectasias y cuando son extendidos puede observarse una nodulación. Mas frecuente en jóvenes en edades promedios de 56-58 años, localizándose principalmente en troco y extremidades. Se debe estar alerta cuando un paciente que tenga un eccema que no responde al tratamiento ya que se puede estar ante este tipo de CBC<sup>11</sup>.

## 3. Morfeiforme (Esclerodermiforme o esclerosante)

Característicos por presentar una placa blanquecina marfil, indurada, con telangiectasias esclerótica y constituye aproximadamente a un dos por ciento de los casos CBC. Se debe sospechar ante la presencia de una cicatriz con las con las características

descritas sumado a una pigmentación tipo “pimienta”. Son considerados agresivos debido a que cuentan con un crecimiento acelerado y representa mayor riesgo de metástasis<sup>11</sup>.

#### 4. Fibroepitelial o Tumor de Pinkus

“Se caracteriza por ser una pápula o nódulo, color piel o rosa, con superficie verrugosa. Principalmente se presenta en las regiones lumbares, sacras, ingle y muslos. Se clasifica como carcinoma basocelular ya que expresa receptores de andrógenos”<sup>11</sup>.

Histológicamente, el CBC se caracteriza por presentar islotes o cordones de células basales con núcleos ovalados basófilos, las células localizadas en la periferia se describen en “empalizada” y están rodeadas de un estroma fibromucinoso. Estas células marcan positivo en la inmunohistoquímica para MNF116, citoqueratina 5/6 y citoqueratina 17, además, el anticuerpo monoclonal BerEP4 logra diferenciar éste del Carcinoma de Células Basales. El CBC también se divide según su evolución en dos categorías: los tipos Nodular y Superficial que representan los de crecimiento lento, contrariamente, los tipos: Morfeiforme, Infiltrante, Micronodular y Basoescamoso<sup>11</sup>.

Las técnicas diagnósticas permiten conocer cuánto ha avanzado la lesión, si hay invasión a otros tejidos, en síntesis, permiten observar las características clínicas. Se cuentan con procedimientos no invasivos que orientan el diagnóstico, sin embargo, la biopsia es la herramienta de oro para tener inequívocamente la patología final. Histológicamente es caracterizado por presentar islotes o cordones de células basales con núcleos ovalados, esas células localizadas en la periferia son conocidas en “empalizada” la cual es la característica clínica del CBC. Para ampliar, en cuanto a las pruebas de inmunohistoquímica son reactivas para MNF116, citoqueratina 5/6 así como citoqueratina 17<sup>12</sup>.

Según Amaya L et al.,<sup>12</sup> cualquiera de las técnicas de biopsia ya sea en punción o en sacabocados, son más recomendadas y superiores a la técnica en raspado ya que esta no permite evaluar las características tumorales, en el siguiente párrafo serán explicadas las distintas técnicas de ayuda diagnóstica y cuáles son los que destacan en la actualidad.

## 2.2.2 Técnicas diagnósticas en CBC

### 1- Dermatoscopia

Es una herramienta muy utilizada para hacer apoyo diagnóstico, representa un 95% a 97% de sensibilidad con una especificidad 87% al 96%. Este método va a detectar la limitación de los tumores, los vasos arboriformes, ulceraciones, telangiectasias cortas, nidos ovoides azules grisáceos, erosiones pequeñas y múltiples, así como estructuras concéntricas, representan las características morfológicas más comúnmente observadas<sup>12</sup>.

### 2- Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Se trata de una prueba imagenológica relativamente reciente, en donde se obtienen imágenes de alta calidad de los tejidos en cortes transversales. Además de observarse siluetas ovales oscuras rodeadas por un borde aún más oscuro. Alcanza hasta 1.5 mm por debajo de la superficie del tejido. Al ser tan exacta permite escanear de forma manual la totalidad de la periferia de tumor o bien medir puntos específicos. Permite visualizar el tamaño y el margen tumoral y sirve de guía para determinar el tamaño de escisión en cirugías<sup>12</sup>.

### 3- Microscopia con focal:

A diferencia de la técnica anterior, esta muestra imágenes de la piel desde un plano horizontal que abarca desde la superficie hasta la dermis superficial y permite así observar el tejido en su estado fisiológico así haya sido manipulado anteriormente. Los principales criterios diagnósticos que puede hacer pensar que se está ante un CBC son pleomorfismo epidérmico, nidos tumorales brillantes, aumento de la vasculatura dérmica y desorganización de la epidermis, hay presencia de islotes tumorales amorfos en el interior y en el estroma. Esta técnica cuenta con una profundidad de penetración de 300 micras<sup>12</sup>.

### 4- Biopsia

Se considera el examen de primera medida para garantizar un diagnóstico inequívoco, se puede realizar bajo diferentes técnicas, entre ellas la biopsia por punción, por raspado en sacabocados o bien escisional. Permite orientar el tratamiento según el subtipo histológico, esta técnica permite determinar el patrón de crecimiento del tumor, morfología, características morfea formas o infiltrativas que puedan estar localizadas<sup>12</sup>.

Otras pruebas que no son específicas del BBC, pero, que, sin embargo, son de ayuda son la Ultrasonografía permite observar el flujo sanguíneo, identificación de lesiones subclínicas, información de invasión a estructuras adyacentes y grosor del tumor, es posible delimitar y planificar los márgenes quirúrgicos en caso de ser necesario. La resonancia magnética en algunos casos es utilizada para determinar cambios en los tejidos blandos e invasión peri neural, así como delimitar el margen tumoral<sup>12</sup>.

El artículo de revisión realizado por Amaya L, et al.,<sup>12</sup> hace hincapié en la importancia del análisis de la expresión genética y la identificación de biomarcadores tumorales como herramientas que pueden ser de gran utilidad e implementados para diagnóstico, pronóstico, riesgo o posibilidad de metástasis, así como monitoreo terapéutico; A causa de la similitud morfológica con las células normales.

En cuanto al tratamiento del carcinoma basocelular, se debe tener en cuenta la clasificación de riesgo, en donde se considera el riesgo de recidiva (sea alto, mediano o bajo riesgo) localización, tamaño de la lesión y su variante histológica ya sea que se trate de nodular o superficial, micro nodular, trabecular o morfeiforme. Por tanto, en la siguiente tabla se expondrá la clasificación de acuerdo con los ítems anteriormente descritos.

Tabla 4 Clasificación de Riesgo en Carcinoma Basocelular

Tabla 4. Clasificación de riesgo en carcinoma basocelular				
Riesgo de recidiva	Localización	Tamaño (MM)	Histología	
Bajo	Zona H	<6	Nodular o superficial	
	Cabeza y cuello, zona no H	<10		
	Tronco y extremidades	<20		
Mediano	Zona H	≥6	Nodular o superficial	
		≥10		

	Cabeza y cuello, zona no H	$\geq 20$	
	Tronco y extremidades		
Alto	Zona H	$\geq 6$	Micro nodular, trabecular o morfeiforme
	Cabeza y cuello, zona no H	$\geq 10$	
	Tronco y extremidades	$\geq 20$	

Elaboración propia. Información recuperada de Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular<sup>13</sup>.

Según el estudio realizado por Acosta A, et al.,<sup>13</sup> dan recomendaciones en cuanto al tratamiento en relación sin severidad, cuando se trata de carcinoma basocelular de bajo riesgo recomiendan la electro desecación, criocirugía o cirugía por escisión como primera línea de tratamiento y la radioterapia como segunda línea, en cuanto a los CBC de mediano riesgo el legrado o criocirugía son los de primera elección y la cirugía convencional como segunda línea en cuanto a los pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo la cirugía micrográfica de Mohs en tratamiento quirúrgico de primera línea.

Antes de describir los procedimientos quirúrgicos utilizados contra el CBC, se hará una revisión en cuanto a las terapias medicas que se pueden realizar. Entre ellas se encuentran el uso de imiquimod tópico, el 5-fluorouracilo (5-FU), la terapia fotodinámica, interferón intralesional, radioterapia e inhibidores de la vía de Hedgehog.

### 2.2.3 Tratamiento médico del CBC

Imiquimod:

“El imiquimod al 5% es un agonista de los receptores similares a los Toll, que está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de CBC primarios superficiales de menos de 2 cm. Se cree que el imiquimod puede inducir interferón-alfa, factor de necrosis tumoral-alfa y otras citoquinas

para activar los linfocitos T Helper tipo 1 de la inmunidad que estimulen una respuesta antitumoral”<sup>14</sup>.

#### 5-Fluorouracilo tópico:

La FDA aprobó el uso de este medicamento cuando realizaron un ensayo en 113 pacientes con lesiones de CBC en donde obtuvieron una tasa de éxito del 93% “El 5-FU interfiere con la síntesis de ADN mediante el bloqueo de metilación del ácido desoxiurídico y la inhibición de la timidilato sintetasa y, posteriormente, la proliferación celular”<sup>14</sup>.

#### Terapia Fotodinámica:

La TFD es otra alternativa médica para el manejo del CBC. Consiste en la activación de un medicamento foto-sensibilizante, que puede ser el ácido aminolevulínico o el metilaminolevulinato (MAL), por luz visible para producir especies reactivas de oxígeno que destruyen las células tumorales a través de un producto intracelular que es la protoporfirina. En estudios que comparan la eficacia y el resultado estético de la TFD con MAL frente a la escisión quirúrgica convencional para CBC superficiales durante un período de un año, los porcentajes de curación se sitúan alrededor del 75%<sup>14</sup>.

Esta terapia puede ser considerada en las CBC de bajo riesgo, principalmente en aquellos que tengan características de ser pequeños, superficiales, en donde haya contraindicaciones médicas para realizar cirugía. Obtienen beneficios y resultados estéticos favorables.

#### Interferón intralesional:

“El interferón forma parte de las quimioterapias intralesionales actualmente empleadas en el manejo del CBC. Este medicamento estimula los macrófagos, las células NK y la citotoxicidad mediada por linfocitos generando una respuesta inmune antitumoral.”<sup>14</sup> Esta

técnica ofrece mayor ventaja en comparación a las terapias anteriormente descritas principalmente cuando se tratan de tumores que se encuentren en áreas dermatológicamente difíciles.

#### Radioterapia:

Esta técnica está indicada como segunda línea de tratamiento en los tumores de CBC de alto riesgo o en aquellos donde la cirugía se encuentre contraindicada. Sin embargo, esta técnica cuenta con varias desventajas entre ellas está la falta de verificación histológica, el resultado cosmético que tiende a empeorar con el tiempo cursando con telangiectasia, atrofia cutánea, pero la mayor desventaja se presenta al riesgo de producir nuevos CBC radio inducidos, “es una opción de tratamiento valiosa en pacientes con CBC de alto riesgo de recurrencia que no son candidatos para el tratamiento quirúrgico, mayores de 60 años (debido a las probables complicaciones a largo plazo), en tumores primarios o recurrentes o después de un tratamiento quirúrgico o como terapia adyuvante cuando se informa de invasión peri neural o compromiso de los bordes quirúrgicos”<sup>14</sup>.

#### Inhibidores de la vía de Hedgehog:

##### Vismodegib:

Medicamento utilizado para el tratamiento del CBC localmente avanzado o metastásico Varios estudios demuestran que en su mayoría los CBC contienen alteraciones en la señalización Hedgehog. Este fármaco se encuentra indicado en el tratamiento de adultos con CBC avanzado, en donde la radioterapia no haya alcanzado el efecto deseado o que se encuentre metástasis<sup>14</sup>.

##### Sonidegib:

Es un medicamento perteneciente a los inhibidores de la vía de Hedgehog, recientemente aprobado por la FDA en donde realizaron numerosos estudios con resultados favorecedores. “En función de estos resultados sonidegib fue aprobado con dosis de 200 mg una vez al día para los pacientes con CBC localmente avanzado que han tenido recidiva después de la cirugía o radioterapia, o que no son candidatos para estas terapias”<sup>14</sup>.

Una vez que se haya mencionado las terapias no quirúrgicas, es importante hacer referencia de las técnicas invasivas que pueden ser de uso para el manejo de la patología, por lo que a continuación se hará una revisión de los procedimientos quirúrgicos empleados, tales como cirugía escisional y la cirugía de Mohs.

En el siguiente párrafo se procede a concretar la modalidad terapéutica asociado al subtipo de CBC tratado según la investigación realizada por Ariza et al<sup>14</sup>:

- Imiquinod: Nodular y superficial de bajo riesgo
- 5- FU tópico: Superficial de bajo riesgo
- Terapia fotodinámica: Superficial de bajo riesgo
- Interferon intralesional: Nodular
- Radioterapia: Nodulares y superficiales
- Vismodegib: Localmente avanzado y metastásico
- Sonidegib: Localmente avanzado y metastásico

Entre los principales efectos adversos a tener en consideración en las terapias medicas principalmente en el vismodegib y sonidegib<sup>14</sup>:

- Espasmos musculares
- Alopecia
- Disgeusia
- Pérdida de peso
- Astenia
- Hiporexia
- Ageusia
- Diarrea
- Fatiga
- Nauseas

En los eventos adversos graves se encuentran la neumonía, deterioro del estado general, carcinoma espinocelular y deshidratación<sup>14</sup>.

## 2.2.4 Tratamiento quirúrgico en CBC

Como se ha mencionado anteriormente, la elección del tratamiento quirúrgico debe ser guiado por los factores y características de la lesión e individualizar según la necesidad del paciente. Se debe considerar las características propias del tumor como la localización, tamaño, la expectativa de vida del paciente y los factores derivados del tratamiento.

Cirugía escisional:

Este método consiste en la extirpación con márgenes del tumor y esos márgenes deberían ser de 4 mm en caso de CBC de bajo riesgo y de 10 mm en los de alto riesgo. Este procedimiento es considerado de primera elección ya que cuenta con gran porcentaje de curación y facilita el control histológico de los márgenes del tumor. Las tasas de recurrencias ante la cirugía en la extirpación del CBC se encuentran en rangos de 1,3 – 10% en los CBC primarios y mayor a 17% en los CBC recurrentes<sup>15</sup>.

Respecto a los márgenes de resección, se han propuesto diversas medidas con sustentación científica, donde los CBC primarios, de bordes bien definidos, menores de 2 cm, con patrón histopatológico no agresivo (nodular, superficial), presentan márgenes negativos en el 95% de los casos si se resecan con 5 mm de margen de seguridad. Sin embargo, este porcentaje baja a 85% si se resecan con 3 mm de margen y a 70% si se resecan con márgenes de 2 mm<sup>11–13</sup> (fig. 2). Griffiths, et al., realizan un análisis de 1.539 CBC primarios (sin especificar el subtipo histológico), concluyendo que más del 70% de los CBC localizados en áreas de importancia estética (peri-orbitaria, nariz, mejillas, labios, mentón y cuello) fueron completamente extirpados con márgenes menores de 5 mm<sup>12</sup>. En el caso que sean CBC de 1 a 2 cm de diámetro, con patrón histológico infiltrativo, se obtienen márgenes negativos en el 82% si se resecan con de 5 mm de margen, 66% con 3 mm de margen y solo 52% si se extirpan con 2 mm de margen<sup>15</sup>.

Cirugía de Mohs:

Esta cirugía permite la visualización de los márgenes intraoperatoriamente y concluir la misma hasta que estos logren negativizar, asimismo, tratando de conservar la mayor parte de tejido posible. Generalmente se utiliza en carcinomas basocelulares primarios con

márgenes no claros, comportamientos agresivos, recidivantes y los que se encuentran en áreas complejas como el rostro. Se estima un porcentaje de curación del 99% en CBC primarios y de un 94.4% a un 96% en neoplasias recidivantes, siendo el valor de curación más alto de todas las técnicas quirúrgicas<sup>16</sup>.

Se coloca anestesia local con xilocaína al 2% más epinefrina diluida según la fórmula de Klein. Siempre que sea posible se efectúa el curetaje de la lesión o la escisión del tumor visible, esto se conoce como cito reducción. Se reseca el tumor con un margen de 1 a 2 mm con una angulación de 45 grados y paralelo a la superficie cutánea en la profundidad. Posteriormente se corta y colorean los márgenes de referencia de la pieza con verde, negro y amarillo (green, black and yellow tissue stain DELASCO). Se colocan los cortes sobre una platina de congelación, se incluyen en OCT y después se someten a una técnica de congelación y corte en especímenes de 5 micrones con el criostato HM 550 de Carl Zeiss y posteriormente se colorean con hematoxilina y eosina<sup>16</sup>.

#### Criocirugía:

Se considera un tratamiento físico en el que por medio de una temperatura bajo cero con flujo continuo de nitrógeno líquido se produce destrucción del tejido deseado. Se recomienda en neoplasias múltiples y superficiales<sup>15</sup>.

Se requieren 2 ciclos de congelación-descongelamiento para llegar a una temperatura de -50°C a excepción de los superficiales que requieren solo un ciclo y en todos los casos debe considerarse un margen de piel “aparentemente sana” para compensar el crecimiento subclínico. En casos complejos puede ser necesario una biopsia preoperatoria para determinar el tipo histológico y extensión, así como postratamiento para evaluar el éxito terapéutico. Utilizada en tumores de menos de 1cms se ha alcanzado promedios de curación de hasta un 97%, siendo la recidiva altísima en tumores de mayor tamaño. Es una buena opción terapéutica en pacientes en mal estado de salud, que toman anticoagulantes o usan marcapasos<sup>15</sup>.

Una vez abarcado el tema del carcinoma celular previamente, se hará un rápido abordaje del carcinoma espinocelular (CE), ya que este se trata del segundo cáncer en cuanto a frecuencia después del CBC, corresponde al 10-20% de los casos de cáncer de tipo no melanoma.

### **2.3 Carcinoma Espinocelular (CE)**

Se trata de un tipo de cáncer originado desde el queratinocito epidérmico el cual recibe a repetición mutaciones como consecuencia de la exposición diaria y/o prolongada a la radiación ultravioleta, común en personas cuyo índice de Fitzpatrick se encuentre en los tipos del I al III, generalmente cuenta con un buen índice de curación al recibir el tratamiento oportuno y adecuado<sup>17</sup>.

Epidemiológicamente se trata de uno de los tipos de cáncer no melanoma que más mortalidad representa aun siendo menos frecuente frente al CBC, afectando principalmente al género masculino en edades que rondan a partir de los 40 años, los pacientes que han tenido trasplantes de órganos sólidos tipo corazón, pulmón entre otros desarrollan un alto riesgo de presentar un CE. “El desarrollo del CE es multifactorial e involucra factores genéticos y ambientales. Existen múltiples factores carcinogénicos implicados, sin embargo, la RUV es claramente el factor demostrado más importante, ya que el 80% de los CE ocurren en zonas expuestas de la piel, como también los individuos de piel tipo I son los más afectados”<sup>17</sup>.

Entre los tipos de luces ultravioleta (tipo A y B) la UVB es 1000 veces más potente en comparación a la UVA generando así mayor capacidad y riesgo de producir cáncer, se ha llegado a considerar un promotor de la carcinogénesis cutánea actuando a nivel del ADN conduciendo así a mutaciones en el gen de supresión tumoral p53, que está presente entre el 40-50% de todos los cánceres de piel, “Cicatrices antiguas causadas por traumatismos y enfermedades crónicas (hidro adenitis supurativa, epidermólisis bulosa) son sitios con mayor riesgo de desarrollar CE, especialmente en los bordes de las heridas. El virus papiloma humano (VPH), tiene propiedades oncogénicas que han sido bien estudiadas y actúa inhibiendo la función del p53, permitiendo la replicación de clones malignos”<sup>17</sup>.

La histogénesis de este tipo de cáncer ha sido expuesta sin embargo para explicar su origen están conformadas a partir de las células basales procedentes de la epidermis, de las

células germinales epiteliales dormidas o bien de las células pluripotenciales de la capa basal que persisten a través de la vida<sup>17</sup>.

### 2.3.1 Características clínicas

Retornando a la clasificación de Fitzpatrick este tipo de carcinoma se presenta con más frecuencia en las personas con foto tipo I y II, localizándose con más frecuencia en cabeza y cuello siendo la zona en donde más casos presentan (70%) y en un 15% en extremidades superiores<sup>17</sup>.

La queratosis actínica (QA) son máculas o pápulas que cuentan con superficie áspera generalmente se localizan en zonas foto expuestas, con bordes mal definidos de base eritematosa, pueden ser hiperqueratósicas o pigmentadas, este tipo de lesión se explica debido a que representan la forma causal más frecuente de CE, la queratosis actínica es el precursor que histológicamente presenta atipia queratinocítica que es muy parecida al CE. Cuando se trata de una lesión única representa hasta un 13% de desarrollar un CE y es notorio cuando la lesión tiene un crecimiento rápidamente progresivo y presenta induraciones o erosiones<sup>17</sup>. En la siguiente ilustración se observa cómo a partir de una lesión de una queratosis actínica progresa a un CE.



*Imagen 8 CE evolucionando a partir de una QA<sup>17</sup>.*

En cuanto a los carcinomas espinocelulares de labio que predominan en aparecer en labio inferior son precursores a partir de la queilitis actínica en donde esta lesión va perdiendo su definición tornándose seco, atrófico, queratósico y a diferencia del anterior siendo hipopigmentado. Este suele ser mayormente más agresivo y con alto riesgo de metástasis, al

ser observable eritema, erosión, induración, e elevación de una queilitis que anteriormente se encontraba estable, es altamente sugestivo de un CE<sup>17</sup>.

Con el fin de contextualizar al lector, se utiliza la siguiente imagen, en donde muestra un CE originado de una queilitis actínica en labio inferior.



*Imagen 9 CE de labio inferior<sup>17</sup>.*

Entre otras características clínicas se puede mencionar los CE anogenital normalmente son de carácter agresivo, con lesiones friables, sin escamas asociado a prurito y dolor en la zona; Los tumores en pene con frecuencia son vistos en el glande del pene asociados a procesos inflamatorios crónicos (liquen escleroso y atrófico). Un virus asociado a la aparición de CE es el virus del papiloma humano, donde su variante 16 está relacionada con el CE sublingual, tipos 6 y 11 en la zona anogenital o en mucosa oral. Por otra parte, el queratoacantoma se caracteriza por un nódulo exofítico con una parte central en forma de cráter generalmente con contenido de queratina. La enfermedad de Bowen es un CE in situ clínicamente se presenta como una placa eritematosa, delgada y escamosa. Cuando este llega a localizarse en pene cambia su nombre a eritroplasia de Queyrat<sup>17</sup>.

Cuando existen metástasis estas suelen ser en vía linfática y se logran palpar adenopatías, al presentarse en zonas foto expuestas tienen muy baja posibilidad o índice de diseminación, existen dos indicadores principales que pueden predecir a un pronóstico negativo una de ellas son aquellas lesiones con tamaño mayor a 2 cm y tumores recurrentes ya que elevan la posibilidad de presentar metástasis<sup>17</sup>.

Para establecer el diagnóstico se debe prestar principalmente atención en cómo es el comportamiento clínico y una evaluación histológica. Una adecuada anamnesis, en donde se identifiquen factores de riesgo que ya han sido descritos anteriormente como radiación previa, cicatrices, inmunosupresión entre otros. La exploración física completa, examinando cavidad oral y auditiva. Palpar las lesiones, en caso de que haya adenopatías palpables y describir tamaño, si están adherida a planos, si son dolorosas o no<sup>17</sup>.

La dermatoscopia ayuda a identificar lesiones, algunos patrones del diagnóstico, así como la microscopia con focal que permite el diagnóstico “in vivo” utilizado también para descartar otro tipo de neoplasias como, por ejemplo, el melanoma amelanótico, este estudio con imágenes está principalmente indicado cuando haya nódulos palpables o en tumores de alto riesgo dados por ubicación, tamaño, histología, recurrencia o inmunosupresión; la biopsia de ganglio centinela está siendo utilizada para estratificar la etapa del carcinoma espinocelular de cabeza y cuello, aún no está muy claro en el diagnóstico de aquellos casos que no presenten con adenopatías palpables<sup>17</sup>.

El CE puede ser dividido en 4 grados dependiendo del porcentaje de queratinización (Broders) siendo el último grado (o el más indiferenciado) con los índices más altos de metástasis (17%). Existen variantes histológicas descritas como: acantolítico, de células fusadas y adenoescamoso. El de células fusadas es infrecuente y puede ser difícil de diferenciar de fibroxantoma atípico, melanoma o leiomiocarcinoma, siendo necesario marcadores específicos para llegar al diagnóstico final. El queratoacantoma es una proliferación bien diferenciada, simétrica con forma cupuliforme y cráter central lleno de queratina, la atipia celular y mitosis es mínima. El antígeno nuclear de proliferación celular localizado periféricamente puede ayudar en la diferenciación con el C.E<sup>17</sup>.

La Histopatología del carcinoma espinocelular muestra proliferación de células epiteliales escamosas eosinofílicas con anaplasia, Cuando se profundiza se manifiesta por brotes tumorales en forma de islotes, espículas o células individuales<sup>17</sup>.

El CE puede ser dividido en 4 grados dependiendo del porcentaje de queratinización (Broders) siendo el último grado (o el más indiferenciado) con los índices más altos de metástasis (17%). Existen variantes histológicas descritas como: acantolítico, de células fusadas y adenoescamoso. El de células fusadas es infrecuente y puede ser difícil de diferenciar de fibroxantoma atípico, melanoma o leiomiocarcinoma, siendo necesario marcadores específicos para llegar al diagnóstico final. El queratoacantoma es una proliferación bien diferenciada, simétrica con forma cupuliforme y cráter central lleno de queratina, la atipia celular y mitosis es mínima<sup>17</sup>.

### **2.3.2 Tratamiento**

Su tratamiento es diverso, depende de factores como riesgo de recurrencia, ubicación y metástasis.

Cuando se está frente a lesiones pequeñas menores a dos centímetros, localizados en regiones de bajo riesgo o que tengan extensión hasta dermis, se utiliza la resección quirúrgica convencional. Con márgenes recomendables de cuatro milímetros en lesiones pequeñas, para lesiones grandes mayor a dos centímetros en regiones de alto riesgo o con extensión subcutáneo se requieren márgenes de seis milímetros. Otra opción viable es la cirugía de Mohs que cuenta con una tasa de curación bastante alta (95%) y recurrencia a cinco años de 3.81% en contraste con la tradicional que tiene un riesgo de recurrencia del 8%. “El manejo farmacológico tópico está indicado exclusivamente en queratosis actínicas o enfermedad de Bowen. La crioterapia y el uso de electro fulguración o curetaje están indicados en lesiones pequeñas, enfermedad de Bowen y aquellas limitadas a regiones estéticamente sensibles como labios, párpados y oídos<sup>18</sup>”.

Determinar la extensión de la enfermedad en todos los casos hacia los ganglios linfáticos, en los casos con ganglios palpables o biopsia por ajuga fina positiva el tratamiento a elección es la linfadenectomía regional asociada a radioterapia coadyuvante. Los pacientes que tengan resecaos los primarios de CE cuentan con una supervivencia mayor al 90%.

Se consideran indicadores de alta recurrencia la presencia de lesiones con bordes poco definidos, tumores recurrentes, crecimiento rápido, invasión peri neural, poca diferenciación celular e inmunosupresión.<sup>29</sup> Asimismo, el grosor del tumor se ha

asociado con recurrencia local y presencia de metástasis; por ello, en 2010 el American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicó la revisión de la guía TNM para la etapificación del CEC, en la cual la clasificación T dentro de este sistema considera el tamaño del tumor y otras características de alto riesgo, como el grosor del tumor (> 2 mm y nivel de Clark > IV), la localización anatómica, invasión peri neural (PNI) y la diferenciación histológica (mal o no diferenciado), lo que representa un apoyo en la valoración del pronóstico<sup>18</sup>.

La siguiente tabla expone la etapificación según la AJCC que presenta un soporte en la valoración del pronóstico del carcinoma espinocelular.

Tabla 5 Clasificación AJCC del Tumor Primario para el CE

Tabla 5. Clasificación AJCC del tumor primario para el CE	
Estadio	
Tx	Primario que no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 2 cm en su mayor dimensión con menos de dos factores de alto riesgo
T2	Tumor > 2 cm de diámetro o tumor de cualquier tamaño con más de dos factores de alto riesgo.
T3	Tumor con invasión de maxila, mandíbula, órbita o hueso temporal
T4	Tumor con invasión de esqueleto o invasión peri neural de la base del cráneo

Elaboración propia. Información recuperada de diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel<sup>18</sup>.

Una vez que se abordó las generalidades en cuanto a la piel, lesiones elementales, histología entre otras, así como abarcó dos de los tres principales carcinomas malignos en piel, en donde se amplió información acerca de variantes, diagnósticos tratamientos entre otros. El carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular son los más frecuentes

respectivamente, por consiguiente, se procederá a ampliar del tema principal de esta revisión bibliográfica, el melanoma maligno. En donde se busca recopilar información clara y concisa para responder a los objetivos de la investigación.

## **2.4 Melanoma Maligno (MM)**

Este tumor maligno es el tercero en cuanto a frecuencia con respecto a los explicados anteriormente, sin embargo, cuenta con una mortalidad más alta respecto al carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.

El melanoma maligno es un tumor que se origina desde los melanocitos, los cuales en su gran mayoría se presentan con más frecuencia en la piel (95%) y en menor cantidad pueden estar presentes en mucosas (oral o genital), retinas y meninges (5%). Existen los melanomas ocultos presentes en el 3% de los casos que se refiere a los casos de lesiones metastásicas sin presencia de un tumor primario<sup>19</sup>.

Según la American Cancer Society<sup>20</sup> (ACS) el melanoma conforma el 1% de los casos de cáncer de piel, pero es la causa de muerte más importante entre tumores malignos. Para este año la ACS calcula que, en los Estados Unidos, el diagnóstico de casos de melanoma maligno será de 99, 780 nuevos casos, proponiendo 57, 180 casos para el género masculino y 42, 600 en el género femenino. Entre los años 2014 al 2018 el MM ocupa el sexto puesto en incidencia de cánceres en Estados Unidos y en el período de 2015 al 2019 representa el cáncer con el puesto número 19 en tasas de mortalidad por tipo de cáncer. En cuanto a la supervivencia relativa a 5 años el melanoma maligno está en el cuarto puesto en los períodos comprendidos desde el 2011 hasta el 2017.

Se estima que alrededor de 7560 personas entre ellos 5080 sean hombres y 2570 mujeres mueran a causa de esta enfermedad. Refieren que las tasas de melanoma han aumentado acaudaladamente en las últimas décadas, pero que ha variado según la edad. Los hombres tienen mayor predisposición para presentar la enfermedad, así como son más susceptibles a mortalidad en comparación con el género femenino<sup>20</sup>.

Según los estudios realizados por la ACS la frecuencia de presentar melanoma es 20 veces más propensa en personas de piel blanca que en aquellos que tienen raza negra. El riesgo de padecer melanoma en personas de raza blanca es de 2,68%, es decir, un caso en cada 38 personas en contraste con la raza negra que representa el 0,1% (1 en 1000). Es importante tener en cuenta los factores de riesgo que pueden hacer variaciones, siendo la edad uno de ellos, donde el riesgo va en incremento según a mayor edad, según la ACS la edad promedio de las personas que han sido diagnosticadas oscilan entre los 65 años, esto no quiere decir que es exclusivo de las personas adulta mayores, por lo contrario, es común encontrar casos de personas en edades que rondan los treinta años con diagnóstico de melanoma maligno. Es considerado uno de los tipos de cáncer más común en la población joven<sup>20</sup>.

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar melanoma maligno se pueden englobar en cuatro grupos, los factores externos, epidemiológicos, lesiones precursoras y genéticos. Los que a su vez engloban variantes expuestas en la tabla 6. Por lo que a continuación se hará un abordaje de cada uno de ellos.

Tabla 6 Factores de Riesgo en el MM

Tabla 6. Factores de riesgo en el MM			
Externos:	Epidemiológicos:	Lesiones precursoras:	Genéticos:
-Radiación ultravioleta -Tipos de exposición solar.	-Fenotipo cutáneo -Edad -Sexo	-Presencia de nevus -Nevus displásicos -AP de melanoma	-Melanoma familiar -Xeroderma pigmentoso -Otros síndromes familiares
Elaboración Propia.			

Factores de riesgo externos:

**Radiación ultravioleta:** La radiación induce a que se origine daño en el ADN celular esto dando paso a la aparición de mutaciones adquiridas. Se conoce que la mayor parte del tiempo se recibe rayos ultravioletas (RUV) de tipo A, pero son los RUV de tipo B las que representan mayor riesgo ya que son más potentes al tener menor longitud de onda<sup>19</sup>.

**Tipo de exposición solar:** existen mecanismos intrínsecos de reparación del ADN, cuando existen exposiciones de tipo crónicas la tasa de reparación del ADN aumenta sustancialmente incrementando el riesgo a producir mutaciones genéticas. Eso no quiere decir que las exposiciones breves, así como las quemaduras solares no generen o representen riesgo, ya que, aunque más baja, pero aun con probabilidad de mutación. Presentar exposición solar crónica, breve o quemaduras solares duplican el riesgo de padecer la enfermedad de manera especial en pacientes menores a 30 años<sup>19</sup>.

En estos factores de riesgo también se pueden agregar las situaciones previas de inmunosupresión aquellos pacientes que presenten leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infecciones virales tipo VIH pueden generar un factor de riesgo importante para aumentar la aparición del MM.

Factores de riesgo epidemiológicos:

**Fenotipo cutáneo:** Personas de raza blanca con Fitzpatrick tipo I y II más propensas a presentar MM. La edad, “suelen aparecer en la edad media de la vida, aunque hasta un 40% se diagnostican antes de los 55 años. Existe una correlación entre la edad, el tipo de melanoma y su grosor de forma que, a medida que envejecemos, son más frecuentes los nodulares y lentiginosos con mayor grosor diagnóstico”<sup>19</sup>. El género femenino es más propenso en relación 1.5:1 respecto a los hombres, pero a su vez cuentan con mejor pronóstico.

Lesiones precursoras:

**Presencia de nevus:** Muchos casos se desarrollan a partir de un nevus ya preexistente de tipo congénito o bien adquirido. El riesgo se eleva hasta tres veces en las personas que presentan más de 50 nevus<sup>19</sup>.

Nevus displásicos: Se refiere a la presencia de nevos atípicos o sea aquellos de tipo displásicos. Multiplica el riesgo por 10-30. Otras lesiones precursoras son el lentigo maligno y la displasia melanocítica. Ante un caso previo de melanoma el riesgo de desarrollar un segundo melanoma es alto, representa hasta 70 veces más a presentar un segundo melanoma<sup>19</sup>.

Factores genéticos:

Melanoma familiar: Se hereda con un patrón autosómico dominante, “se caracteriza por la presencia de varios miembros afectados en más de una generación. La mayoría aparece antes de los 40 años, sobre nevos displásicos y pueden ser múltiples. Además, se asocian con otros tumores como el cáncer de páncreas y el astrocitoma”<sup>19</sup>. Hasta en un 20% de los casos la mutación que más se asocia es la del gen CDKN2A que está localizado en el cromosoma 9.

Xeroderma pigmentoso: Estos pacientes cuentan con hasta más de 1000 veces de riesgo de presentar MM por encima de la media debido a un efecto genético que interfiere con los sistemas de reparación del ADN ante la RUV. Otros síndromes familiares que aumentan la posibilidad de un MM es la historia heredo familiar de enfermedades como la retinoblastoma, Li- Fraumeni y Lynch tipo II<sup>19</sup>.

Una vez profundizados los factores de riesgo que aumentan el peligro de presentar melanoma maligno, se pasa a estudiar las posibles causas o etiopatogenia de la enfermedad, dando amplitud al trabajo de investigación, adentrándose además en clínica, estadificación, clasificación, diagnóstico y tratamiento, entre otros, que serán expuestos a continuación.

#### **2.4.1 Etiopatogenia del Melanoma maligno**

El principal factor que explique la patogenia de esta enfermedad es la interacción que existe entre los factores genéticos, así como los factores ambientales, Los genes CDKN2A y el CDK4 corresponden a los genes más involucrados en la aparición de MM, en el primer gen mencionado representa el 50% de los casos de mutaciones asociadas. “Los polimorfismos en el receptor MC1R, clave en la formación de melanina en respuesta a la radiación ultravioleta, también están asociados con incremento en el riesgo de melanoma. Se han encontrado mutaciones en PTEN, un gen involucrado en la inducción de proteínas

supresoras del ciclo celular y de la apoptosis, en 30% a 60% de los melanomas no familiares”<sup>21</sup>.

Continuando con la explicación de la patogénesis hay que hablar de los N-RAS y BRAF que son oncogenes que se encuentran involucrados en la transformación maligna de los melanocitos, estos oncogenes se han detectado en el 15-20% de los casos de melanoma maligno hablando del N-RAS y el BRAF se han encontrado en el 80% de los melanomas. Estos oncogenes inducen la activación no controlada de las cinasas de proteínas activadoras por mitógenos (MAP cinasas) consecuentemente llevan a la proliferación y senescencia celular<sup>21</sup>.

Las mutaciones en el CDKN2A han sido uno de los eventos más estudiados en la patogénesis del melanoma. Este gen codifica dos proteínas que son fundamentales en la regulación del ciclo celular y la transición de la fase G1-S, p16INK4A y p14ARF. La proteína P16 actúa como reguladora en la vía de la retinoblastoma, al inhibir la cinasa dependiente de la ciclina 4 (CDK4). La CDK4 se une con la ciclina D para fosforilar la proteína de la retinoblastoma, lo cual permite la liberación del factor de transcripción E2F y, así, la progresión a la fase S del ciclo celular con la posterior división y proliferación celulares. Una alteración en P16 permitiría la progresión no controlada del ciclo celular y la proliferación de células con daño del ADN. La p14ARF se une al MDM2 y regula el crecimiento de los melanocitos, inhibiendo la destrucción de p53. El MDM2 actúa en la degradación de P53, produciendo un aumento en la supervivencia de las células alteradas<sup>21</sup>.

En la aparición del melanoma se encuentra asociado el factor de transcripción asociado a la microftalmia (MITF) disminuyendo la diferenciación y la expresión de marcadores del melanocito, estos aumentan la expresión de los factores BCL 2 y BclxL, una reducción de esta proteína (BCL 2) causa muerte celular y varios estudios concluyen que la supervivencia del melanoma se debe a esta proteína. “El MITF también regula la transcripción de genes homólogos de plata específicos para melanocitos (melanocyte-specific genes silver homologue, SILV) y melan-A (MLANA), los cuales pueden detectarse por técnicas de inmunohistoquímica como apoyo para el diagnóstico de melanoma”<sup>21</sup>.

Lo anterior explica que ante una disminución o ausencia de SILV y MLANA, están asociados a la progresión de nevus a melanoma y que están relacionados con peor pronóstico. Así como en donde la ampliación del MITF con frecuencia tienen pobre pronóstico ya que han demostrado resistencia a la quimioterapia. En la siguiente tabla se expondrá un resumen de los genes o proteínas involucrados en el melanoma.

Tabla 7 Genes o proteínas importantes en el Melanoma

Tabla 7. Genes o proteínas importantes en el melanoma	
GEN o proteína	Función
CDK4	Promueve el paso de fase G1 a S por la fosforilación y activación de pRB.
CDKN2A	Codifica dos supresores tumorales p16INK4A (INK4a) y p14ARF (ARF).
P16	Supresor tumoral mediante la inactivación de pRB.
BRAF	Supresor tumoral por medio del bloqueo de HDM2 mediada por la degradación de p53.
N- RAS	Protooncogén que activa las vías MAPK
PTEN	Supresor tumoral que bloquea la proteincinasa b al disminuir los niveles de PIP3.
P53	Supresor tumoral que se activa con el daño al ADN y estimula la apoptosis de las células afectadas.
MAPK	Señal de transducción que incrementa la actividad de los protooncogenes.
pRB	Supresor tumoral que inhibe el paso de G1 a S.
HDM2 o MDM2	Blanco del p53 que al inhibirse bloquea el ciclo celular.
ProteincinasaB (AKT o	Incrementa la supervivencia celular, activado por el PIP
BCL2, BCLXL	Inhiben apoptosis.
$\alpha$ -MSH	Melanotropina
MC1R	Receptor de melanotropina.

MIFT	Aumenta la supervivencia de los melanocitos mediante el incremento en la expresión del gen BCL 2 y BclxL.
Tirosinasa (TYR), TYRP1, DCT	Síntesis de proteína
WNT	Protooncogén, secreta factores de crecimiento.
GSK•B	Cinasa de serina y treonina blanco de b cateninas.
B-catenina	Factor coactivador de transcripción.
E cadherina, N cadherina, Integrina aVb3	Adhesión celular

Elaboración propia. Información recuperada de Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología<sup>21</sup>.

#### 2.4.2 Características clínica

Los melanomas son tumores que son indoloros, en ocasiones pueden cursar con prurito por esa razón es que se debe estar atento ante la aparición de nevus de novo o bien alteraciones visibles de algunos ya preexistentes. Los signos más tempranos y comunes del melanoma maligno quedan resumidos en el acrónimo ABCDE.

1. A: Asimetría
2. B: Bordes irregulares o mal definidos
3. C: Color heterogéneo
4. D: Diámetro mayor a 6mm
5. E: Evolución, cualquier cambio ya sea en tamaño, forma, color, signos de sangrado, ulceración, dolor o prurito se deben considerar signos de alarma<sup>22</sup>.

	Benigno		Maligno	
Simétricos		A Asimetría		Asimétricos (los dos lados no coinciden)
Bordes regulares		B Borde		Bordes irregulares
Color homogéneo		C Color		Color no homogéneo, dos o más tonos
Tamaño inferior a 6 mm (1/4 inch)		D Diámetro		Diámetro mayor a 6 mm (1/4 inch)
Lunar normal		E Evolución		Cambios en el tamaño, forma, color, o en otro aspecto

*Imagen 10 ABCDE del melanoma maligno, recuperada de HC marbella, ABCDE del melanoma<sup>22</sup>.*

El concepto del “patito feo” (the ugly duckling) ayuda a reconocer MM de manera temprana debido a que los nevos en un individuo suelen presentar características similares entre sí y los melanomas frecuentemente no encajan en el patrón individual de los mismos<sup>22</sup>.

Por lo tanto, identificar los tipos de nevos es importante, para identificar los tipos de lesiones melanocíticas, haciendo diferencia con los de tipo no melanocíticas, entre los tipos de nevos melanocíticos están:

#### 1. Nevus de Spitz pigmentado (Nevus de Reed)

Son una proliferación melanocítica benigna y clínicamente se observa como una mácula, pápula o nódulo que varía entre el color negro a café, la conducta ante estos nevos corresponde a realizar una extirpación de toda la lesión que sea sugerente de este tipo de nevos en pacientes mayores de 12 años<sup>23</sup>.

## 2. Nevus Azul

Es una lesión melanocítica formada por melanocitos pigmentados ubicados en dermis media. Clínicamente se aprecian como una mácula, pápula, nódulo o placa de tonalidad azul, azul-gris o azul-negro, usualmente menores a 1 cm. Este color azulado se produce por un efecto Tyndall de la piel sobre el pigmento dérmico. Pueden ubicarse en cualquier área, pero más de la mitad de los casos se observan en el dorso de las mano y pies. Existen formas poco frecuentes como nevus azul hipopigmentado, targetoide, agminado. Nevus Azul celular, combinado o celular. Este último es destacable ya que puede ser una placa o nódulo de 1-3 cms., que se palpa con un componente profundo, generalmente ubicado en zona sacra o glútea<sup>23</sup>.

## 3. Nevus recurrente

Conocido también como nevus persistente y son aquellos nevus que ya fueron resecaados anteriormente, pero vuelven a recurrir en cicatriz residual. Se observan como máculas pigmentadas color café a negro, asimétricos, de bordes irregulares y mal delimitados rodeados por un área cicatricial<sup>23</sup>.

### **2.4.3 Clasificación Histopatológica del MM**

Existen cuatro tipos de histológicos identificados en el melanoma maligno, por lo que se describirá cada uno de ellos.

#### 1- Melanoma de extensión superficial:

Este es el subtipo más frecuente, se habla que aproximadamente el 70% de los casos de MM pertenecen a este subgrupo y está más relacionado en cuanto a prevalencia en pacientes de edades jóvenes, “este tipo de melanoma crece en la superficie de la piel durante un largo período antes de penetrar a las capas más profundas<sup>24</sup>”.

Suelen ser más común encontrarlos ubicados en extremidades inferiores en caso del género femenino, en los hombres suelen ubicarse en tronco y espalda. Su presentación es una lesión plana, asimétrica, hiperocrómica, muchas veces con variaciones de color con áreas a-

crómicas secundarias a procesos de regresión como en un nevus común o un nevus displásico preexistente<sup>24</sup>.

La fase de crecimiento radial dura entre 6 meses a 7 años antes de que inicie la fase vertical, en la fase radial se observa como una agrupación de melanocitos atípicos, aislados y en grupos de la epidermis y en la fase vertical los melanocitos infiltran dermis papilar, se extienden en dermis reticular e hipodermis, en esta fase se asocia con una reducción de la supervivencia del paciente<sup>24</sup>.

## 2- Melanoma Nodular:

Representa del 10 al 15% de los tipos de melanoma (segundo tipo más frecuente), se presentan en pacientes que rondan en edades de 40 a 60 años, corresponden a la variante más agresiva, en los hombres suelen estar presentes en tronco, extremidades y cuero cabelludo. Tienden a ser las más simétricas y uniformes de todos los tipos de melanoma, se caracteriza porque tiene una fase de crecimiento radial muy corta por lo tanto avanza de forma muy rápida a la fase vertical por lo que se relaciona con un alto nivel de riesgo por su invasión rápidamente progresiva<sup>24</sup>.

Suelen presentarse como una lesión de color homogéneo de tamaño de 1 a 2 cm de diámetro. Muchas veces carecen de pigmento y puede ser difícil diferenciarlos de otras lesiones de tipo pápulo-nodulares tipo hemangioma, granuloma piógeno, nevus azul entre otros<sup>24</sup>.

## 3- Melanoma Lentigo maligno:

También conocido como melanosís precancerosa de Dubreuilh, representan del 10 al 15% de los melanomas. Frecuente en pacientes de edad avanzada con una media de 65 años, y tienen predilección hacia el género femenino en relación 4:1 en comparación con el género masculino. Regularmente se encuentra en zonas dañadas de la piel y expuestas crónicamente al sol como en cara sobre todo en malar y temporal, Puede presentar áreas de hipopigmentación y suelen ser lesiones grandes mayores a 3 cm, planas o intradérmica larga por lo que su progresión a melanoma invasivo puede trascurrir en años. Es similar al melanoma de extensión superficial con una fase de crecimiento radial duradera<sup>24</sup>.

En las áreas no invadidas, histológicamente pueden observarse proliferación de melanocitos atípicos con crecimiento radial limitado al comportamiento intraepidérmico, e caso que invada dermis papilar lo hace en forma de células aisladas o pequeños nidos melanocíticos, acompañado de degeneración basofílica del colágeno dérmico, al ser extirpados quirúrgicamente generalmente evolucionan favorablemente y con muy baja posibilidad de metástasis<sup>24</sup>.

#### 4- Melanoma lentiginoso Acral

Corresponde al tipo de melanoma que epidemiológicamente afecta menos a las personas de raza blanca, aparece en mayor proporción en personas de raza negra (60-72%) o en los asiáticos (29-46%). Constituye en frecuencia al 2-8 % de los tipos de melanoma. Se presentan en las palmas, plantas y en las zonas subungueales de manos y pies. Los melanomas subungueales suelen confundirse erróneamente con hematomas. Al igual que el melanoma nodular, éste es muy agresivo y con rápida progresión del crecimiento radial al vertical<sup>24</sup>.

Se presentan como lesiones de bordes irregulares, su tamaño oscila entre los 2- 3 cm de diámetro, relacionados frecuentemente con ulceración, histológicamente es caracterizado por la presencia de melanocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, con patrón lentiginoso y epidermis hiperplásica, dado a su ubicación muchas veces su diagnóstico suele ser tardío por lo que no es raro encontrar metástasis al momento del diagnóstico<sup>24</sup>.

El dato histológico de más importancia para determinar el pronóstico es el nivel de invasión, por lo que se cuenta con dos clasificaciones, la clasificación de Clark que mide la penetración o capa de piel en la que se extiende el melanoma y la clasificación de Breslow que mide el crecimiento del melanoma, se encarga de medir grosor. El espesor de Breslow tiene mayor peso para determinar pronóstico de la enfermedad.

Tabla 8 Clasificación de Clark

Tabla 8. Clasificación de Clark	
I	Lesiones que sólo implican a la epidermis (melanoma in situ); no es una lesión invasora
II	Infiltración de la dermis papilar, pero no alcanza la interfase papilar reticular de la dermis
III	Infiltración que ocupa y se expande a la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular
IV	Infiltración en la dermis reticular pero no en el tejido subcutáneo
V	Infiltración a través de la dermis reticular en el tejido subcutáneo

Elaboración propia, información recuperada de; el cáncer de piel, un problema actual<sup>24</sup>

Tabla 9 Clasificación de Breslow

Tabla 9. Clasificación de Breslow	
I	Menor o igual a 0.75 mm
II	0.76 - 1.50 mm
III	1.51 - 2.25 mm
IV	2.26 - 3.0 mm
V	Mayor de 3.0 mm

Elaboración propia, información recuperada de; el cáncer de piel, un problema actual<sup>24</sup>.

#### 2.4.4 Estadificación

Estos esquemas de clasificación y estadificación son útiles para identificar aquellos pacientes que presentan alto riesgo de presentar enfermedad avanzada, comparar resultados de tratamiento, recomendar las terapias más adecuadas y ofrecer mejor información pronóstica.

Esta clasificación está basada en la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer/Union for international Cancer Control conocida en sus siglas (AJCC/UICC). La más utilizada es la séptima edición, sin embargo, la octava edición presenta una diferencia en la categoría T, desaparecen el índice mitótico, en la octava edición se basa básicamente en el índice de Breslow y la presencia o no de ulceración. Este sistema se basa en la evaluación de tres componentes, la extensión del tumor primario, ausencia o presencia de afectación neoplásica de ganglios linfáticos regionales y la ausencia o presencia de metástasis a distancia.

El estudio de la extensión del melanoma primario (T) se realiza midiendo su espesor en milímetros, abarca desde su superficie hasta la profundidad, la definición de ganglios regionales (N) depende de la localización del tumor primario, como en los tumores de cabeza y cuello los ganglios se localizan a nivel preauricular, submandibular, cervical y supraclavicular, así explicándose en otras partes anatómicas. La presencia de metástasis en ganglios regionales se ha subclasificado en dependencia del tamaño de la metástasis, ya fuera menor o igual a 3 cm (N1) o superior a dicho valor (N2). Por último, la presencia de metástasis a distancia (M1), que a su vez se subdivide en dos según la afectación sea visceral (M1b) o no (M1a)<sup>25</sup>.

En la siguiente tabla, se expone la octava edición de la clasificación TNM y la estadificación AJCC para el melanoma maligno.

Tabla 1. TNM del AJCC para el melanoma (8ava. Edición)		
T	Tx	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje)
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	Tis	Melanoma in situ
		a (<0,8 sin ulceración) b (<0,8mm con ulceración o 0,8-1mm con o sin ulceración)
	T1	≤1mm
		a (sin ulceración) b (con ulceración)
	T2	>1mm-2mm
		a (sin ulceración) b (con ulceración)
T3	>2mm-4mm	
	a (sin ulceración) b (con ulceración)	
T4	>4mm	
	a (sin ulceración) b (con ulceración)	

Elaboración propia. Información recuperada de los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo<sup>26</sup>.

Tabla 10.1 TNM del AJCC para el melanoma (8ava. Edición)

N	Nx	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)	
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica	
	N1	N1a	micro metástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto)
		N1b	Ganglio linfático clínicamente detectado
		N1c	Metástasis en tránsito, satélites o microsátélites sin afectación ganglionar
N2	N2a	micro metástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos)	
	N2b	metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos	
N3	N2c	metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsátélites	
	N3a	N3a	4 o más micro metástasis en ganglios linfáticos
		N3b	4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado adenopático
N3c		2 o más micro metástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y metástasis en tránsito, satélites o microsátélites.	

Elaboración propia. Información recuperada de los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo<sup>26</sup>.

Tabla 10.2 TNM del AJCC para el melanoma (8ava. Edición)

M	M0 sin evidencia de metástasis ganglionares
	<p>M1 M1a: metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M1a (0): LDH normal</li> <li>- M1a (1): LDH elevado</li> </ul> <p>M1b: metástasis pulmonares con/sin M1a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M1b (0): LDH normal</li> <li>- M1b (1): LDH elevada</li> </ul> <p>M1c: metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M1c (0): LDH normal</li> <li>- M1c (1): LDH elevada</li> </ul> <p>M1d: metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M1d (0): LDH normal</li> <li>- M1d (1): LDH elevada</li> </ul>

Elaboración propia. Información recuperada de los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo<sup>26</sup>.

La última edición de la estadificación del AJCC para el melanoma confiere al espesor de Breslow y la ulceración la máxima relevancia. Se establecen modificaciones en la categoría N y en la categoría M, así como en la estadificación. Se necesitarán series que puedan validar si la capacidad de predicción de este nuevo sistema de estadificación es superior o no a los previos<sup>26</sup>.

Tabla 10 Sistema de Estadificación TNM del AJCC para el melanoma

Tabla 11. Sistema de estadificación TNM del AJCC para el melanoma (8.aed.)			
Tis	N0	M0	Estadio 0
T1a-T1b	N0	M0	Estadio IA
T2a	N0	M0	Estadio IB
T2b-T3a	N0	M0	Estadio IIA
T3b-T4a	N0	M0	Estadio IIB
T4b	N0	M0	Estadio IIC
T0	N1b/1c	M0	Estadio IIIB
T0	N2b/2c, N3b/3c	M0	Estadio IIIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	Estadio IIIA
T1a/b-T2a	N1b/1c, N2b	M0	Estadio IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	Estadio IIIB
T1a/T3a	N2c/N3a, b, c	M0	Estadio IIIC
T3b/T4a	N1-N3	M0	Estadio IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	Estadio IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	Estadio IIID
Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1	Estadio IV

Elaboración propia. Información recuperada de los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo<sup>26</sup>.

#### 2.4.5 Diagnóstico

El examen físico completo obedecería en ser el primer paso que debe cumplirse al pie de la letra, la inspección de la piel suele pasarse por alto al momento de la valoración médica, sin embargo, esto puede conseguir distinguir las lesiones pigmentadas benignas a las de melanoma temprano, detectando aquellas que demuestren características sugestivas de malignidad, el ABCDE anteriormente explicado proporciona una guía referencial para este propósito. Tener en cuenta que el melanoma cuenta con un crecimiento asimétrico, márgenes irregulares, diversidad de color, del patrón de pigmentación y crecimiento rápido con un tamaño superior a 6 mm, en el 70% de los casos el acelerado crecimiento de tamaño y cambio de color en la pigmentación son los síntomas precoces de una posible transformación maligna<sup>27</sup>.

En ocasiones se requieren de técnicas complementarias que incrementan la especificidad y sensibilidad del tratamiento. La dermatoscopia es un cribado no invasivo que permite la evaluación de la piel con un sistema óptico y una fuente de luz para visualizar en profundidad estructuras dérmicas no accesibles a la simple inspección visual. Permite observar estructuras de la interfase dermis-epidermis y dermis papilar, basada en criterios que han sido relacionados con características histológicas específicas, su mayor utilidad consiste en establecer la necesidad o no para realizar biopsia de ganglio centinela. Sin embargo, la dermatoscopia es un examen accesible de bajo costo y que mejora la exactitud de diagnóstico clínico del melanoma<sup>27</sup>.

El diagnóstico histológico, que está determinado por la biopsia escisional siempre que sea posible, es el procedimiento a elección ya que extirpa la totalidad de la lesión y permite un análisis completo, es recomendable realizarla en un margen quirúrgico entre 2 y mm, para que no esto no altere el drenaje linfático de la zona en caso de que el paciente requiera ser sometidos a otro tipo de estudios como la linfogammagrafía o la biopsia del ganglio en centinela<sup>28</sup>.

La biopsia escisional se deberá realizar valorando la cirugía definitiva, en el caso de que el diagnóstico de melanoma se confirme. Así, la incisión deberá planificarse siguiendo las líneas de Langer del tronco y paralelo al eje longitudinal de las extremidades en el brazo y la pierna. Tales incisiones facilitarán la subsecuente exéresis local amplia y minimizará la necesidad de injertos o colgajos locales. Se recomienda evitar manipular la lesión sospechosa con punciones, curetajes, legrados y afeitados, así como su tratamiento con electrocoagulación, láser, crioterapia u otros métodos que dificulten el correcto estudio histopatológico de la pieza<sup>28</sup>.

En ocasiones es permitido realizar una biopsia incisional también conocida como biopsia en sacabocados, haciendo una incisión profunda de la zona más gruesa ya sea palpable o guiada bajo dermatoscopia, se utiliza en general en casos de sospecha clínica baja, localización de lesión en cara o un área en donde la exéresis resulte mutilante. Sin embargo, no es de primera elección ya que es difícil diferenciar benignidad y malignidad de esta, así como no aportar los datos pronósticos requeridos en caso de tratarse de un MM<sup>28</sup>.

Estudios de extensión que pueden resultar útiles en función del estadio de la enfermedad:

- 1- Cuadro hemático, función renal con creatinina en suero y nitrógeno ureico en suero, perfil hepático y niveles de LDH deben ser solicitados en todos los estadios de la enfermedad.
- 2- Radiografía de tórax en estadios localizados en estadios I- IIB.
- 3- Tomografía axial computarizada (TAC) toraco abdominopélvica con contraste se debe realizar en estadios IIC- III.
- 4- Para diferenciar lesiones hepáticas que no se encuentren del todo claras en la TAC puede ser útil solicitar resonancia magnética hepática.
- 5- Tomografía por emisión de positrones, indicada en la estadificación de tumores metastásicos.
- 6- En estadios IV en donde se encuentren o no síntomas neurológicos, como deterioro o signos de focalización se debe solicitar una resonancia magnética cerebral para detección metastásica en esta área anatómica<sup>28</sup>.

#### **2.4.5.1 Biopsia de ganglio centinela (BCG) en el Melanoma**

Este estudio se basa en la identificación y el estudio histológico del ganglio que recibe el drenaje linfático directo de un tumor, busca detectar la presencia de micro metástasis en los ganglios regionales. Indicada en enfermos a partir de estadios IB en adelante, el procedimiento se debe practicar en el mismo acto quirúrgico que la extirpación local amplia del melanoma primario para lograr la máxima eficacia. La BGC puede no ser exacta cuando se realiza después de una extirpación local amplia en zonas de drenaje ambiguas o después de la creación de un colgajo cutáneo local, debido a que la inyección del radiocoloide se realiza lejos de la localización primaria verdadera<sup>29</sup>.

El éxito en la realización de la BCG está relacionado con tres elementos:

- 1- Determinar preoperatoriamente ganglios linfáticos regionales, aproximación en el número y localización del o los ganglios centinela.
- 2- Localización intraoperatoria y mapeo linfático

- 3- Evaluación patológica cuidadosa del ganglio centinela obtenido para identificar las células tumorales<sup>29</sup>.

La linfografía isotópica había sido utilizada en el melanoma para determinar con seguridad los ganglios linfáticos regionales correspondientes a la localización del tumor, el propósito de la linfografía isotópica preoperatoria en la BGC radica en identificar y definir todas las cadenas ganglionares regionales con riesgo de presentar metástasis e identificar la presencia de ganglios centinelas en tránsito localizados fuera de las cadenas ganglionares regionales, localizar el ganglio centinela en relación con el resto de los ganglios de la cadena regional y finalmente estimar el número de ganglios centinelas en la cadena ganglionar regional que tendrán que ser extirpados. Para tener más seguridad en la detección de los verdaderos ganglios centinelas de la zona donde estaba el melanoma, la infografía isotópica debe ser realizada antes de la ampliación de los márgenes de seguridad en la extirpación del melanoma<sup>29</sup>.

En síntesis, la finalidad de la biopsia de ganglio centinela está considerada en la utilidad diagnóstica, pronóstica y demostrar presencia o no de metástasis ganglionares. “La sensibilidad de la BGC en la detección de metástasis ganglionares regionales ocultas fue del 94,4% y la especificidad como valor predictivo positivo fue del 100% y como valor predictivo negativo del 98,6%”<sup>29</sup>.

## **2.4.6 Tratamiento**

### **2.4.6.1 Tratamiento quirúrgico del melanoma primario**

El tratamiento definitivo del melanoma maligno primario consiste en su extirpación quirúrgica en cuanto el diagnóstico se encuentre confirmado histológicamente o por medio de la toma de biopsia, tratando de que el tiempo entre la biopsia y el tratamiento quirúrgico se reduzca a lo medida que sea posible. El índice de Breslow que es quien mide grosor del tumor es importante en la estadificación, así como en la determinación de piel sana recomendados en la extirpación. Según B Martínez-Amores et al<sup>28</sup> los márgenes de escisión aun no son exactos, al tratarse de un melanoma in situ recomienda un margen de 0.5 cm,

melanomas con un espesor de Breslow de 1mm o menor sugiere un margen de 1 cm y melanomas con espesor de Breslow mayor a 1 mm recomienda un margen de 2 cm.

Cuando el melanoma se identifica de forma precoz, es decir, en la fase de crecimiento radial y la enfermedad un está localizada en piel la escisión quirúrgica puede permitir la curación clínica en contraste con la fase de crecimiento vertical en donde el melanoma ya cuenta con capacidad metastásica y suele hacer resistencias frente a los métodos habituales de terapia<sup>30</sup>.

En ocasiones, el tratamiento quirúrgico del tumor primario se debe adaptar a las peculiaridades anatómicas de algunas localizaciones, de algunos tumores de gran tamaño o a la situación médica del paciente. Así, en el caso de los tumores de la unidad ungueal invasores, se recomienda la amputación por debajo de la articulación interfalángica distal. No obstante, en los tumores subungueales en estadio 0 (in situ) se debería plantear una cirugía conservadora (exéresis en bloque del aparato ungueal y reconstrucción con injerto de piel o plastia)<sup>28</sup>.

En los casos de lentigos malignos y melanomas lentiginosos acrales, la cirugía micrográfica de Mohs cuenta con evidencia de ser una opción válida y en aquellos en donde las localizaciones anatómicas en las que obtener un margen adecuado puede resultar complicado o mutilante<sup>28</sup>.

#### **2.4.6.2 Tratamiento quirúrgico de la enfermedad ganglionar (Linfadenectomía)**

Se realizará de forma selectiva en aquellos casos sin evidencia clínica de enfermedad regional en los que la BGC haya demostrado la presencia de micro metástasis ganglionares, como se ha comentado previamente. En aquellos pacientes con afectación ganglionar evidente, por sospecha clínica (palpación) o por técnicas de imagen y confirmado histológicamente, se practicará una linfadenectomía terapéutica. El tipo de linfadenectomía recomendada variará en función de la localización de las metástasis ganglionares:

1. Ganglios axilares: disección axilar en bloque.

2. Ganglios inguinocrurales: disección inguinal. La inclusión de los ganglios ilíacos (superficiales o profundos) se realizará en función de los estudios de imagen.
3. Ganglios intraparotídeos: parotidectomía superficial y disección cervical modificada.
4. Ganglios cervicales: disección cervical homolateral. Se consideran contraindicaciones relativas a la linfadenectomía la presencia de metástasis a distancia y la supervivencia a largo plazo poco probable por otras causas. De forma individual se valorará el estado general del paciente y la patología de base concomitante. En el examen histopatológico se recogerá el número total de ganglios examinados, el número de ganglios metastatizados y si existe extensión neoplásica extranodal<sup>28</sup>.

#### **2.4.6.3 Terapias Adyuvantes**

Este concepto se centra en la idea de que estas terapias pueden tener cierto efecto en las micro metástasis las cuales eventualmente pueden ser las responsables de las recaídas, las tasas de recaídas en MM de alto riesgo se sitúan entre 50-80%, esto marca la necesidad de un tratamiento que complementé la cirugía para disminuir riesgo de recaída y mejorar la supervivencia. Para considerar el tratamiento adyuvante se distinguen melanomas de alto y bajo riesgo tras la cirugía con intención curativa. Se consideran melanomas de alto riesgo aquellos que se estadifican como IIB-C (T4 o T3 con ulceración) y III (con afectación ganglionar)<sup>30</sup>.

La inmunoterapia con interferón  $\alpha$ -2b a dosis alta ha demostrado mejoría de la patología, así como la supervivencia, la inmunoterapia funciona interfiriendo en que el cáncer produzca proteínas que emulan las del sistema inmunitario. Por otra parte, la radioterapia podría ser considerado en casos seleccionados para mejorar el control local en tumores intervenidos con margen subóptimo de melanomas de alto riesgo de recaída como en el caso del lentigo maligno, Además podría indicarse en algunos estadios III con más de tres ganglios afectados, rotura capsular o ganglios mayores de 3 cm<sup>30</sup>.

#### 2.4.6.4 Tratamiento de la enfermedad metastásica

Se basa en tres pilares, inmunoterapia, terapias dirigidas contra la mutación BRAF y quimioterapia.

##### 1. Inmunoterapia:

Comprende un conjunto de fármacos dirigidos contra estos puntos de control, capaces de reactivar la respuesta inmune fisiológica mediada por linfocitos T citotóxicos con fin antitumoral. El Ipilimumab corresponde anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), considerado un punto de control inmunológico clave en la progresión del melanoma. En nivolumab y pembrolizumab. Son anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G4 que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). Constituye un punto de control regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria antitumoral<sup>28</sup>.

##### 2. Terapias contra la mutación del BRAF:

“La combinación de un inhibidor de BRAF (dabrafenib y vemurafenib) y un inhibidor de MEK (trametinib y cobimetinib) constituyen el tratamiento de elección en pacientes con mutación BRAF”<sup>28</sup>.

##### 3. Quimioterapia:

La quimioterapia se refiere al uso fármacos para destruir las células cancerosas, evitando que las células cancerosas crezcan, se dividan, y produzcan más células. la quimioterapia solo debe considerarse como tratamiento puente a las nuevas terapias, en pacientes que han progresado a las mismas o en aquellos en los que estén contraindicadas o no disponibles<sup>28</sup>.

En la siguiente tabla se expondrá las terapias medicamentosas utilizadas para el melanoma metastásico, se incluyen dosis y según el nivel de evidencia la indicación en cuanto su utilidad.

Tabla 11 Fármacos utilizados en el MM metastásico

Tabla 12. Fármacos utilizados en el MM metastásico		
Esquema	Posología	Indicación
Ipilimumab	3 mg/kg/21 días IV	2ª línea
Nivolumab	3 mg/kg/14 días IV	1ª línea Mutados sin síntomas de rápida progresión tumoral
Pembrolizumab	2 mg/kg/21 días IV	1ª línea Mutados sin síntomas de rápida progresión tumoral
Dabrafenib + trametinib	150 mg/12 h VO + 2 mg/24 h VO	1ª línea mutado altamente sintomáticos
Vemurafenib + cobimetinib	960 mg/12 h VO + 60 mg/24 d1-21/28 días VO	1ª línea mutado altamente sintomáticos
Dacarbacina	200-250 mg/m <sup>2</sup> /d1-5/21 días IV	Terapia puente hasta nuevas terapias o 2ª línea
aclitaxel + carboplatino	175 mg/m <sup>2</sup> /21 días IV + AUC6/21 días IV	Terapia puente hasta nuevas terapias o 2ª línea

Elaboración propia, información recuperada de: Melanoma<sup>28</sup>

## 2.5 Marcadores tumorales (MT) utilizados en el melanoma maligno

Los marcadores tumorales son conocidos como sustancias producidas o inducidas por la célula neoplásica, en donde reflejan su crecimiento y/o actividad. Permite poner al descubierto la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. Son identificados al combinar la sangre y orina con anticuerpos sintéticos que reaccionan con las proteínas de los marcadores tumorales<sup>31</sup>.

Los marcadores tumorales pueden agruparse en tres categorías:

1. Proteínas tumorales específicas: Son aquellas producidas por el tumor relacionado al proceso de indiferenciación. Se obtiene una producción activa y constante de proteínas de fusión, dado porque un oncogén es traslocado y fusionado a un promotor activo de otro gen. Esto conlleva al desarrollo de una enfermedad maligna, ante esto para citar un ejemplo es el cromosoma Filadelfia que es un MT relacionado con la leucemia mieloide crónica<sup>31</sup>.
2. Proteínas no específicas o marcadores relacionados con células malignas: Este tipo de marcadores se expresan en algunas células durante el período embrionario y en células cancerosas. Los más comunes son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la alfafetoproteína. Son antígenos oncofetales que también se expresan en sustancias originadas por el tejido circundante al tumor<sup>31</sup>.
3. Proteínas celulares específicas sobre expresadas en células malignas: Son el tipo de sustancias que ante un estado fisiológico normal se encuentran en muy poca cantidad, sin embargo, ante la presencia de un tumor su producción se acelera dado su proceso de proliferación, por ejemplo, ante la sospecha de un cáncer de próstata en donde la PSA (antígeno prostático) se eleva en caso de ser positivo<sup>31</sup>.

El objeto de estudio de los marcadores tumorales en esta investigación recae en la importancia que en la actualidad han sido estudiados numerosamente, ya que con su medición se ha logrado establecer diagnósticos de tumores, determinar pronóstico en ciertos tipos de cáncer, monitorizar la eficiencia del tratamiento y posibilidad de recurrencia.

Específicamente en el melanoma maligno numerosos biomarcadores tumorales han sido estudiados y publicados en la literatura, sin embargo, en esta revisión bibliográfica se abordarán los más relevantes y que cuentan con mayor sustento científico. Por lo que serán descritos puntualmente a continuación.

#### Lactato Deshidrogenasa:

Se trata de una enzima que puede estar presente en prácticamente todas las células del cuerpo, Sin embargo, niveles que sobresalgan de su normalidad hace pensar en que hay un proceso de lisis celular tumoral, encendiendo alertas de una posible progresión de la enfermedad. Fisiológicamente la LDH se encarga de catalizar la transformación de lactato a piruvato reduciendo el NAD<sup>+</sup> y NADH. En el MM tiene un carácter pronóstico en el estadio IV según la clasificación anteriormente descrita de la AJCC, diversas guías hacen énfasis en la utilización de este marcador ya que niveles altos de esta enzima generalmente se encuentran relacionados con una supervivencia más pobre. En su variable negativa no ha demostrado tener mayor beneficio en cuanto a detección temprana<sup>32</sup>.

#### Antígeno Inhibidor del Melanoma (MIA):

Este antígeno tiene mayor relación en cuanto a la probabilidad metastásica, ya que de manera normal este marcador no está presente en los melanocitos habitualmente, pero en aquellos en donde hay riesgo de presentar metástasis se encuentran elevados en las células. Estos niveles séricos altos están relacionados con un peor pronóstico, por lo que su uso radica en la monitorización de personas con melanoma maligno y así estar alerta ante estar enfrentándose a una posible recurrencia o metástasis<sup>32</sup>.

#### Melan A:

También conocido como MART-1, presente en las células del melanoma. Las células T las reconocen debido al marcador específico que vincula al MART-1, por lo tanto, este marcador se encarga de la diferenciación del Melanoma. Su principal función recae en generar pronóstico, la disminución de la tinción inmunohistoquímica de este marcador está relacionado con un pronóstico para nada favorecedor<sup>32</sup>.

Proteína fijadora de calcio S-100:

La S100-B es uno de los marcadores tumorales relacionados con el melanoma maligno más estudiados, debido a que las células metastásicas del melanoma expresan la subunidad alfa y beta en esta proteína, por lo que su utilización radica tanto en diagnóstico temprano de la enfermedad, así como en vigilancia para evaluar recurrencia, metástasis tanto regional como a distancia. Es una proteína citoplasmática fijadora de calcio que está localizada en una amplia variedad de células, incluyendo el melanoma<sup>32</sup>. “niveles elevados de esta proteína en pacientes metastásicos o de alto riesgo de recidiva se relacionan con peor pronóstico de la enfermedad y mayor riesgo de progresión”<sup>32</sup>.

Es muy utilizada en cuanto al seguimiento para determinar la respuesta ante al tratamiento, útil para controlar la respuesta a la quimioterapia y la inmunoterapia en el melanoma maligno metastásico<sup>32</sup>.

La S100A4 es una variante de esta familia, también llamada proteína asociada a metástasis se sobre expresa en una variedad de entidades tumorales y es un marcador independiente para la progresión tumoral, la invasión, la metástasis, la mala supervivencia y el pronóstico, influye en la motilidad celular, la inflamación, la angiogénesis y la apoptosis debido a la interacción entre las células tumorales y su microambiente<sup>33</sup>.

S100A13, otro marcador pronóstico prometedor para el melanoma sea un indicador del cambio angiogénico que facilita la progresión de la enfermedad, existe una correlación entre la expresión de S100A13 y la resistencia a la quimioterapia con respecto a la dacarbazina y la temozolomida en los tumores de melanoma humano por lo que esta enzima podría ser un marcador valioso para identificar a los pacientes con melanoma que responden a la quimioterapia<sup>33</sup>.

Las proteínas de unión al calcio S100A8 y S100A9 pueden dimerizarse para formar calprotectina, cuya liberación durante el daño tisular se ha relacionado con la inflamación y la metástasis, la calprotectina es uno de los mediadores proinflamatorios liberados por los queratinocitos expuestos a la radiación UV. Estas proteínas estimulan la proliferación y migración celular a través del receptor de reconocimiento de patrones RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada). Por lo que el S100A8/A9 se ha estudiado como un

nuevo marcador predictivo para el tratamiento con ipilimumab de pacientes con melanoma metastásico en estadio IV. Detectando un aumento pronunciado de los niveles séricos de S100A8/A9 en pacientes que no respondieron ya después de la primera infusión de ipilimumab, y una disminución en comparación con los niveles iniciales en pacientes con melanoma que respondieron<sup>33</sup>.

**KI67:**

Es un marcador muy utilizado porque posee las ventajas de determinar el índice proliferativo del tumor además de ser rápido y de fácil acceso, esta proteína está asociada a la proliferación celular que se detecta en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular, su uso radica como indicador de evolución clínica, la tinción con KI67 es competente para evaluar el crecimiento de los tumores incluyendo el melanoma maligno<sup>34</sup>.

**BCL2:**

Este gen codifica la proteína 25Kd que se encuentran las membranas mitocondriales, retículo endoplasmático y envoltura nuclear, la expresión excesiva de BCL2 provoca inhibición de la apoptosis consecuentemente aumentando la probabilidad de generar células cancerosas. Su uso está implicado en el diagnóstico del melanoma maligno y se relaciona con resistencia a los tratamientos antitumorales<sup>34</sup>.

**HMB45:**

Es un anticuerpo que ante una reacción positiva indica formación de melanosomas y directamente proporcional diferenciación melanocítica, reacciona con melanocitos maduros o con lesiones melánicas. (nevus etc.) La utilidad se ha centrado en el diagnóstico de la enfermedad, así como pronóstico ya que su demostración inmunohistoquímica se relaciona con pobre pronóstico<sup>34</sup>.

## **2.6 Documentos de aplicación en servicios de salud**

Si bien es cierto en Costa Rica no existe una guía o protocolo formal para el manejo del cáncer de tipo melanoma maligno en específico, sin embargo, según el manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica, habla de manera muy concisa respecto a su proceder en cuanto se esté frente a esta patología.

Dicha guía se enfatiza en las indicaciones para radioterapia, bajo un nivel de evidencia grado B, enumera que tipo de pacientes requieren de este manejo:

1. Pacientes con lesiones en tránsito irresecables. (categoría B).
2. Pacientes con metástasis ganglionares en cabeza y cuello, deben recibir radioterapia P.O. adyuvante con hipofraccionamiento (categoría B).
3. Pacientes con metástasis de melanoma maligno en tránsito, quienes están libres de enfermedad después de resección quirúrgica. (categoría B).
4. Pacientes con metástasis en el S.N.C.

Las dosis recomendadas para radioterapia postoperatoria consisten en 6 Gy por fracción dos veces a la semana para una dosis total de 30 Gy<sup>35</sup>.

Otros países cuentan con protocolos más amplios y formales en cuanto al melanoma maligno, mencionando algunos de ellos como es el caso de Colombia, México y España. Las cuales tiene como objeto de fomentar un referente nacional para poder orientar al médico tratante al momento de tomar decisiones clínicas.

La guía de práctica clínica del Instituto Mexicano Nacional del Seguro Social pone a disposición del personal de segundo y tercer nivel de atención recomendaciones basada en evidencias para lograr estándares nacionales para:

1. Conocer los datos clínicos para realizar un diagnóstico oportuno de melanoma maligno
2. Describir los criterios dermatoscópicos característicos del melanoma maligno
3. Describir las indicaciones y utilidad de los estudios de extensión para la valoración integral del paciente con MM.
4. Desalentar el uso de biopsia por perforación y por rasurado en lesiones sospechosas de MM
5. Desalentar la electro-fulguración de lesiones pigmentadas<sup>36</sup>.

Según el protocolo de manejo del paciente con cáncer de la República de Colombia, su guía tiene como objetivo unificar criterios de manejo y proveer la ruta crítica de abordaje del melanoma en aspectos de evaluación, riesgo, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, rehabilitación y cuidado paliativo, a la luz de la evidencia científica actual, de las condiciones del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (SGSSS), y de los conceptos de expertos temáticos de índole nacional y de pacientes con esta condición<sup>37</sup>.

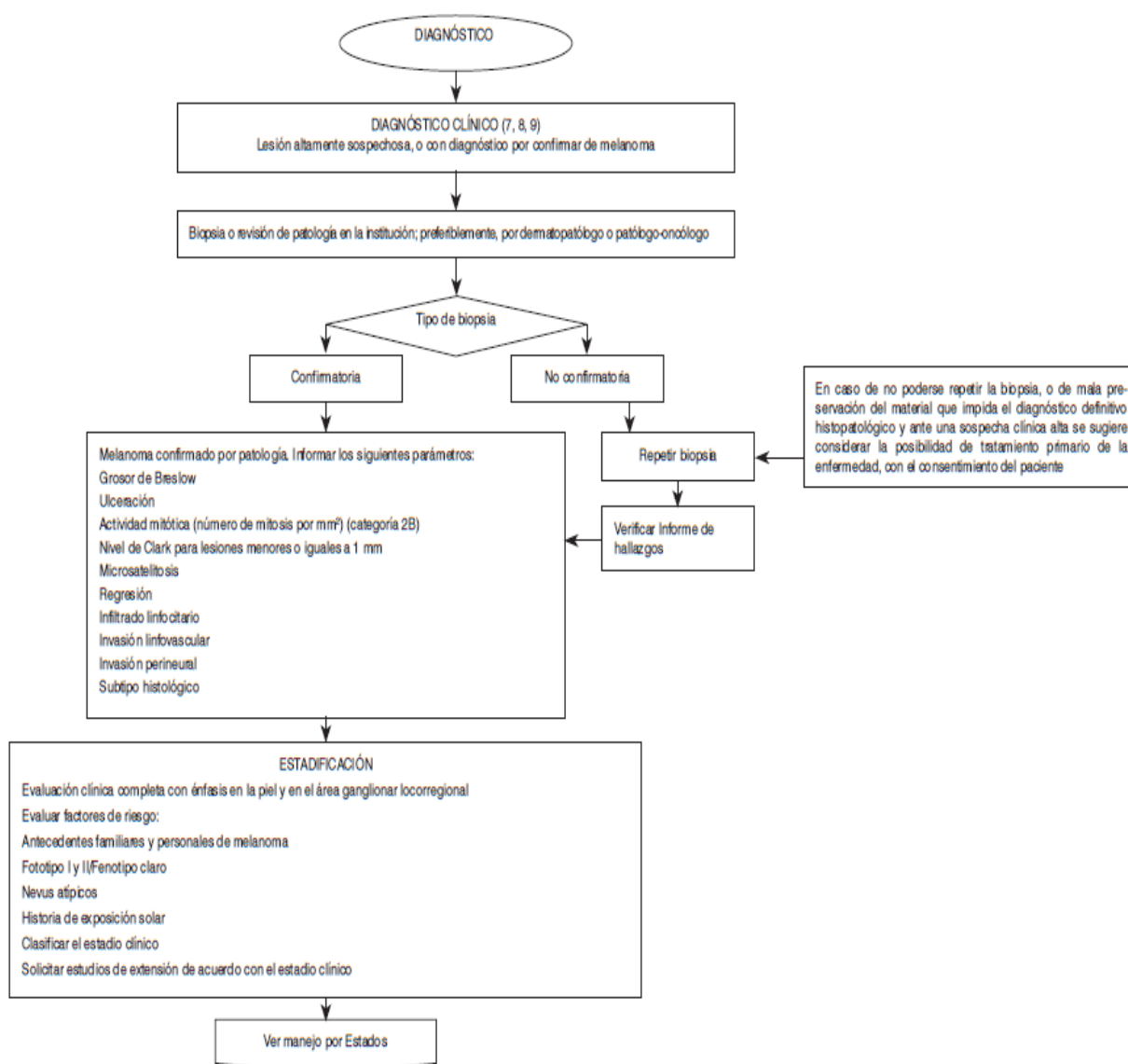


Imagen 11 Protocolo del diagnóstico MM, recuperada de Protocolo de manejo del paciente con Cáncer “Melanoma Maligno”<sup>37</sup>.

Según la guía colombiana cuentan con un protocolo de seguimiento según estadio clínico, en la siguiente imagen se muestra el algoritmo sustraído de a guía<sup>37</sup>

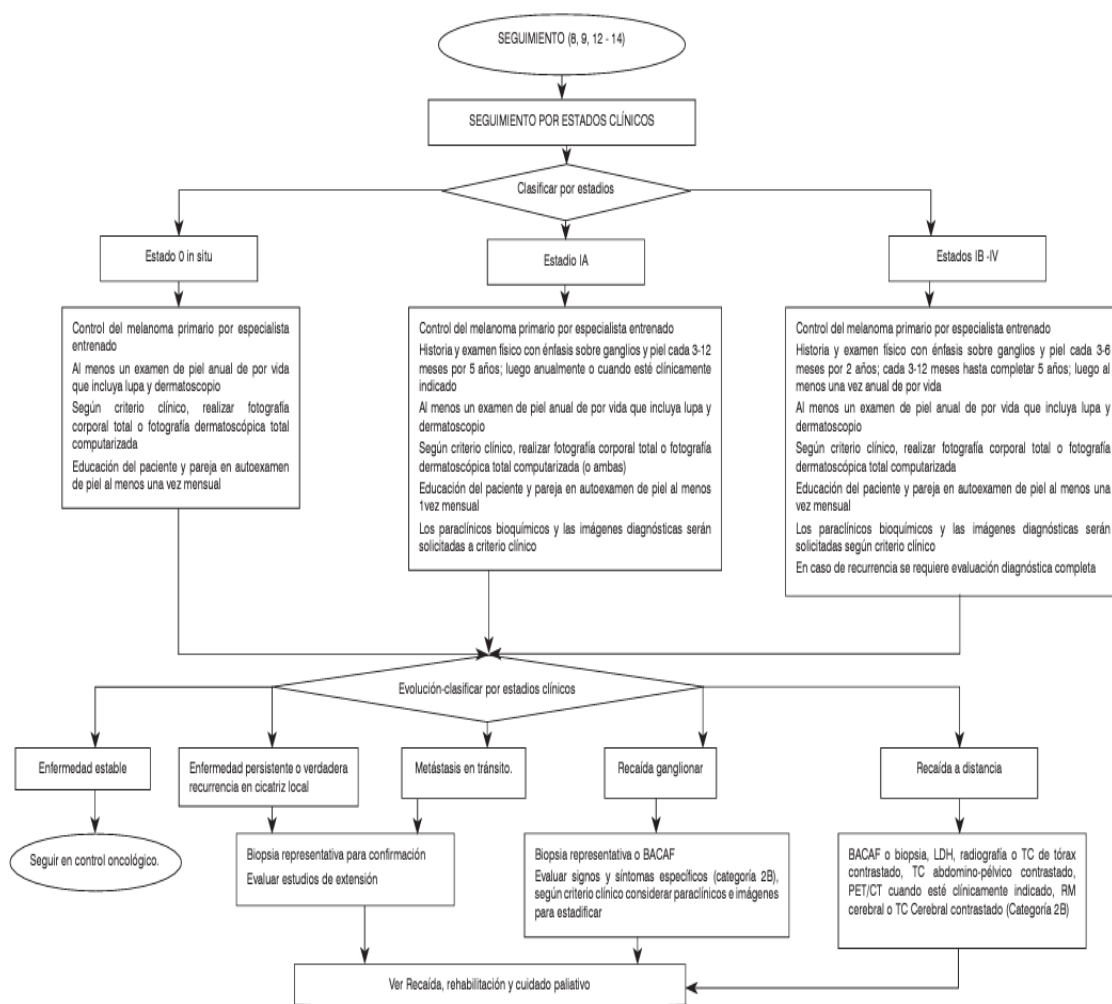


Imagen 12 Seguimiento de estadios clínicos guía colombiana MM<sup>37</sup>.

Dicha guía se caracteriza por la importancia del manejo paliativo, en donde manejan un protocolo establecido para el manejo de la misma, el cual se muestra a continuación<sup>37</sup>.

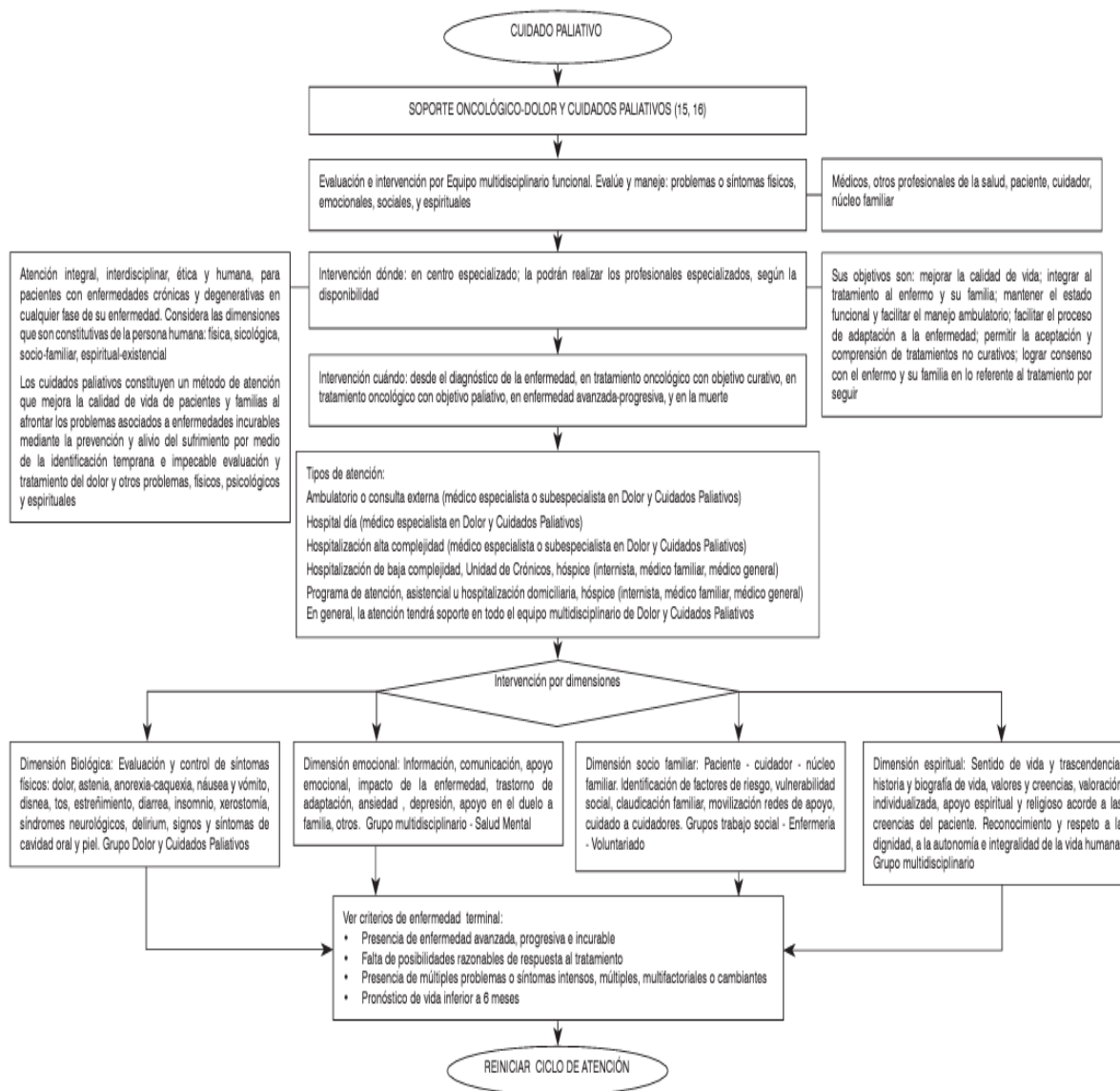


Imagen 13 Cuidados paliativos guía colombiana de MM<sup>37</sup>.

La Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología<sup>38</sup> ha impulsado la adaptación de Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre los principales tumores cutáneos, con el objetivo de adaptar un conjunto de recomendaciones, basadas en la mejor evidencia posible, que ayuden en la toma de decisiones en el manejo de los pacientes con melanoma.

Fue elaborada con base a las principales academias de dermatología o cáncer (como por ejemplo National Guidelines Clearinghouse, Guidelines International Network, Guiasalud, Institute for Clinical Systems Improvement, NICE, New Zealand Guidelines Group, Scottish Guidelines Network, Cochrane library, British Academy of Dermatology, American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology, NCCN)<sup>38</sup>.

En esta guía entre las recomendaciones de evidencia B y que tiene concordancia con las anteriormente citadas, corresponde a dejar atrás el uso de biopsia de tipo incisional como el afeitado por su poca fiabilidad para el diagnóstico. “Sugerimos emplear la biopsia escisional para la confirmación histológica del melanoma. Sin embargo, en lesiones grandes localizadas en zonas como la cara o las partes acras donde esta puede conllevar alteraciones estéticas o funcionales importantes se puede emplear una biopsia parcial, conociendo las limitaciones que éstas ofrece para el diagnóstico correcto del melanoma”<sup>38</sup>.

En cuanto al diagnóstico molecular recomiendan que en situaciones de alta incertidumbre (tumores “borderline” o de comportamiento incierto), las técnicas citogenéticas pueden ser de ayuda. Sin embargo, su valor diagnóstico se considera incierto. Sugieren que deben usarse de forma individualizada, juntamente con la evaluación clínico-patológica y preferiblemente su interpretación debe ser consensuada entre expertos<sup>38</sup>.

Entre las recomendaciones de esta guía española se encuentra la utilización de biopsia, así como tratamiento quirúrgico del tumor primario, establecen Tanto la biopsia incisional como el afeitado ofrecen peor fiabilidad que la biopsia escisional en el diagnóstico del melanoma y sugieren emplear la biopsia escisional para la confirmación histológica del melanoma. Sin embargo, en lesiones grandes localizadas en zonas como la cara o las partes acras donde esta puede conllevar alteraciones estéticas o funcionales importantes se puede emplear una biopsia parcial, conociendo las limitaciones que éstas ofrece para el diagnóstico correcto del melanoma<sup>38</sup>.

Las pruebas de estadificación y seguimiento son útiles para la detección precoz de las metástasis clínicamente ocultas, sobre todo a partir del estadio III, siendo especialmente

relevantes para una correcta estadificación y un tratamiento sistémico adecuado precoz. No se ha demostrado que esto incida directamente en una mejora de la supervivencia de los pacientes y hay que tener en cuenta la proporción de falsos positivos y la guía recomienda la realización de pruebas complementarias debe estar guiada por signos y síntomas que hagan sospechar metástasis. En estadios avanzados se recomienda la realización de pruebas complementarias para estadificar correctamente y llevar a cabo el tratamiento adecuado<sup>38</sup>.

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Enfoque**

El enfoque de esta investigación es de revisión bibliográfica ya que pretende describir el melanoma maligno, incluyendo etiopatogenia, características clínicas, estadificación, diagnóstico y tratamiento. Mediante la búsqueda de artículos, además de indagar en cuanto el uso de los marcadores tumorales, su uso en el diagnóstico, prevención y supervivencia.

De tal forma que en este capítulo se dará a conocer la forma de recolección de datos de forma detallada, describe el tipo investigación, técnicas de recolección de información, las fases que permitieron alcanzar los objetivos propuestos y la planificación de la investigación.

### **3.2 Tipo de estudio**

Se realiza un estudio de investigación de revisión bibliográfica, guías y protocolos de atención, metaanálisis. Según Santa Cruz de la palma define los enfoques de revisión bibliográfica como:

La revisión bibliográfica es considerada como un estudio detallado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto. En sí la revisión tiene como finalidad examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva. El término búsqueda bibliográfica en el contexto de la revisión comienza a entenderse en si como un estudio en sí mismo, en el cual el revisor tiene un interrogante, recoge datos (en la forma de artículos previos), los analiza y extrae una conclusión. La diferencia fundamental entre una revisión y un trabajo original o estudio primario es la unidad de análisis, no los principios científicos que se aplican. Diferentes autores apuntan las múltiples utilidades de la revisión bibliográfica, pero podemos agrupar los objetivos que persiguen la revisión de la bibliografía en función de tres finalidades esenciales: el proceso de investigación, la aplicación de la evidencia científica a la práctica del cuidado, y la actualización académica.<sup>39</sup>

El objetivo de este trabajo es reunir información concreta de los principales tipos de cáncer malignos, enfocándose en el melanoma maligno, dar a conocer información de los marcadores tumorales más estudiados en la actualidad y su utilidad, así como presentar guías clínicas en canto abordaje, diagnóstico y tratamiento tanto en Costa Rica como en otras partes del mundo.

### 3.3 Fuentes de información

Para realizar el sustento bibliográfico de esta tesis se utilizó los siguientes buscadores:

1. Google Académico: Corresponde a un motor de búsqueda gratuito en el cual están disponibles numerosos artículos científicos, investigaciones, reportes de casos o textos completos de una gran gama de disciplinas.
2. Pubmed: Opera de forma gratuita, dejando al alcance de investigaciones, artículos, científicos médicos en especial basados en la biblioteca nacional de los Estados Unidos de Norteamérica.
3. ElSevier: Un servidor que sustenta artículos o editoriales académicas de los Países Bajos, con gran contenido de publicaciones académicas científicas médicas.
4. Actas Dermo-Sifiliográficas: Se trata de un buscador gratuito que se especializa en poner al alcance de los lectores o investigadores numerosos artículos relacionados de la especialidad de dermatología.
5. Libros físicos como el libro de patología funcional Robbins y Cotran que suministraron valiosa información en cuanto a fisiología y a características del tema en cuestión; Fundamentos de medicina y dermatología que ayudó para sustentar la clasificación de las lesiones elementales en piel.
6. Páginas Web como la American Cancer Society, en donde se pudo obtener información actualizada en cuanto a epidemiología.
7. Biblioteca de la Universidad de Costa Rica: es un motor de búsqueda gratuito, de artículos científicos médicos tanto nacionales como internacionales.
8. BINASS: es un motor de búsqueda gratuito, de artículos científicos médicos tanto nacionales como internacionales, de la biblioteca del Hospital San Juan de Dios, así como artículos enviados por ellos vía correo electrónico.
9. Scientific Journals: Es un motor de búsqueda que incluye amplio registro de artículos médicos, metaanálisis, reportes de caso, algunos de ellos de forma paga, pero también contiene contenido gratuito.

### **3.4 Población y muestra**

La población de estudio que se decide utilizar en esta investigación científica incluye artículos de revisión, reportes de caso del melanoma maligno, la utilidad de los marcadores tumorales como apoyo para prevención de metástasis y efectividad del tratamiento.

La muestra de esta investigación es una recopilación de artículos científicos, de los cuales se incluyeron: guías, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, ensayos controlados aleatorizados, estudios experimentales, que hablen de los cánceres de piel malignos tipo melanoma, estudios de marcadores tumorales y guías para estandarizar un protocolo de acción ante la enfermedad.

### **3.5 Criterios de búsqueda**

En este apartado se explica los motores de búsqueda correspondiente a cada objetivo específico de la investigación, por lo tanto, en la siguiente tabla se expondrá el sustento bibliográfico de la tesis.

Tabla 12 Criterios de búsqueda según objetivo en estudio

Tabla 13. Criterios de búsqueda según objetivo en estudio				
Objetivo	Descripción	Motores de búsqueda	Periodos de búsqueda	Idioma
Describir las características fisiopatológicas asociadas al melanoma maligno.	-Definición, características clínicas, clasificación, estadificación, diagnóstico y tratamiento del melanoma maligno Principales tumores malignos de piel. (CBC y CE)	-Google Académico -Scientific Journal -Pubmed -Libros de texto físicos (Robbins & Cotran, dermatología estructural) -Artículos facilitados por BINASS	2016-2022	Español Inglés
Identificar los marcadores tumorales utilizados en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno.	Principales marcadores estudiados hasta la actualidad en el melanoma maligno.	-Actas Dermo-Sifiliográficas - ElSevier -Google Académico -Scielo Biblioteca del BINASS	2016-2022	Español Inglés
Explicar la importancia del uso de los marcadores tumorales como parte del abordaje	Marcadores utilizados como pronóstico, diagnóstico,	-Google Académico -ElSevier	2016-2022	Español Inglés

<p>integral y prevención de complicaciones asociados a la enfermedad.</p>	<p>eficacia de tratamiento y posibilidad de metástasis.</p>	<p>- Biblioteca del BINASS - Pubmed -Scientific Journals -Tesis de ciencias de la salud</p>		
<p>Determinar la existencia de guías clínicas nacionales e internacionales en las instituciones de salud para el manejo de pacientes con diagnóstico melanoma maligno.</p>	<p>Guías o protocolos utilizados a nivel nacional e internacional para el manejo de melanoma.</p>	<p>-Guía Nacional de Cáncer en Costa Rica. -Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología. Abordaje Diagnóstico de Melanoma Maligno (instituto mexicano del seguro social) -Protocolos de manejo del paciente con cáncer (Colombia)</p>	<p>2016-2022</p>	<p>Español Inglés</p>

Elaboración propia 2022.

### 3.6 Criterios de inclusión y exclusión

El presente trabajo de investigación parte de una revisión bibliográfica. Según Santa Cruz de la palma “La revisión bibliográfica es considerada como un estudio detallado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto”<sup>39</sup>.

En la siguiente tabla se expone los criterios utilizados al momento de incluir artículos a la investigación, así como los que se excluyeron.

Tabla 13 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 14. Criterios de inclusión y exclusión
Criterios de inclusión
Artículos que abarcan información de melanoma maligno, características clínicas, clasificación histopatológica, estadiaje, diagnóstico y tratamiento.
Artículos relacionados con estudios de marcadores tumorales en melanoma maligno
Artículos que hayan sido publicados entre 2016-2022
Artículos en idiomas español e inglés
Artículos en donde contenga palabras clave: Marcadores tumorales en melanoma, fisiopatología, diagnostico, factores de riesgo, pathology, markers, malignant
Criterios de exclusión
Artículos que no tenían evidencia científica comprobada
Artículos que se centraban en melanomas en otra región anatómica
Artículos reportados en carreras de la salud distintas a la medicina
Artículos con extensión menor a 4 páginas

Elaboración propia. 2022

### **3.7 Descripción del procedimiento de recolección y análisis de la información**

En la búsqueda de la información se obtuvieron 142 artículos que abarcaban fechas entre 2008- 2022, en varios idiomas entre ellos, español e inglés. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos, descartando algunos mediante su título y resumen, se redujo a una cantidad de 66 artículos, sin embargo, dejando de lado aquellos con nomenclatura desactualizada, artículos que se enfocaban en otras áreas anatómicas como mucosas o áreas genitales o artículos que tenían fecha de publicación muy antigua, con lo que se redujo a 21 artículos que cuentan con una evidencia adecuada e información actualizada.

Las fuentes de información seleccionadas se clasificaron de la siguiente manera:

#### **3.7.1 Clasificación por subtemas**

1. Generalidades de la piel, capas, conformación histológica, lesiones elementales de la piel.
2. Otro cáncer de piel malignos no melanoma, se abarca el carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.
3. Melanoma Maligno, generalidades, etiopatogenia, clínica, clasificación histopatológica, sistema de estadificación, diagnóstico y tratamiento.
4. Marcadores tumorales estudiados y utilizados en el seguimiento de la enfermedad.
5. Guías estandarizadas para el manejo del melanoma maligno, tanto a nivel nacional como internacional.

### 3.7.2 Clasificación según nivel de evidencia

Los artículos utilizados en la revisión bibliográfica son evaluados con los niveles de evidencia de Oxford (OCEBM) ya que se ajusta más a la propuesta de la investigación por incluir criterios dentro de sus propuestas como lo son el tratamiento, prevención, etiología, daño, pronóstico, diagnóstico, y prevalencia. A diferencia de otros métodos de evidencia que no se ajustan a los criterios anteriormente descritos.” Esta propuesta se caracteriza por valorar la evidencia según el área temática o escenario clínico y el tipo de estudio que involucra al problema clínico en cuestión”<sup>39</sup>.

Esta clasificación tiene la ventaja que nos asegura el conocimiento más atinente a cada escenario, por su alto grado de especialización. Además, tiene la prerrogativa de aclarar cómo afecta la falta de rigurosidad metodológica al diseño de los estudios, disminuyendo su valoración no sólo en la gradación de la evidencia, sino que también en la fuerza de las recomendaciones. Gradúa la evidencia de acuerdo con el mejor diseño para cada escenario clínico, otorgándole intencionalidad, agregando las revisiones sistemáticas (RS) en los distintos ámbitos<sup>39</sup>.

Con base en la información recopilada de los artículos con el tema de estudio, se realiza una tabla según el nivel de evidencia.

Tabla 14 Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Tabla 15. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia				
Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje (%)
1	Metaanálisis	7	1	32%
	Revisión Sistemática	9	1	41%
2	Ensayo Controlado aleatorio	2	2	9%
	Estudio clínico aleatorizado	2	2	9%
3	Estudio experimental	2	3	9%
TOTAL		22		100%

Elaboración propia, 2022.

### 3.8 Procedimiento de recolección de datos

Se realiza la revisión bibliográfica mediante una recolección de diferentes artículos, así como libros de texto, referentes al tema de melanoma maligno y el uso de los marcadores tumorales para el abordaje integral, prevención y progresión de la enfermedad, atendidos en las instituciones de salud. Durante el proceso de recolección se amplió temas adyacentes a la investigación como los principales tumores malignos de tipo no melanoma y abarcar en generalidades de la piel, sus lesiones primarias para así dar un contexto completo del proyecto bibliográfico en curso.

### **3. 9 Materiales, equipos y condiciones**

Se tomaron como materiales varios estudios científicos de fuentes de búsqueda confiables, con metaanálisis que sustentan este trabajo de investigación. No se requirió de ningún equipo o coordinación con otros funcionarios o instituciones puesto que es una revisión bibliográfica.

#### **3.10 Diseño del experimento**

Se realizó este estudio para dar a conocer a los funcionarios de ciencias de la salud conocimiento respecto a ayudas diagnosticas referentes al melanoma, así como la existencia de guías estandarizada que pueden ser de ayuda en el primer nivel de atención. Su diseño incluye la recolección de la mayor cantidad de información encontrada en la web de fuentes confiables, libros e investigaciones previas y analizar, discriminar, evaluar y brindar la información a los funcionarios de manera clara y concisa de cómo proceder ante la sospecha clínica además de tener conocimiento de un tema que es importante ya que desde el nivel primario de atención es donde se tiene el primer contacto y por tanto la posibilidad diagnóstica.

#### **3.11 Consideraciones éticas**

Esta revisión bibliografía o investigación cumple con los requisitos éticos y de anti-plagio. Todos los artículos seccionados también cumplen con los requisitos éticos internacionales. Además, se presenta según las normativas de Vancouver, las cuales son un requisito en la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

## **CAPÍTULO IV- RESULTADOS**

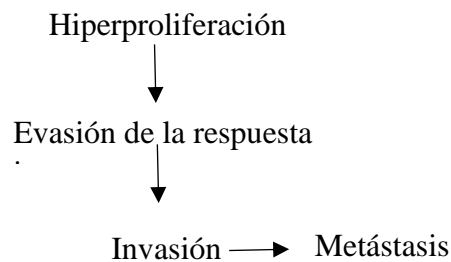
En este capítulo se presenta los resultados obtenidos posterior a la revisión bibliográfica de los 22 artículos, Se detallan características con base en el melanoma maligno, detallando información relevante relacionado con factores genéticos, estadificación, metástasis también se involucra información respecto a los marcadores tumorales en cuanto a su relevancia en el manejo, diagnóstico y prevención de la enfermedad, entre ellos es de relevancia la guía estandarizada del manejo del melanoma.

#### **4.1 características fisiopatológicas asociadas al melanoma maligno**

Este objetivo busca brindar información completa relacionada al melanoma maligno, que incluye características clínicas, clasificación histopatológica, estadiaje dependiendo de la clasificación TNM, diagnóstico y tratamiento. Estos estudios y/o metaanálisis describen de forma oportuna las características que se desean abordar en este capítulo.

En cuanto a la fisiopatología del melanoma maligno de acuerdo al metaanálisis realizado por R. Cabrera et al.<sup>40</sup>, considera que el desarrollo del melanoma está relacionado principalmente a la exposición crónica e intermitente a los rayos UV-B, dado que estos dañan el ADN de las células expuestas, provocando mutaciones de las mismas, estimulando la producción de factores de crecimiento que provocan una proliferación acelerada debilitando la respuesta inmune en la piel resultando en la supresión de la apoptosis celular dañando el ADN. Identificaron en la patología dos genes sumamente implicados en la aparición del melanoma maligno siendo el gen CDKN2A (p16) y el CDK4, estando implicados en el 60-90% de los casos de MM.

El melanoma es el resultado de mutaciones acumuladas en el genoma del melanocito, estas mutaciones confieren a la célula una proliferación desregulada con posteriores características de evasión de la respuesta inmune, invasión y metástasis. Las alteraciones del ciclo celular, es la alteración genética inicial en donde ante una inadecuada mitosis (proliferación desmesurada) conducen a un melanoma. Seguido de la apoptosis la célula se encuentra incapaz de reparar el daño al ADN, siguiendo así un mecanismo de muerte celular o hiperproliferación, realizando ya el mismo mecanismo fisiológico que desencadena en cáncer<sup>40</sup>.



Los autores están de acuerdo que fisiopatológicamente el melanoma tiene gran predisposición genética, sin embargo la mayoría de las mutaciones pueden ser adquiridas con el principal factor de riesgo la radiación UV-B, el melanocito neoplásico produce gran cantidad de proteínas que no deberían de sintetizarse de manera habitual, estas proteínas se refieren a los factores de crecimiento, enzimas y que fisiológicamente se pueden observar *RAS* que estimula la proliferación y se encuentra presente hasta en el 60% de todos los melanomas, *c-myc* presentes en el proceso de hiperproliferación, *p.16* que es producto del gen *CDKN2* que es un importante gen supresor de tumores<sup>40</sup>.

En el desarrollo del fenotipo, el melanoma expresa proteínas de adhesión que le confieren la capacidad de adherencia a sitios lejanos distintos a la piel, así como enzimas que abren paso entre los tejidos a los que invade, entre ellas, están la ICAM-1, MUC18, Gangliósidos, colagenasas, enzimas fibrinolíticas que secretan factores de crecimiento TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , PDGF, IL-8 y MSH que se encuentra implicadas en este mecanismo fisiológico<sup>40</sup>.

El melanoma es causado por una variación en los melanocitos, estas células son las encargadas de producir la melanina que es la sustancia que se encarga del color del cabello y la piel, estas neoplasias pueden originarse de novo, sobre algún lunar o bien en alguna de zona de piel que haya cambiado de aspecto, muy a menudo nevus de nacimiento pueden cambiar a lo largo de la vida<sup>41</sup>

En un estudio realizado por A. Acosta et al.,<sup>42</sup> en donde realizaron un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno, determinaron que aquellos casos de MM que se desarrollaron sobre piel sana sumaron 172 pacientes, De 301 pacientes, 39 (13%) presentaron asociación con nevo displásico esporádico y 24 (8%) con síndrome de nevo displásico, mientras que 238 pacientes (79%) no presentaron nevos displásicos.

En el metaanálisis realizado por B. Martínez et al.,<sup>19</sup> exponen los factores de riesgo para presentar MM, hablan de los factores externos dados como la radiación ultravioleta en donde explican la diferencia entre los rayos A y B, tipo de exposición solar, las exposiciones

crónicas son un factor fuerte para desarrollar la enfermedad, los pacientes que cursan con la quinta década de la vida se ven con más frecuencia y más predisponente en las mujeres.

Lo cual queda apoyado bajo la investigación A. Acosta et al.,<sup>42</sup> donde su estudio demostró que, de 295 pacientes en estudio, 153 pertenecían al género femenino y 142 al género masculino, la edad media de 55 años, y de los foto-tipos de Fitzpatrick, los resultados fueron los siguientes: foto-tipo I 18,31% (54 pacientes), foto-tipo II 33,56% (99 pacientes), foto-tipo III 32,20% (95 pacientes), foto-tipo IV 15,59% (46 pacientes), foto-tipo V 0,34% (1 paciente) y foto-tipo VI ninguno.

Los agentes externos que están relacionados con la aparición de melanoma maligno en cualquiera de sus tipos incluyen la radiación ultravioleta, tanto las radiaciones ultravioletas de tipo A como de tipo B se consideran carcinógenos, la RUVB induce daño directo en el ADN formando dímeros de timina, la RUVA induce un daño directo e indirecto en el ADN con la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), produciendo roturas simples o de doble cadena<sup>43</sup>.

El daño en el gen p53 creará una mutación, este gen se encarga de activar la reparación celular, como efecto de la mutación no se producirá esa reparación dando lugar una expansión clonal de los queratinocitos y melanocitos uniéndose que la RUV induce una depleción de células de Langerhans en la epidermis disminuyendo la inmunovigilancia de la piel y la

producción de citoquinas inflamatorias, condiciones que favorecen el desarrollo de melanoma<sup>43</sup>.

Además del P53, se puede hablar del estudio realizado por A. García et al.<sup>44</sup>, hablan de la etiopatogenia también relacionada con la mutación del BRAF, Las mutaciones de este gen pueden estar presentes en el 30% de las neoplasias humanas y en aproximadamente el 50% de los MM, la cual juega un papel regulatorio en la vía MAPK, que afecta la división celular, la diferenciación y la expresión génica. En su estudio determinaron que Los hallazgos indicarían que los MM con BRAF mutado se originarían temprano en la vida con baja dosis acumulativa de rayos UV mientras que los melanomas sin mutaciones en BRAF requerirían altas dosis acumulativas de UV en el tiempo.

Según S. Swetter et al.,<sup>45</sup> en las características clínicas se debe estar alerta ante el llamado “signo del patito feo” se trata de Una lesión pigmentada evidentemente diferente de las demás en un determinado individuo debe considerarse sospechosa, aunque no cumpla el ABCDE, esto siendo el acrónimo clínico para la sospecha de un melanoma.

Tabla 15 Criterios clínicos en el melanoma

Tabla 16. Criterios clínicos en el melanoma
A: Asimetría (Al dividir una lesión por la mitad, una de ellas no es idéntica en comparación a la otra.)
B: Bordes irregulares
C: Color (Presencia de múltiples tonos entre ellos, azul, negro, gris, café.)
D: Diámetro (Mayores o iguales a 6mm)
E: Evolución (Presenta una lesión que cambia de tamaño, forma o color, al paso del tiempo u otra lesión nueva)

Elaboración propia, información recopilada de Melanoma: Clinical features and diagnosis<sup>45</sup>.

La característica histopatología del melanoma es de suma importancia recalcarlo, en la investigación realizada por V Liu et al.,<sup>46</sup> se centra en las características de cada una de ellas, sin embargo, dentro de su estudio explican la importancia de distinguir entre las fases de crecimiento del melanoma, en donde la fase de crecimiento radial es delgada y se limitan a la epidermis dentro de ellos integra al melanoma in situ y al radial micro invasivo. El crecimiento vertical es claramente invasivo y se extienden en la profundidad de la dermis.

Estos mismos autores exponen la clasificación clínico-patológica de los melanomas que se relacionan dependiendo del crecimiento radial o vertical, comprende el melanoma de extensión superficial es el subtipo más común con un crecimiento radial, histológicamente, los melanomas de extensión superficial son asimétricos, mal delimitados y carecen de maduración celular. El lentigo maligno los autores evidencian que aproximadamente el 5% de las lesiones intraepidérmicas evolucionan para volverse clínicamente palpables, lo que indica invasión dérmica y transformación en melanoma lentigo maligno<sup>46</sup>.

V Liu et al.,<sup>46</sup> hablan del melanoma lentiginoso acral quienes consideran que esta variante es la menos común de los melanomas en fase de crecimiento radial y comprende menos del 5% de todos los melanomas. Surge con mayor frecuencia en las superficies palmar, plantar, subungueal y en ocasiones mucosas, el siguiente subtipo es un melanoma que tiene un crecimiento de tipo vertical, se trata del melanoma nodular, constituyen del 15 al 30% de todos los melanomas. Clínicamente, un melanoma nodular aparece como un nódulo polipoide, pedunculado o de pigmentación oscura.

En el estudio realizado por Acosta et al.,<sup>42</sup> hace concordancia con el estudio anteriormente descrito, ya que entre las formas clínicas el más frecuente fue el melanoma extensivo superficial seguido del melanoma lentigo maligno y por último el melanoma nodular, siendo el menos frecuente.

En un estudio realizado por Fernando M. Stengel.<sup>47</sup>, enfoca la importancia del estadiaje del melanoma se basa en la clasificación de la AJCC octava edición, otros autores siguen basándose en ediciones anteriores que sugieren utilizar el índice de Clark, sin embargo, en este estudio explica la importancia de la medición del espesor de Breslow y la estadificación TNM.

Este autor explica dicha categorización, en donde la categoría T, T1 sigue con medidas  $\leq 1$  mm, pero se agregan las subcategorías T1a  $\leq 0.8$  mm sin ulceración y T1b  $\leq 0.8$  mm con ulceración y 0.8 mm-1.0 mm con o sin ulceración. Pretende diferenciar los melanomas de mejor pronóstico-T1a, de los T1b de peor pronóstico. En la categoría N, La subcategorización N1, N2 y N3 se realiza según el número de ganglios comprometidos, si son clínicamente ocultos o evidentes y por la presencia o ausencia de metástasis en tránsito, satélites o microsátélites. La subcategoría N1c se reserva para casos sin compromiso ganglionar, pero con metástasis en tránsito, satélites o microsátélites. La categoría M se divide ahora en cuatro subcategorías de acuerdo con el sitio de las metástasis. Se agrega M1d para metástasis del sistema nervioso central<sup>47</sup>.

Lo anterior apoya el metaanálisis realizado por M Infante et al.<sup>41</sup>, en donde según el estadiaje obtenido se puede clasificar al melanoma en etapas que son de gran importancia ya que revelan el manejo a seguir. Según los autores las etapas 0, IA y IB recomienda escisión como único tratamiento. En las etapas IIA, IIB y IIC además de la escisión dependiendo de los requerimientos recomienda interferón alfa-2b en dosis altas.

En las etapas III Se caracteriza por la invasión a los ganglios linfáticos regionales y/o la presencia de metástasis; por lo que además de la escisión del sitio primario se debe intervenir en el grupo linfático afectado, IIIC el autor sugiere biopsia por aspiración con aguja fina o la biopsia escisional y en la etapa IV los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos y recibir quimio y radioterapia adyuvante<sup>41</sup>.

Según el estudio observacional realizado por I. Salguero et al.,<sup>48</sup> en donde incluyo a 33 pacientes, 15 de ellos del género masculino y 16 del género femenino, en donde según el estudio histológico determinaron los subtipos más habituales fueron el melanoma de extensión superficial (16/28; 58%) y el lentigo maligno melanoma (3/28; 10%).

El metaanálisis realizado por S. Swetter et al.,<sup>45</sup> habla de la importancia de correlacionar la clínica asociado a técnicas de apoyo para realizar el diagnóstico, la dermatoscopia utilizada de primera línea en aquellas lesiones con apariencia de melanoma. En el metaanálisis realizado por J. Dinnes et al.,<sup>48</sup> apoyan esta técnica diagnóstica y determinaron que la dermatoscopia ayuda en cuanto a la sensibilidad para detectar el melanoma, hablan de una especificidad del 80% y una sensibilidad del 92% en aquellos médicos que utilizan este método y que cuentan con un entrenamiento previo de la técnica. Estos autores además apoyan la realización de la microscopía con focal reflectaria puede ser un complemento del examen clínico y dermatoscópico para lesiones con características clínicas y/o dermatoscópicas equívocas, con esta técnica se logra identificar in vivo de células y tejidos tanto de epidermis como de la dermis papilar con una resolución casi histológica.

Un estudio en donde su objetivo es apoyar la importancia de la dermatoscopia en el diagnóstico, pero también como utilidad para determinar el índice de Breslow en los pacientes, los autores concuerdan con los autores citados previamente, ya que determinan que la dermatoscopia aumenta la sensibilidad en el diagnóstico del melanoma, y por el análisis de las estructuras dermatoscópicas es posible estimar su grosor. En su estudio analizaron a 215 pacientes 88 con melanoma in situ, 73 melanoma fino, y 54 melanoma grueso. Las estructuras dermatoscópicas que incrementaron su frecuencia a medida que aumentó el Breslow del melanoma<sup>50</sup>.

En el estudio desarrollado por Z. Kozovska et al.,<sup>51</sup> centran su investigación en el tratamiento quirúrgico según la estadificación según el TNM del melanoma. Así como las terapias coadyuvantes y medicamentos utilizados en pacientes con MM, En la siguiente tabla se muestra los regímenes del tratamiento del melanoma maligno.

Tabla 16 Tratamiento quirúrgico según estadiaje del melanoma

Tabla 17. Tratamiento quirúrgico según estadiaje del melanoma	
Estadio	Tratamiento
0 - IA	Cirugía de escisión amplia y probable realización de biopsia del ganglio centinela
IIA- IB	Biopsia de ganglio linfático centinela (BGC) y cirugía de escisión amplia
IIB-IIC	BGC y cirugía de escisión, si un ganglio es positivo: Disección completa de la cuenca ganglionar

III	Escisión quirúrgica con disección completa de ganglios linfáticos, terapia adyuvante: interferón alfa, opcional: radioterapia
IV	Depende de si el melanoma es limitado (resecable) o diseminado (irresecable)  Limitado: resección, el tratamiento incluye ensayos clínicos o terapia sistémica, luego evaluación de la respuesta, si es estable, el tratamiento continúa  Diseminado: sin metástasis cerebrales – terapia sistémica, si hay metástasis cerebrales – tratamiento de la enfermedad del sistema nervioso central

Elaboración propia, información recuperada de: Malignan melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells<sup>51</sup>.

Los autores enfatizan en los medicamentos aprobados para ser administrados como terapia coadyuvante como el aldesleukina, interferón alfa, peginterferon alfa-2b, dabrafenib, trametinib, ipilimumab, tremelimumab, pembrolizumab y dacarbazina quienes consideran que estos tratamientos son beneficios influyen positivamente en reducción del tumor, síntomas son menos agresivos a la quimioterapia convencional, sin embargo, otros autores no los recomiendan debido a que son sumamente nefro y hepatotóxicos, por lo que su uso se debe individualizar dependiendo de la condición y necesidad del paciente<sup>51</sup>.

El estudio del ganglio centinela se refiere a un estudio que busca identificar el primer ganglio al cual drena el sector cutáneo comprometido esto con el fin de evitar linfadenectomías que no son requeridas. Dejándolo únicamente para aquellos casos en donde el ganglio en centinela se encuentre histopatológicamente afectado.

Este estudio de ganglio centinela (GC) tiene una precisión bastante elevada debido a que las metástasis siguen una progresión ordenada a través de los canales linfáticos hasta la primera estación ganglionar antes de expandirse hacia las siguientes, en una investigación realizada por M. España, et al., buscaban determinar la frecuencia de identificación del ganglio en centinela y la positividad para evaluar la relación entre la recurrencia del melanoma maligno y la positividad del ganglio centinela. En donde 148 pacientes fueron sometidos a mapeos linfáticos en GC, este estudio se realizó con la técnica de Starz que consiste en seccionar el ganglio en cortes de 1 mm y de ellas se incluyen los cortes más sospechosos en busca de metástasis incluyeron otros cortes para inmunomarcadores con S100 y Melan, A., en su estudio consideraron GC positivo los que tuvieron metástasis para MM con la técnica de hematoxilina- eosina o marcadores tumorales<sup>52</sup>.

Como parte de los resultados del anterior estudio, los autores lograron identificar el ganglio en centinela en 145 pacientes (97.9%). En tres pacientes (2%) no se logró la detección del GC por parte del cirujano durante el acto operatorio y se realizó linfadenectomía convencional. En 37 pacientes se identificaron dos GC, y en dos pacientes tres GC. El GC fue positivo en 25 casos (17.2%) y negativo en 120 casos (82.7%). En 22 de los 25 pacientes con GCP se realizó linfadenectomía programada. La mediana del índice de Breslow en los pacientes con GCP fue de 2 mm, mientras que en aquellos con GCN fue de 1.2 mm, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La media del índice de Breslow en los pacientes con recurrencia fue de 2.77 mm, y de 2.01 mm para aquellos que no evidenciaron recaída a lo largo del seguimiento<sup>52</sup>.

## **4.2 Marcadores tumorales utilizados en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno**

Este objetivo brinda información de los marcadores tumorales que han sido estudiados en el manejo del melanoma maligno, busca poner en descubierto ciertos marcadores, proteínas o genes que son identificados mediante diversas técnicas para poder ofrecer un beneficio clínico en el MM, sin embargo, en este apartado la investigación se limita a dar a conocer los más estudiados en la actualidad sustentados bajo la evidencia clínica.

Como evidencia de lo investigado, los marcadores tumorales son considerados una de las pruebas inmunohistoquímicas con mayor uso para prueba auxiliar en el abordaje de numerosas patologías, utilizando como base la diaminobencidina que produce un precipitado marrón, en el caso del MM suelen utilizar otro pigmento debido a su color parecido al de la melanina, por lo que utilizan variantes como Azure B o Giemsa que convierten la melanina en un pigmento verde que hace más factible su identificación.

Por consiguiente, se dan a conocer los grupos de marcadores tumorales y los que se incluyen en ellos:

Marcadores de diferenciación melanocítica

## S100B

También conocido como S100, este es de los más analizados en el estudio del melanoma maligno, se trata de un conjunto de proteínas heteroméricas de unión a calcio que se expresa en gran variedad de tejidos y entre ellos los melanocitos, tienen la peculiaridad de que su expresión es intracelular por lo que son sencillamente detectados por inmunohistoquímica, Los autores de este estudio P. Nagarajan, et al.,<sup>53</sup> reportan que el S100 también se secreta en el suero, la sensibilidad de S100 en los melanomas es muy alta en los tejidos fijados con formalina y, por lo tanto, más del 90 % de todos los melanomas primarios, incluidas las variantes desmoplásicas, expresan dicha proteína.

## HMB45

Este anticuerpo monoclonal reconoce fácilmente a proteína de tipo premelanosoma haciendo de este marcador uno muy estudiado en la actualidad por su especificidad en las proliferaciones melanocíticas, la expresión de HMB45 es directamente proporcional a la capacidad de síntesis de melanina de las células en nevos azules evidencia una tinción uniforme a lo largo de la lesión, más en cambio los melanocitos dérmicos en maduración del compuesto banal y los nevus intradérmicos pierden de manera progresiva la expresión de HMB45. En la mayoría de los melanomas epitelioides primarios se caracterizan por una expresión irregular de HMB45<sup>53</sup>.

## Melan-A

Este antígeno del MM como una de las proteínas reconocidas por los linfocitos infiltrantes de tumores, este es uno de los marcadores de diferenciación melanocíticas más utilizados ya que se expresa en casi todas las lesiones melanocíticas benignas, así como en la mayoría de los melanomas epitelioides<sup>53</sup>.

## Tirosinasa

Se trata de una enzima que contiene cobre que cataliza tres reacciones en la ruta de síntesis de la melanina, incluida la hidroxilación de la tirosina, el gen codifica péptidos reconocidos por células T citolíticas en pacientes con melanoma maligno<sup>53</sup>.

En este estudio los autores agregan tres marcadores más que en comparación a otros estudios previamente realizados, P. Nagarajan, et al.,<sup>53</sup> consideran importantes para el estudio del melanoma, se trata del MITF que desempeña un papel fundamental en el desarrollo, la proliferación, la función y la supervivencia de los melanocitos, de los usos principales de este marcador es la enumeración precisa de melanocitos en proliferaciones melanocíticas intraepidérmicas para distinguir entre queratosis actínica pigmentada y lentigo maligno, el SOX10 es un marcador útil para distinguir la queratosis actínica pigmentada del melanoma in situ y finalmente el p75NGFR que pertenece a la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral y se expresa ampliamente en la piel<sup>53</sup>.

En la investigación de P. Nagarajan, et al.,<sup>53</sup> clasifican otro tipo de marcadores en un grupo llamado, marcadores tumorales pronósticos de melanoma, evidenciados en la siguiente tabla, donde la información fue recuperada de su estudio.

Tabla 17 Marcadores pronóstico de melanoma

Tabla 18. Marcadores pronósticos de melanoma	
Ki67	Es una proteína nuclear no histona que se expresa en células en proliferación activa. En melanomas ayudan a distinguir entre los melanocitos en proliferación y otras células.
pHH3	Importante en los melanomas delgados (espesor de Breslow). $\leq 1,0$ mm) se puede detectar a lo largo de toda la fase M y, por lo tanto, es un marcador de células en mitosis. Esta expresión en los melanocitos dérmicos se ha correlacionado con los resultados en el melanoma.
D2-40	Se trata de un anticuerpo que reconoce la podoplanina que es una mucoproteína transmembranosa que se expresa en el endotelio linfático. el uso de marcadores

	endoteliales linfáticos y vasculares se ha convertido en una práctica común, particularmente en melanomas gruesos.
BRAFV600E	Mutaciones somáticas en el BRAFF, comunes en el melanoma maligno, la detección de esta mutación ha sido estudiada en el tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico.

Elaboración propia. Recuperada del estudio de P. Nagarajan, et al.,<sup>53</sup>

Haciendo concorde con los autores anteriores, una revisión sistemática realizada en el 2019 por L. Rocha, et al.,<sup>54</sup> estudian los marcadores S100, HMB45, MITF, MELAN A y Tirosinasa como principales marcadores tumorales, sin embargo, según estos autores determinan que el HMB45 es un marcador más específico y sensible en comparación con los demás, haciendo diferencia con el estudio de P. Nagarajan, et al.,<sup>53</sup> quienes refieren que el marcador S100 es el más específico y sensible. Y otra diferencia significativa entre ambos estudios radica en la tirosinasa donde L. Rocha, et al., consideran que este marcador es de poco uso en las lesiones tumorales debido a su baja especificidad y sensibilidad.

### **4.3 importancia del uso de los marcadores tumorales como parte del abordaje integral y prevención de complicaciones asociados a la enfermedad.**

En este apartado se detallarán los estudios más recientes relacionados con el uso de los marcadores tumorales, aquellos más utilizados para diagnóstico, prevalencia, pronóstico, riesgo de metástasis, eficacia del tratamiento, entre otros. Así como otros datos que se consideren de relevancia y que den sustento a este objetivo. Dando un enfoque puntual acerca de sus usos en el manejo del melanoma maligno.

En un estudio de revisión realizado por C. Torres, et al.,<sup>55</sup> en donde resaltan los marcadores como herramientas utilizables para el diagnóstico, pronóstico y predicción de la respuesta a la terapia, tal caso de los marcadores MART-1 y Ki67 que según su estudio son importantes en la distinción entre en nevus melanocítico y un melanoma, ya que tienen estar elevados en los melanomas y no en los nevus. En el estudio transversal realizado por P. Jurmeister, et al.,<sup>56</sup> en donde realizaron un análisis inmunohistoquímico de los marcadores tumorales enfocados en su uso para la estratificación de riesgo en el MM, quienes al igual que los autores anteriormente descritos también están de acuerdo en que el Ki67 es un marcador inmunohistoquímico sumamente utilizado como índice de proliferación celular y que un alto índice de este está asociado a peor pronóstico.

C. Torres, et al.,<sup>55</sup> estudian a los marcadores BAP1 quienes consideran que su principal acción está en la posibilidad de progresión a metástasis, el P16 bajo la

histopatología es conocido como en patrón de tablero de ajedrez y la pérdida completa de este marcador está asociada al diagnóstico de diferentes tipos de melanoma y son considerados igualmente de mal pronóstico ya que distingue entre un melanoma metastásico de nevos capsulares. El MITF es altamente predictivo del estado del ganglio linfático centinela por ende se relaciona también con la supervivencia, lo cual está en acorde con el estudio de P. Jurmeister, et al.,<sup>56</sup> quienes consideran que su expresión se asocia fuertemente con metástasis oculta en el ganglio linfático centinela y mal pronóstico.

El marcador BRAF V600E ha sido el objetivo más investigado y utilizado en la terapia del melanoma. Es un marcador altamente específico y sensible, por tanto, su utilidad radica en que orienta para la toma de decisiones terapéuticas a corto plazo, los pacientes pueden comenzar el tratamiento con inhibidores de BRAF o en combinación con inhibidores de MEK de la vía MAPK antes de que los resultados moleculares estén disponibles<sup>55</sup>.

El PTEN que es el homólogo a la fosfatasa en donde una pérdida de este generalmente resulta en la activación de AKT que promueve el crecimiento y supervivencia de las células del melanoma. “Los melanomas deficientes en PTEN se han asociado con un estadio más alto de la enfermedad y una supervivencia deficiente. El estado de PTEN por IHC podría usarse como un biomarcador de respuesta a la terapia dirigida, ya que la pérdida de PTEN parece estar asociada con la resistencia a los inhibidores de BRAF”<sup>55</sup>.

PDL1 se expresa en el melanoma como un complemento para prueba diagnóstica, así como predictor en la respuesta a la terapia, ya que los pacientes con un porcentaje mayor al 1% pueden ser favorecidos de monoterapia y los que obtengan por encima del 1% de terapia combinada<sup>55</sup>.

El marcador S100A ha demostrado que promueve la metástasis en varios tumores malignos, por lo tanto, es uno de los marcadores más estudiados en la actualidad, la expresión nuclear de S100A se asocia con un mal pronóstico, también ha sido descrito como un predictor de la supervivencia específica de la enfermedad en el melanoma maligno<sup>56</sup>.

En la revisión sistemática realizada por L. Rocha, et al.,<sup>57</sup> concluyen que el desempeño del marcador S100 como herramienta diagnóstica demostró alta sensibilidad de 88 a 100% por lo que refuerza la idea de los demás investigadores de porque su estudio se ha intensificado en los últimos años, estos autores incluyen en su revisión los marcadores HMB-45 el cual demostró ser altamente sensible y específico para melanoma maligno por lo que su uso radica en el diagnóstico. Integran los marcadores Mellan, A., con alta sensibilidad, pero con una especificidad algo baja en relación con los demás marcadores los cuales tienen características similares al marcador tirosinasa.

## **Existencia de guías clínicas nacionales e internacionales en las instituciones de salud para el manejo de pacientes con diagnóstico melanoma maligno.**

En este apartado se busca poner en evidencia las guías de melanoma maligno, en Costa Rica carece de una guía que indique el proceder ante la enfermedad, sin embargo, en el apartado III se habló de recomendaciones en cuanto al manejo en el ámbito nacional, por lo que en esta sección se dará a conocer las guías estandarizadas más recomendadas por la American Cancer Society, incluyendo la guía NCCN, la guía de estadificación de la AJCC y la guía ASCO.

La Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline<sup>58</sup>, dicha guía está basada en una revisión sistemática que fue desarrollado por un panel de expertos multidisciplinario de oncólogos médicos, radiólogos, quirúrgicos y comunitarios, así como por dos representantes de pacientes y un miembro del personal de las guías de ASCO con experiencia en metodología de investigación en salud. Y aborda cuatro preguntas principales, las cuales son contestadas basadas en recomendaciones desde mayor nivel de evidencia hasta la menor.

1. ¿Qué opciones de terapia sistémica tienen beneficio clínico en pacientes adultos con melanoma?
2. ¿Existen subpoblaciones de pacientes (p. ej., características clínicas, estado de biomarcadores, disección de ganglios linfáticos, ganglios linfáticos centinela) quiénes se benefician más o menos de esas opciones?

3. ¿Qué opciones de terapia sistémica, solas o en combinación, han demostrado beneficio clínico en adultos con melanoma cutáneo irresecable/metastásico? ¿Hay subpoblaciones de pacientes (p. ej., características clínicas, estado de biomarcadores, presencia de metástasis cerebrales) que se benefician más o menos de esas opciones?
4. ¿Qué opciones de terapia sistémica, solas o en combinación, han demostrado beneficios clínicos en adultos con melanoma no cutáneo? ¿Hay subpoblaciones de pacientes (p. ej., características clínicas, estado de biomarcadores, tipo específico de melanoma) que se benefician más o menos de esas opciones?

Por otro lado, la guía NCCN<sup>59</sup>, incluye recomendaciones para la biopsia de lesiones pigmentadas sospechosas de melanoma cutáneo, y recomendaciones de evaluación, tratamiento y seguimiento para pacientes con patología de MM; Estas directrices cubren la gestión de todas las etapas del melanoma cutáneo, desde el melanoma en situ (MIS) hasta la enfermedad en estadio IV, incluida la recurrencia. En la siguiente imagen recuperada de la guía en donde recomienda los márgenes quirúrgicos para la escisión del melanoma primario según su grosor.

<b>PRINCIPLES OF SURGICAL MARGINS FOR WIDE EXCISION OF PRIMARY MELANOMA</b>	
<b><u>Tumor Thickness</u></b>	<b><u>Recommended Clinical Margins</u><sup>b,1-10</sup></b>
In situ <sup>a</sup>	0.5–1.0 cm
≤1.0 mm	1.0 cm (category 1)
>1.0–2 mm	1–2 cm (category 1)
>2.0–4 mm	2.0 cm (category 1)
>4 mm	2.0 cm (category 1)

Imagen 14 Recuperada de la guía NCCN59.

Finalmente, la American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual<sup>60</sup>, se trata de la guía estandarizada para estadificar el melanoma maligno, en la

siguiente imagen recuperada de esta guía se pone en evidencia los principales cambios en la última edición, así como sus aspectos más destacados.

CHANGE	DETAILS OF CHANGE/HIGHLIGHT
Definition of primary tumor (T)	<p>All principal T-category tumor thickness ranges are maintained, but T1 is now subcategorized by tumor thickness strata at 0.8-mm threshold</p> <p>Tumor mitotic rate is removed as a staging criterion for T1 tumors: T1a melanomas are now defined as nonulcerated and &lt;0.8 mm in thickness; T1b is now defined as melanomas 0.8–1.0 mm in thickness regardless of ulceration status OR ulcerated melanomas &lt;0.8 mm in thickness</p> <p>T0 definition has been clarified: T0 should be used to designate when there is no evidence of a primary tumor or that the site of the primary tumor is unknown (eg, in a patient who presents with an axillary metastasis with no known primary tumor); staging may be based on the clinical suspicion of the primary tumor with the tumor categorized as T0 (Tis, not T0, designates melanoma in situ)</p> <p>Tumor thickness measurements are now recorded to the nearest 0.1 mm, not the nearest 0.01 mm, because of impracticality and imprecision of measurements, particularly for tumors &gt;1 mm thick; tumors &lt;1 mm may be measured to the nearest 0.01 mm when practical but should be reported rounded to the nearest 0.1 mm (eg, melanomas measured to be anywhere in the range from 0.75 mm to 0.84 mm are reported as 0.8 mm in thickness [and hence T1b])</p> <p>Tis (melanoma in situ), T0 (no evidence of or unknown primary tumor), and TX (tumor thickness cannot be determined) may now be used as the T-category designation for stage groupings</p>
Definition of regional lymph node (N)	<p>The number of metastasis-containing regional lymph nodes is retained</p> <p>Previously empirically defined “microscopic” and “macroscopic” descriptors are redefined as “clinically occult” (ie, clinical stage I–II with nodal metastasis determined at sentinel node biopsy) and “clinically apparent” regional node disease (clinical stage III), respectively</p> <p>Sentinel node tumor burden is considered a regional disease prognostic factor that should be collected for all patents with positive sentinel nodes but is not used to determine N-category groupings</p> <p>Non-nodal regional disease, including microsattellites, satellites, and in-transit cutaneous and/or subcutaneous metastases, is more formally stratified by N category according to the number of tumor-involved lymph nodes (the presence of microsattellites, satellites, or in-transit metastases is now categorized as N1c, N2c, or N3c based on the number of tumor-involved, regional lymph nodes, if any)</p> <p>“Gross” extranodal extension no longer used as an N staging criterion (but the presence of “matted nodes” is retained)</p>
Definition of distant metastasis (M)	<p>M1 is now defined by both anatomic site of distant metastatic disease and serum lactate dehydrogenase (LDH) value for all anatomic site subcategories</p> <p>Descriptions of distant anatomic sites of disease are clarified in M subcategories</p> <p>Descriptors are now added to M1 subcategory designation that provides LDH values (designated as “0” for “not elevated” and “1” for “elevated”) for all sites of distant disease; eg, skin/soft tissue/nodal metastases with elevated LDH are now M1a(1), not M1c</p> <p>A new M1d designation is added to include distant metastasis to the central nervous system (CNS), with or without any other distant sites of disease; M1c no longer includes CNS metastasis</p> <p>Elevated LDH level no longer defines M1c</p>
AJCC prognostic stage groups	<p>No overall change in T subcategories, but definitions of stages IA and IB are refined</p> <p>N category is now composed of 4 substages rather than 3, and stage III subgroupings are based on multivariable models, including T-category (tumor thickness and ulceration) and N-category (number of lymph nodes, satellites/in-transits/microsattellites) elements that demonstrate a significant impact of primary tumor factors in assigning N substage</p> <p>Clarified that stage IV is not further substaged (ie, M1c is stage IV, not stage IVC)</p>

<sup>4</sup>Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, eighth edition (2017) published by Springer International Publishing (Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563–585<sup>4</sup>)

Imagen 15 Recuperada de American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual60.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## **5.1 Conclusiones**

### **Describir las características fisiopatológicas asociadas al melanoma maligno**

- La fisiopatología del melanoma maligno está fuertemente relacionada con los genes, siendo el gen CDKN2A (p16) y el CDK4 los más implicados, estando presentes en el 60 al 90% de las mutaciones relacionadas con el melanoma maligno.
- Las mutaciones pueden ser adquiridas también siendo el principal factor de riesgo la radiación UV-B, creando proteínas y enzimas que fisiológicamente estimulan la proliferación de melanocitos entre ellos los RAS, c-myc y p16 encontrándose presente hasta en el 60% de todos los melanomas

### **Identificar los marcadores tumorales utilizados en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno**

- De los marcadores tumorales a estudio se concluye que de los más estudiados en la actualidad son los de la familia S100, sin embargo, por la especificidad y sensibilidad de otros como el BRAF V600E, MART-1 y Ki67 son de utilidad por lo que se ha ampliado el estudio de estos también.

### **Explicar la importancia del uso de los marcadores tumorales como parte del abordaje integral y prevención de complicaciones asociadas al melanoma maligno**

- El marcador S100A ha demostrado que está fuertemente relacionado con riesgo de metástasis, la expresión nuclear de S100A se asocia con un mal pronóstico, ha sido descrito como un predictor de la supervivencia en el melanoma maligno.
- El marcador BRAF V600E ha sido altamente investigado y utilizado en la terapia del melanoma. Es un marcador específico y sensible, por tanto, su utilidad radica la orientación para la toma de decisiones terapéuticas a corto plazo.

## **Determinar la existencia de guías clínicas nacionales e internacionales en las instituciones de salud para el manejo de pacientes con diagnóstico melanoma maligno**

- Se encontraron tres guías principales, que se encuentran más protocolizadas, con mayor nivel de evidencia por lo que se incluye en la revisión bibliográfica, la guía ASCO (Systemic Therapy for Melanoma), la guía NCCN y la American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual.

### **5.2 Recomendaciones**

#### **Recomendaciones para la CCSS:**

- Crear capacitaciones en el personal médico mayormente enfocado en los de primera línea en el uso y manejo de las herramientas diagnósticas como el dermatoscopio.
- Realizar investigaciones que aborden temas de salud en la piel, enfocado en los tumores tipo melanoma, para así lograr tener acceso a más información referente al melanoma.
- Crear un protocolo o guía que permita al personal de la salud tener un accionar al enfrentarse a un caso de melanoma maligno, ya que se carece del mismo en Costa Rica.

#### **Recomendaciones para el personal de la salud:**

- Mejorar la anamnesis y el examen físico desde el primer nivel de atención, ya que observando las lesiones sugerentes tumorales se puede dar un enfoque y sospecha diagnóstica pronta, utilizando en la consulta el ABCDE de las características clínicas.
- Crear campañas preventivas, generando información puntual a las personas acerca de la importancia de no exponerse a la radiación ultravioleta, dando educación preventiva primaria en la población en general.

**Recomendaciones para la facultad de medicina:**

- Llevar a cabo futuras investigaciones o revisiones bibliográficas referentes a los tumores malignos de la piel en donde se pueda lograr dar seguimiento al melanoma maligno y de forma específico al uso de los marcadores tumorales en dicha patología.
- Reforzar los temas relacionados con la salud de la piel, en donde preparen al estudiante desde el ámbito universitario para poner en practica en la vida profesional los cuidados necesarios para reducir la incidencia de estas patologías.

## **CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Zamora A OACHGRELM. The Cancer Registry of Costa Rica. REV HISP CIENC . SALUD. 2017 Mar; 3(95- 102).Disponible en:  
<https://www.uhsalud.com/index.php/revhispano/article/download/311/177&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=co>
- 2 Parkin DM PPFJ. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J . Cancer. 1999; 6(827-841).Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990315\)80:6<827::AID-IJC6>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990315)80:6<827::AID-IJC6>3.0.CO;2-P)
- 3 J PC. Historia del melanoma maligno en Uruguay. Revista Médica del Uruguay. 2005; . 21(255-268).Disponible en:  
[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902005000400002](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902005000400002)
- 4 Vinay K AKACAJ. Robbins y Cotrnn. Patología estructurnl y funcional, 10.ª ed. Decima . ed. Jerrold R. Turner MP, editor. Barcelona: GEA Consultoría Editorial S.L.; 2021.
- 5 Buendia A MJCF. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL. Manual de Dermatología, . 2.ª edición. 2018; I(978-84-7885-628-2).
- 6 INSTITUTO UNIVERSITARIO CEMIC. HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA. [Online].; . 2018 [cited 2022 AGOSTO 12. Available from:  
<https://www.cemic.edu.ar/descargas/repositorio/2Guia%2015%20Piel.pdf>.
- 7 Falabella R CJBM. Fundamentos de medicina, dermatologia. octava ed. Restrepo A DM, . editor. Medellín : CIB Fondo editororial ; 2017.
- 8 Argente H AM. Semiologia médica. Fisiopatologia, semiotecnia y propedeutica. Segunda . ed. Alvear MT, editor. Buenos Aires: PANAMERICANA S.A.C.F; 2013.
- 9 Benedetti J. Manual MSD Version para profesionales. [Online].; 2021 [cited 2022 agosto . 22. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/abordaje-del-paciente-dermatol%C3%B3gico/pruebas-diagn%C3%B3sticas-para-trastornos-cut%C3%A1neos>.

1 Ana María Mejía MMV. Biología e inmunopatogénesis del carcinoma espinocelular y el  
0 basocelular. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2015 Junio; 1(159-  
. 168).Disponible: <https://doi.org/10.29176/2590843X.258>

1 Álvarez A RJSA. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. Revista Médica  
1 Sinergia. 2020 mayo; 5.Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i5.483>

1 Amaya L SLPH. Actualización en carcinoma basocelular periocular: abordaje  
2 semiológico y diagnóstico diferencial. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2019;  
. 17(1).Disponible en:  
<https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1391&context=svo>

1 Acosta A NJSGRARXVMCMRAJGHHAIISO. Guía de atención integral con evaluación  
3 económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer  
. de piel no melanoma: carcinoma basocelular. rev. asoc. colomb. dermatol. cir. dematol.  
2015 octubre 1; IV(23).Disponible en: <https://doi.org/10.29176/2590843X.282>

1 Ariza S ESNM. Terapias no quirúrgicas para el carcinoma basocelular:revisión. Actas  
4 Dermosifiliogr. 2017.Disponible en: [DOI: 10.1016/j.ad.2017.01.018](https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.018)

1 Ariza S ESNM. Terapias no quirúrgicas para el carcinoma basocelular:revisión. Actas  
5 Dermosifiliogr. 2017; I.Disponible en: [https://www.actasdermo.org/es-terapias-no-  
. \[quirurgicas-el-carcinoma-articulo-S0001731017301187\]\(https://www.actasdermo.org/es-terapias-no-quirurgicas-el-carcinoma-articulo-S0001731017301187\)](https://www.actasdermo.org/es-terapias-no-quirurgicas-el-carcinoma-articulo-S0001731017301187)

1 Aguayo I RLJP. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico. Actas Dermo-Sifiliográficas.  
6 2010; 101(8).Disponible en: [https://www.actasdermo.org/es-tratamiento-quirurgico-vs-  
. \[no-quirurgico-articulo-S0001731010002796\]\(https://www.actasdermo.org/es-tratamiento-quirurgico-vs-no-quirurgico-articulo-S0001731010002796\)](https://www.actasdermo.org/es-tratamiento-quirurgico-vs-no-quirurgico-articulo-S0001731010002796)

1 Galimberti G PAFDKAGR. Cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento de carcinoma  
7 basocelular. Actas Dermosifiliogr. 2010 Diciembre; 101(10).Disponible en:  
. <https://www.actasdermo.org/es-cirugia-micrografica-mohs-el-tratamiento-articulo->

[S0001731010003352#:~:text=Se%20realiza%20bajo%20anestesia%20local,siguiendo%20el%20m%C3%A9todo%20de%20Mohs.](#)

1 Lobos P LA. Cáncer de piel no-melanoma. Revista Médica Clínica Las Condes. 2011  
8 Noviembre; 22(6).Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-piel-no-melanoma-S0716864011704862>

1 Telich J MABAAA. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. Acta  
9 Medica Grupo Ángeles. 2017 Junio; 15(2).Disponible en:  
. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2017/am172q.pdf>

2 Martínez B VFDMMR. Melanoma. Elsevier. 2017 mayo; 12(33).Dispñible en:  
0 <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5978924>

2 American Cancer Society. American Cancer sciety. [Online].; 2022 [cited 2022 julio 22.  
1 Available from: [https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/estadisticas-clave.html#:~:text=La%20frecuencia%20del%20melanoma%20es,en%20167\)%20para%20los%20hispanos.](https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/estadisticas-clave.html#:~:text=La%20frecuencia%20del%20melanoma%20es,en%20167)%20para%20los%20hispanos.)

2 Acosta A FEVVRX. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col  
2 Dermatol. 2010 junio; 17(2).Disponible en:  
. [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/melanoma\\_patogenesis\\_clinica\\_e\\_histopatologia.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/melanoma_patogenesis_clinica_e_histopatologia.pdf)

2 HC Marbella. HC Marbella. [Online].; 2020 [cited 2022 agosto 16. Available from:  
3 <https://www.hcmarbella.com/es/abcde-del-melanoma/>.

2 A. DRS. MELANOMA MALIGNO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESIONES  
4 PIGMENTADAS EN PIEL. REV. MED. CLIN. CONDES. 2012; 22(6).Disponible en:  
. [DOI: 10.1016/S0716-8640\(11\)70485-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(11)70485-0)

- 2 Castañeda P EJ. El cáncer de piel, un problema actual. Revista de la facultad de medicina  
5 de la UNAM. 2016 abril; 59(2).Disponible en:  
. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422016000200006](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000200006)
- 2 2017 American Cancer Society. ACS JOURNALS. [Online].; 2017 [cited 2022 agosto  
6 12. Available from:  
. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21409>.
- 2 Cañueto J RCC. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades  
7 en el cáncer cutáneo. Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de  
. Salamanca. 2017 Noviembre; 108(9).Disponible en: [DOI: 10.1016/j.ad.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.012)
- 2 Quinaluisa C IKOPFL. Diagnóstico y tratamiento de melanoma cutáneo. RECIAMUC.  
8 2020 Enero; IV(1).Disponible en:  
<https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/433>  
.
- 2 B Martínez-Amores EVMDRM. Melanoma. Medicine - Programa de Formación Médica  
9 Continuada Acreditado. 2017 mayo; 12(33).Disponible en; [DOI:](https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.022)  
. [10.1016/j.med.2017.04.022](https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.022)
- 3 P Lázaro ABCBJEMLSP. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el melanoma  
0 cutáneo. ActasDermo-sifiliográficas. 2001 julio; 92(7).Disponible en:  
. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(01\)79149-1](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(01)79149-1)
- 3 M. Manteca MR,MAA,GP. Melanoma Cutáneo. RECIMUNDO. 2022 octubre 1;  
1 6(4).Disponible en:[DOI: https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(4\).octubre.2022.77-86](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.77-86)  
.
- 3 Guerra EG. Marcadores Tumorales en Dermatología. Más Dermatol. 2010 noviembre;  
2 11(4).Disponible en: <https://masdermatologia.com/PDF/0063.pdf>  
.

- 3 Podlipnik S. Pronostico en melanoma, optimizacion de los esquemas de seguimiento.
- 3 Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona, Ciencias de la salud;  
. 2020.Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/342534954\\_Pronostico\\_en\\_melanoma\\_Optimizacion\\_de\\_los\\_esquemas\\_de\\_seguimiento](https://www.researchgate.net/publication/342534954_Pronostico_en_melanoma_Optimizacion_de_los_esquemas_de_seguimiento)
- 3 Birgit Belter CHKyJP. Melanoma cutáneo: etiología y tratamiento (Biomarcadores en  
4 melanoma maligno: tendencias recientes y perspectiva crítica) William H. Ward MaJMF,  
. editor. Filadelfia: Codon Publications; 2017.Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/pdf/Bookshelf\\_NBK481860.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/pdf/Bookshelf_NBK481860.pdf)
- 3 Gonzales MSM. Melanoma maligno cutaneo. Estudio de características morfológicas e  
5 inmunohistoquímicas del tumor primario predictivas de metastasis en ganglio centinela.  
. Tesis Doctoral. Bellaterra (Barcelona): Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de  
medicina y ciencias de la salud; 2008.Disponible en:  
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4229/smg1de1.pdf>
- 3 Quesada VP. Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica. Manual  
6 Melanoma Maligno. San José: La Gaceta, Ciencias de la Salud; 2014.Disponible en:  
. [https://www.binasss.sa.cr/opac-  
ms/media/digitales/Norma%20nacional%20para%20la%20prevención%20y%20atención%20integral%20de%20las%20personas%20con%20cáncer%20de%20piel.pdf](https://www.binasss.sa.cr/opac-ms/media/digitales/Norma%20nacional%20para%20la%20prevención%20y%20atención%20integral%20de%20las%20personas%20con%20cáncer%20de%20piel.pdf)
- 3 Instituto Nacional de Cancerología ESE, Colombia. PROTOCOLOS DE MANEJO DEL  
7 PACIENTE CON CÁNCER MELANOMA CUTÁNEO. Protocolo de melanoma  
. maligno. Bogotá: Ministerio de Protección social Colombia, SALUD; 2011.Disponible  
en:  
[https://medicosgeneralescolombianos.com/images/otras\\_guias/Potocolos\\_INC\\_DEFINITI  
VO\\_2011.pdf](https://medicosgeneralescolombianos.com/images/otras_guias/Potocolos_INC_DEFINITIVO_2011.pdf)
- 3 Estrada RB. Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de  
8 Dermatología y Venereología. Manual Melanoma Maligno. Valencia: Academia  
.

- Española de Dermatología, Ciencias de la salud; 2020.Disponible en: [DOI:  
10.1016/j.ad.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.07.003)
- 3 D. Monterola DZ. Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. Rev. Chilena de Cirugía. 2009 Diciembre; 61(6).Disponible en:  
. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhcir/v61n6/art17.pdf>
- 4 M Infante MGLJSDv. Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales. MEDISAN. 2019; 1(23).Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2019/mds191n.pdf>
- 4 A Acosta ORMAJANK,CCRSDf. Estudio clínico-patológico de melanoma cutaneo y su seguimiento a largo plazo. Dermatología Argentina. 2017 Junio; 22(2).Disponible en:  
. <https://test.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1408/863>
- 4 T Gracia- Cazaña SGCPAJ,YG. La influencia del exposoma en el cáncer de piel. ScienceDirect. 2020 Agosto; 111(6).Disponible en:  
. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.008>
- 4 A Garcia CL,BEAAVD. ESTADO MUTACIONAL DE BRAF Y PARÁMETROS HISTOPATOLÓGICOS EN MELANOMA MALIGNO. Scielo. 2019 Agosto; 79(4).Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802019000600004](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000600004)
- 4 S Sweatter AGHT. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UptoDate. 2022 4 septiembre; 4(1). Disponible en:  
. <https://login.binasss.idm.oclc.org/login?qurl=https://www.uptodate.com%2fcontents%2fmelanoma-clinical-features-and-diagnosis%2fprint%3fsearch%3dmalignant>
- 4 V Liu AAMARC. Pathologic characteristics of melanoma. Uptodate. 2022 Julio; 5 4(1).Disponible en:  
. <https://login.binasss.idm.oclc.org/login?qurl=https://www.uptodate.com%2fcontents%2fathologic-characteristics-of-melanoma%2fprint%3fsearch%3dmalignant>

- 4 Stengel FM. Melanoma cutáneo. Med Cutan Iber Lat Am. 2018 diciembre;  
6 45(3).Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2017/mc173a.pdf>  
.
- 4 I salgüero LPLN,GR. Características clínicas e histológicas del melanoma primario  
7 multiple en una serie de 31 pacientes. Elsevier. 2021 septiembre; 112(1).Disponible en:  
. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.001>
- 4 J Dinnes JD,S,C,B,LP,CD,YT,G,RM,RP,HW. Reflectance confocal microscopy for  
8 diagnosing cutaneous. Pubmed. 2018 Diciembre; 12(12).Disponible en:  
. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013190>
- 4 M Martinez AvMRFg. La dermatoscopia como herramienta para inferir el Breslow del  
9 Melanoma. Elsevier. 2020 noviembre; 112(5).Disponible en: DOI:  
. [10.1016/j.ad.2020.11.015](https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.015)
- 5 Z. KOZOVSKA VGLK. Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem  
0 cells. Pubmed. 2016 julio; 63(4).Disponible en: DOI: [10.4149/neo\\_2016\\_403](https://doi.org/10.4149/neo_2016_403)  
.
- 5 M. España FSMMAASR,MRLO. Eficacia y reproducibilidad de la técnica de mapeo  
1 linfático con biopsia de ganglio centinela en melanoma maligno. Pubmed. 2019  
. noviembre; 1(87).Disponible en: <https://doi.org/10.24875/ciru.18000439>
- 5 P. Nagarajan MTJCVP. Use of New Techniques in Addition to IHC Applied to the  
2 diagnosis of melanocytic lesions, With Emphasis on CGH, FISH, and Mass  
. Spectrometry. ScienceDirect. 2017 Enero; 108(1).Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.05.005>
- 5 L. Rocha JANCSA. Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100,  
3 HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de  
. melanoma cutáneo. Dermatol Rev Mex. 2019 agosto; 63(3).Disponible en:  
<https://www.researchgate.net/publication/343481934>

- 5 C. Torres ELNWH. Pathology-based Biomarkers Useful for Clinical Decisions in  
4 Melanoma. Archives of Medical Research. 2020 Noviembre; 51(8).Disponible en:  
. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.008>
- 5 P. Jurmeister MBCTUSDLKJFFMDFKWMEFMVL. Immunohistochemical analysis of  
5 Bcl-2, nuclear S100A4, MITF and Ki67 for risk stratification of early-stage melanoma –  
. A combined IHC score for melanoma risk stratification. Deutsche Dermatologische  
Gesellschaft (DDG). 2019 Ebero; 22(1).Disponible en: [DOI: 10.1111/ddg.13917](https://doi.org/10.1111/ddg.13917)
- 5 L. Rocha JANCSA. Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100,  
6 HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de  
. melanoma cutáneo. Dermatol Rev Mex. 2019 mayo; 63(3).Disponible en:  
<http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/9855>
- 5 American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO  
7 Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2020 marzo 31.Disponible en: [DOI:  
. 10.1200/JCO.20.00198](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00198)
- 5 NCCN GUIDELINESVR INSIGHTS. Melanoma: Cutaneous, Featured Updates to the  
8 NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021 abril;  
. 19(4).Disponible en: [https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/melanoma-  
patient.pdf](https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/melanoma-patient.pdf)
- 5 American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. Melanoma  
9 Staging: Evidence-Based Changes. CA Cancer J Clin. 2018 mayo; 67(6).Disponible en:  
. [DOI: 10.3322/caac.21409](https://doi.org/10.3322/caac.21409)
- 6 Instituto Mexicano del Seguro Social. Abordaje Diagnóstico de Melanoma Maligno  
0 Evidencias y recomendaciones Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-547-  
. 12. Guia de practica clinica. Distrito Federal: Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Ciencias de la salud; 2012.Disponible en:  
<https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/547GER.pdf>

6 Palma SCdl. Utilidad y tipos de revisión de literatura, Utilidad y tipos de revisión  
1 bibliográfica. Scielo. 2015 enero; 9(2).Disponible en: [https://dx.doi.org/10.4321/S1988-  
. 348X2015000200002](https://dx.doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002)

6 R. Cabrera CLPUCNDNL. Manejo de melanoma cutáneo primario de la Sociedad  
2 Chilena de dermatología. Rev chil dermatol. 2020; 36(4).Disponible en: [DOI:  
. http://dx.doi.org/10.31879/rcderm.v36i4.404](http://dx.doi.org/10.31879/rcderm.v36i4.404)

## **CAPÍTULO VII: ANEXOS**

**6.1 Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia**

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
B. Martínez-Amores Martínez, F.J. Vicente Martín, M. Durán Povedac y R. Molina Villaverde/2017	19	Melanoma	Revisión sistemática	1	Población en general, no indica específico el rango de edad ya que es variable	Una revisión sistémica de grupo de artículos los cuales unificaron y lograron crear un artículo	Reúne información concreta del melanoma maligno.
R. Cabrera, C. Lecaros, P. Uribe, C. Navarrete- Dechent, N. Lobos, J. Gatica, A. Castro/ Rev. chilena dermatología/2020	40	Manejo de melanoma cutáneo primario de la Sociedad Chilena de Dermatología	Metaanálisis	1	Población en general, no indica específico el rango de edad ya que es variable	Revisión de la literatura en cinco bases de datos: Pubmed/Medline, Embase, Web of Science, Lilacs/SciELO y Cochrane Library	Se exponen recomendaciones actualizadas con respecto al diagnóstico y manejo del melanoma cutáneo. El panel de expertos presenta un diagrama de flujo del proceso de atención de una lesión sospechosa de melanoma,

M. Infante, M. Gonzáles, L. Jaén, S. Del Valle/ MEDISAN/ 2019	41	Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales	Revisión sistemática	1	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Una revisión sistémica de grupo de artículos los cuales unificaron y lograron crear un artículo.	Se indica de manera textual definiciones y puntos por conocer para ayudar a dar respuesta a la investigación
A. Acosta, O. Rosati, M. Ackerman, J. Armiento, N. Kogan, C. Corbella, R. Schroh, D. Feinsilber / Dermatología Argentina/ 2016	42	Estudio clínico-patológico de melanoma cutáneo y su seguimiento a largo plazo	Metaanálisis	2	Evaluación clínico-patológica y evolutiva de 313 MM Diagnosticados.	295 pacientes entre enero de 1992 y enero de 2002 inclusive.	51% de los MM se desarrolló en mujeres. La mayor incidencia se observó entre los 50-59 años. Predominó el foto-tipo II (33%). El 33,54% se localizó en tronco

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
T. Gracia, S. González b, C. Parradoc, Á. Juarranzc, Y. Gilaberte/ Actas dermo-sifilográficas/ 2020	43	La influencia del expo-soma en el cáncer de piel	Revisión sistemática	1	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Una revisión sistémica de grupo de artículos los cuales unificaron y lograron crear un artículo.	Demuestra que no solo las ya conocidas radiaciones UV, sino también la contaminación ambiental, incluido el aire, el tabaquismo y el agua, parecen tener un impacto en la salud de la piel y en la génesis del cáncer.
A. García, C. Lorente, B. Elsner, A. Avagnina, V. Denninghoff/ MEDICINA/2019	44	Estado Mutacional de Braf y Parámetros Histopatológicos en Melanoma Maligno	Estudio descriptivo	2	49 casos con diagnóstico de MM primario cutáneo, cuya resección de piel fue fijada en formol neutro al 10% e incluida en parafina.	Se realizó un estudio observacional y retrospectivo	De los 49 casos con diagnóstico de MM primario cutáneo, se pudo realizar purificación del ADN y posterior secuenciación en el 76% (38/49).

<p>S. Swetter,</p> <p>A, Geller,/UpToDate/2022</p>	<p>45</p>	<p>Melanoma: Clinical features and diagnosis</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>1</p>	<p>Población en general no indiana específico el rango de edad ya que es variable</p>	<p>49 estudios realizados en entornos dermatológicos que informaron datos de precisión para el diagnóstico de melanoma en base a más de 34 000 lesiones, incluidos 2500 melanomas</p>	<p>De los 49 estudios, evaluación en persona mediante inspección visual de participantes que presentaban por primera vez una lesión pigmentada sospechosa, la sensibilidad y la especificidad resumidas fueron del 92,4 %</p>
--	-----------	--	---------------------	----------	---	---	---

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
V. Liu, A. Armstrong/ UptoDate/2022	46	Pathologic characteristics of melanoma	Metaanálisis	2	Caso de 331 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno sin rango de edad.	El programa Cancer Genome Atlas analizó el ADN y el ARN de 331 melanomas primarios y metastásicos y comparó la sangre periférica.	clasificación genómica del melanoma en cuatro subtipos, según la frecuencia de genes significativamente mutados, en orden decreciente de frecuencia: BRAF, RAS, NF1, y el triple tipo salvaje.
Fernando M. Stengel/Med Cutan Iber Lat Am/2017	47	Melanoma cutáneo	Revisión sistemática	1	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Revisión bibliográfica con 33 artículos con información acerca del melanoma maligno.	Como resultado se logro estandarizar un tratamiento sistémico
I. Salguero, L. Palma, L. Nájera, G. Roustan / Elsevier/2021	48	Características clínicas e histológicas del melanoma primario múltiple en una serie de 31 pacientes	Estudio Clínico aleatorio	2	Se incluyeron 31 pacientes (15 hombres y 16 mujeres), con una media de edad de 67 años (intervalo: 36-85 años).	Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los melanomas primarios múltiples diagnosticados en un hospital de tercer nivel entre enero de 1987 y marzo de 2019	Los melanomas subsecuentes son más finos que los primeros melanomas diagnosticados. Se encontró un aumento de la frecuencia en los dos últimos años de melanomas múltiples primarios

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
J. Dinnes 1, J. Deeks, D. Saleh, N. Chuchu, S. Bayliss, L. Patel, C. Davenport, Y. Takwoingi, K. Godfrey, R. Matin, R. Patalay, H. Williams/Pubmed/2018	49	Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults	Estudio clínico de corte transversal	2	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Estudios de cualquier diseño que evaluaran la RCM sola, o la RCM en comparación con la dermatoscopia, en adultos con lesiones sospechosas de melanoma o variantes melanocíticas intraepidérmicas atípicas	La búsqueda identificó 18 publicaciones que informaban sobre 19 cohortes de estudio con 2838 lesiones (incluidas 658 con melanoma), que proporcionaron 67 conjuntos de datos para RCM y siete para dermatoscopia
M. Martínez, A. Vacas, M. Rodríguez, F. Gallo, M. Rodríguez, L. Mazzuocolo/ElSevier/2021	50	La dermatoscopia como herramienta para inferir el Breslow del melanoma	Estudio observacional de corte transversal	2	Se analizaron 215 pacientes, 88 con melanoma in situ, 73 con melanoma fino y 54 con melanoma grueso	Se incluyeron pacientes con melanoma confirmado histológicamente y una imagen dermatoscópica del mismo.	analizar la influencia del Breslow en las características dermatoscópicas del melanoma.
Z Kozovska, V Gabrisova, L Kucerova/ Pubmed/ 2016	51	Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells	Revisión sistemática	1	Sin población específica	Es una revisión sistemática y metaanálisis de 23 artículos	Proporciona una descripción detallada de los fR, el Dx, las posibilidades de tratamiento y las propiedades específicas

							de las células madre del cáncer en el MM.
--	--	--	--	--	--	--	--

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
M. España, F. Signorini, M. Marani, A. Alcaraz, S. Reimondez, M. Romero, L.Obeide/Pubmed/2019	52	Eficacia y reproducibilidad de la técnica de mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en melanoma maligno	Revisión sistémica	1	Institución de tercer nivel de Córdoba, Argentina.	Se analizaron los registros de 148 pacientes con melanoma maligno en estadios I y II sometidos a mapeo linfático y biopsia de GC desde 1999 hasta 2017	La técnica combinada permite una alta tasa de identificación del GC. Se observó una mayor tendencia a la recurrencia en presencia de GCP.
P. Nagarajan, M.T. Tetzlaff, J.L. Curry, V.G. Prieto/Elsevier/2017	53	Use of New Techniques in Addition to IHC Applied to the Diagnosis of Melanocytic Lesions, With Emphasis on CGH, FISH, and Mass Spectrometry	Revisión sistemática	1	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Revisión bibliográfica con 122 artículos con información acerca del melanoma maligno.	Las diversas pruebas auxiliares mencionadas en esta revisión sirven como suplementos al examen histológico completo. Además, también pueden proporcionar información de pronóstico válida e identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia dirigida.

L. Rocha, J. Rocha-Aguirre, N. Correa-Vélez, S. Ariza./ Dermatol Rev Mex/2019	54	Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de melanoma cutáneo	Estudio Aleatorio controlado	2	1637 pacientes en rangos de edades entre 45- 55 años.	Se encontraron 920 artículos, 18 cumplieron criterios de inclusión, que fueron evaluados.	Los marcadores inmunohistoquímicos muestran utilidad como ayuda diagnóstica del melanoma cutáneo, el MITF y el HMB-45 mostraron el mejor rendimiento operacional.
---	----	--	------------------------------	---	---	---	---

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
C. Cabala, E. Li-Ning, W. Hwud/ ElSevier/2020	55	Pathology-based Biomarkers Useful for Clinical Decisions in Melanoma	Revisión sistemática	1	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Revisión bibliográfica en donde se encontraron 122 artículos, 65 cumplieron criterios de inclusión, que fueron evaluados	Utilidad de MART1/Ki67, p16 , PRAME, marcadores de <u>invasión linfovascular</u> (BRAF V600E, NRAS, KIT, <u>BAP1</u> , <u>ALK</u> , NTRK, PD-L1, <u>TERT</u> , <u>PTEN</u> , iNOS y proteínas MMR (MLH1, <u>MSH2</u> , MSH6, PMS2) en la evaluación de especímenes de melanoma.
P. Jurmeister, M. Bockmayr, C. Treese, U. Stein, D. Lenze1, K. Jöhrens, F. Friedling8, M. Dietel, Frederick Klauschen, W. Marsch, E. Fiedler, M. Von Laffert/ Pubmed/2019	56	Immunohistochemical analysis of Bcl-2, nuclear S100A4, MITF and Ki67 for risk stratification of early-stage melanoma – A combined IHC score for melanoma risk stratification	Ensayo aleatorio controlado	1	69 hombres y 92 pacientes mujeres con una media de edad de 55 años	Se incluyeron 161 casos de melanoma maligno Se incluyeron pacientes diagnosticados entre 1980-2008	Se demuestra la utilidad de los marcadores tumorales en pacientes que han sido diagnosticados como pruebas inmunohistoquímicas.

<p>L. Rocha-Rodríguez, J. Rocha-Aguirre, N. Vélez, S. Ariza/ Dermatol Rev Mex/2019</p>	<p>57</p>	<p>Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de melanoma cutáneo</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>1</p>	<p>Revisión sistemática de la bibliografía utilizando términos MeSH, DeCS, Emtree y naturales.</p>	<p>Se utilizó la herramienta QUADAS2 para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios. Se evaluó con inspección visual de los diagramas de bosque y la realización de una curva ROC con los diferentes puntos de corte para cada marcador.</p>	<p>Evaluar la validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos como ayuda para el diagnóstico del melanoma cutáneo.</p>
--	-----------	---	-----------------------------	----------	--	---	--

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
American Society of Clinical Oncology/ J Clin Oncol/2020	58	Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline	Metaanálisis	1	Los estudios publicados incluyeron una amplia gama de terapias sistémicas en melanoma cutáneo y no cutáneo.	Se realizó una revisión sistemática, un metaanálisis y 34 ensayos aleatorios adicionales	Se recolecta información y se realiza una guía estandarizada del accionar en el melanoma maligno.
NCCN Guidelines /Journal of the National Comprehensive Cancer Network/2021	59	Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021 Featured Updates to the NCCN Guidelines	Revisión Sistemática	1	Población en general no indica específico el rango de edad ya que es variable	Revisión bibliográfica en donde se encontraron 145 artículos, 80 cumplieron criterios de inclusión, que fueron evaluados	Bajo la revisión sistemática se logra realizar una guía basada en categorías y en niveles de evidencia que logran dar recomendaciones.

<p>Department of Surgical Oncology, /CA Cancer J Clin/2018</p>	<p>60</p>	<p>Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>1</p>	<p>Registros de pacientes no identificados de 10 instituciones en los Estados Unidos, Europa y Australia con datos clinicopatológicos y de seguimientos bien anotados para pacientes que tenían melanomas en estadio I a III en el momento del diagnóstico inicial y habían recibido tratamiento desde 1998.</p>	<p>Metaanálisis de un panel de expertos en Melanoma del AJCC y una red ampliada de investigadores clínicos académicos nacionales e internacionales sobre melanoma que representan a instituciones, grupos cooperativos y registros de tumores.</p>	<p>se creó una base de datos internacional de melanoma y una plataforma de descubrimiento (IMDDP) basada en protocolos en el Centro de Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas (MD Anderson) (Houston, TX).</p>
--	-----------	--	---------------------	----------	--	--	---