



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

LACTATO DESHIDROGENASA Y BETA 2 MICROGLOBULINA
ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA EN MELANOMA MALIGNO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

2019-2024

PRESENTADA POR
CHRISTIAN ANDRE PALACIOS CURAY

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ
2020



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**LACTATO DESHIDROGENASA Y BETA 2 MICROGLOBULINA
ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA EN MELANOMA MALIGNO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2019-2024**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA**

**PRESENTADA POR
CHRISTIAN ANDRE PALACIOS CURAY**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ
2020**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	25
4.1 Tipos y diseño	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACIÓN	31
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El melanoma maligno es un tumor originado en los melanocitos. Su incidencia y mortalidad de los pacientes han aumentado en las últimas décadas; además, constituyen uno de los tipos más frecuentes de tumores en adultos jóvenes (1).

En 2016, se diagnosticó, en Estados Unidos, 76 380 pacientes con melanoma maligno, de los cuales fallecieron 10 130. La incidencia sigue aumentando en 33% para sexo masculino y para el femenino en 23%. La edad promedio de diagnóstico es a los 59 años (2, 3).

La incidencia anual ha aumentado en 3 a 7% en las poblaciones de piel clara en las últimas décadas. La tasa de supervivencia para el melanoma *in situ* es de 97% a los 5 años y de 95%, a los 10 años, mientras que la tasa de supervivencia del melanoma metastásico, a los 5 años, es de 15 a 20% (4).

Los niveles de deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina se consideran marcadores tumorales de pronóstico para el melanoma maligno. Mientras más elevado se encuentren estos marcadores, peor será el pronóstico del paciente (5).

Existen varios tipos de melanomas siendo el más prevalente a nivel mundial el melanoma de extensión superficial y el de peor pronóstico, nodular. En el Perú y Latinoamérica, las cifras varían: el tipo más frecuente es el melanoma acral (6).

Hay pocos estudios en el Perú sobre melanoma. En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se diagnostica un promedio de ocho pacientes por mes, de los cuales muchos se encuentran en un estado avanzado, por lo que constituye un gran problema de morbilidad y mortalidad.

Se decide hospitalizarlos para realizar el estadiaje y tratamiento correspondiente. Para los estadios temprano, se opta por la cirugía y los tardíos la quimioterapia y terapia biológica, y se gasta muchos recursos del hospital.

A pesar de contar con el mayor número de casos diagnosticados a nivel nacional, no hay una cifra exacta sobre la supervivencia de estos pacientes. El hospital cuenta con los reactivos de deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina, por lo cual sería importante medirlos y asociarlos a la supervivencia. La mayoría de estudios son en la población americana o europea, por lo que sería importante comparar los resultados.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta 2 microglobulina con la supervivencia en pacientes con melanoma maligno en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo 2019-2024?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la relación entre los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta 2 microglobulina con la supervivencia en pacientes con melanoma maligno del Servicio Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo 2019-2024.

Objetivos específicos

Establecer los niveles séricos de LDH y beta 2 microglobulina en los pacientes con melanoma maligno según el estadiaje y clasificación clínica.

Identificar la supervivencia de los pacientes con melanoma maligno según el estadiaje y clasificación clínica.

Determinar la relación entre los niveles séricos de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina con la supervivencia en pacientes con melanoma maligno, según edad y sexo.

1.4 Justificación

Los resultados beneficiarán al hospital, ya que se podrá tener una estadística de todos los pacientes con melanoma maligno clasificados, según grupo etario, sexo, forma clínica, estadiaje.

Otro beneficiado serán los pacientes, ya que al determinar la supervivencia con niveles de LDH y beta 2 microglobulina, así se le brindaría una buena calidad de vida y los médicos podrían tomar decisiones correctas al saber si un paciente es terminal o no, y evitar el uso innecesario de los recursos del hospital.

Considerando que en el Perú existe escasa investigación sobre melanoma maligno y su asociación con LDH y beta 2 microglobulina asociados a la supervivencia, es necesario realizar más investigaciones para contar con estadísticas locales. Esto incluye hospitales de EsSalud, Minsa y fuerzas armadas para poder tomar decisiones acertadas en políticas de salud para los diferentes pacientes.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Nuestra investigación está centrada en pacientes hospitalizados en el pabellón de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo del 2019, por lo que será factible acceder a sus historias clínicas.

Luego se procederá a tener un control estricto anual por 5 años en consulta externa, que también será factible ya que contamos con sus números telefónicos y direcciones de sus domicilios.

Teniendo en cuenta que los datos que se va a recolectar para la investigación están basados exámenes auxiliares, se va a necesitar una inversión mínima (papel,

impresiones, fotocopias). La inversión será accesible; por lo tanto, es factible realizar la investigación.

Se van a necesitar fuentes bibliográficas recientes (no más de cinco años). Estas fuentes son obtenidas de las bases de datos PubMed, HINARI, SciELO, Ebsco, a las cuales nosotros tenemos acceso gratuito por ser médicos de la Universidad de San Martín de Porres.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Weide B et al. realizaron un estudio, en Alemania, para identificar los factores pronósticos en pacientes con melanoma maligno a distancia. Recolectó 885 pacientes con melanoma metastásico. Los valores normales de LDH y S100B se asociaron a mejor supervivencia a cinco años. La conclusión fue que los niveles LDH y S100B son factores pronósticos en pacientes con melanoma metastásico. Además, la resección del tumor completo es un factor pronóstico favorable independiente (7).

Frauchiger A et al. ejecutaron un estudio con el objetivo de analizar el pronóstico de la mutación BRAF en pacientes con melanoma metastásico y correlacionarlo con marcadores séricos. Fueron 162 pacientes con mutación BRAF conocida, de los cuales 88 tenían la mutación BRAF_m, y 74 la mutación BRAF_{wt}. La elevación de LDH, en cada grupo fue de 20 y 24, respectivamente. La conclusión a la que llegaron fue que los niveles alto de LDH tuvieron un impacto negativo en la supervivencia de ambos grupos, y es independiente al tipo de mutación BRAF; S100B tiene importancia pronóstica en el melanoma BRAF_{wt} solamente (8).

Diem S et al. realizaron un trabajo con el objetivo de verificar si el LDH basal tiene factor pronóstico y si el cambio de este con el tratamiento predice la supervivencia. Se evaluó 66 pacientes, de los cuales 34 tenían el LDH elevado y 32, LDH normal. La supervivencia en ambos grupos fue a los seis meses 60.8% versus 81.6% y a los 12 meses: 44.2% versus 71.5%. Fueron 34 pacientes con LDH elevado, que recibieron tratamiento. De ellos, 11 tuvieron disminución de la tumoración y reducción de LDH en – 27,3%. Se concluyó que el LDH podría ser un marcador muy útil en la línea de base y durante el tratamiento en pacientes tratados con anticuerpos PD-1 para el melanoma avanzado. (9).

Gao D et al. publicaron un metanálisis para determinar la asociación entre la concentración sérica de LDH y el pronóstico de la supervivencia en melanoma maligno.

Se realizó búsquedas sistemáticas en Pubmed, EMBASE y Cochrane con un total de 13 estudios con un total de 4036 pacientes con melanoma maligno. Resultado: nivel de LDH se asoció significativamente con la supervivencia en pacientes en estadio IV ($p < 0.00001$). El metanálisis sugirió que un nivel alto de deshidrogenasa lactica podría ser predictor de mal pronóstico en pacientes con melanoma maligno (10).

González Cao et al. realizaron un trabajo sobre los niveles séricos de marcadores para melanoma metastásico, como LDH, S-100, B 2 microglobulina, y MIA (proteína inhibitoria de la actividad del melanoma). A 46 pacientes del hospital Clínica de Barcelona con melanoma metastático se le dosó S100, LDH, MIA, b2 microglobulina. Se encontró elevado 50%, 57%, 50% y 24%, respectivamente. Cuando la enfermedad progresa, los niveles de MIA y b2 microglobulina se elevan. Concluyó que hay correlación entre el aumento de S 100, MIA y beta 2 microglobulina con la progresión de la enfermedad (11).

Tandler Nadine et al., en un artículo de revisión sobre los marcadores para melanoma maligno, refieren que el LDH es el marcador más utilizado en la práctica diaria y aumenta con respecto a la carga tumoral. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) consideró al LDH como el único biomarcador sérico con parámetro de pronóstico para el melanoma que clasifica aquellos pacientes con niveles séricos elevados en el estadio IV M1C (12).

Diaz-Lagares et al. consideraron que el LDH no fue útil para diferenciar entre los pacientes sanos y los pacientes con melanoma en las primeras etapas de la enfermedad y además no pudo demostrar que el LDH es un parámetro pronóstico independiente significativo con respecto a la supervivencia general y libre de progresión (13).

Maartje G Schouwenburg et al. exploraron pacientes de países bajos entre 2012 y 2019 con melanoma con niveles de LDH normal después de recibir terapia dirigida y si estos se pueden beneficiar con tratamiento inmunológico. Por lo cual se registro a

todos los pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF y elevación de dos veces del LDH que recibieron terapia dirigida. Se estratificaron según la respuesta al tratamiento y el cambio de niveles de LDH. Después de un seguimiento de 35,1 meses con un total de 360 pacientes la supervivencia general fue de 4.9 meses (IC del 95%: 4.4 a 5.4).

Los pacientes que recibieron terapia inmunológica (n=113), la supervivencia desde el inicio del tratamiento posterior fue significativamente mayor en pacientes que tenían LDH normalizada que aquellos que presentaba niveles altos (mediana OS 24.7 vs. 1.1 meses). Como conclusión los pacientes que tenga niveles altos de LDH y que normalicen después de la terapia dirigida son candidatos a terapia inmunológica prolongado la supervivencia (14).

Pierre Triozzi et al. desarrollaron un estudio donde midieron los niveles de beta 2 microglobulina y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y su proteína de unión (IGFBP-3) en pacientes con melanoma uveal sin enfermedad metastásica. Un total de 76 pacientes donde 47 fueron tratados con braquiterapia y 29 con enucleación. Los niveles sanguíneos de IGF-1 e IGFBP-3 no se asociaron con la monosomía tumoral-3. Los niveles altos de beta 2 microglobulina se asociaron al estado de monosomía 3. Se determinó que los niveles de beta 2 microglobulina puede tener un valor pronóstico en melanoma uveal primario (15).

Maja Hofmann et al. examinaron los niveles séricos de citonas en pacientes con melanoma tratado con interferón (IFN) para identificar marcadores de toxicidad y la respuesta. Se realizó un ensayo prospectivo aleatorizado de 66 pacientes en estadio II y III de melanoma en tratamiento con interferón.

Se dosó en sangre IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-10, TNF-alfa y beta 2 microglobulina (B2M). Los bajos niveles de TNF-a se asocian negativamente con la supervivencia libre de recaídas. Por el contrario, los niveles altos de TNF-a están correlacionados

con la toxicidad. B2M y sIL-2R son marcadores biológicos del tratamiento adyuvante IFN.

La combinación de los niveles basales de TNF-a, B2M y sIL-2R tiene un valor predictivo de recaída del 82,9%. Los resultados pueden ayudar a diagnosticar a los pacientes con melanoma con riesgo de recidiva (16).

Avilés, Lázaro y Lecona realizaron un estudio epidemiológico y supervivencia en 552 pacientes con melanoma maligno del hospital Gregorio Marañón durante los años 1994-2003. La incidencia de melanoma ha aumentado significativamente durante la última década. Se sigue diagnosticando melanomas en estadios avanzados (III-IV; 14,5%). La presentación clínica nodular, el espesor tumor, la ulceración, sexo masculino y edad mayor a 65 se consideraron como factor de peor pronóstico. La supervivencia a 5 años en el estadio I fue 98.6; estadio II – 91.2; estadio III – 61.3% y estadio IV – 32.1% (17).

Isaksson et al. desarrollaron una investigación de supervivencia en melanoma maligno. Unos 31 670 pacientes fueron tomados del Registro Nacional de Cáncer de Suecia entre los años 1990-2017. El método que se empleó fue Kaplan-Meier y los análisis de regresión de Cox, que sirvió para calcular las diferencias de supervivencia. La supervivencia fue de 10 a 20 años cuando el melanoma se encuentra *in situ* con 95 a 97%. El espesor del melanoma a 0.7mm disminuyó la supervivencia. En conclusión, los pacientes con melanoma *in situ* no necesitan un control estricto ni seguimiento más prolongados que las recomendaciones actuales en Suecia (18).

Coras, Morales, Yabar, Beltran realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital Rebagliati – Perú. Identificaron 410 pacientes con melanoma maligno 2002 a 2011. La edad promedio de presentación fue de 66 años y la forma de presentación más común fue melanoma lentiginoso acral con 146 casos (35.6%). Con respecto al estadio I, II, III y IV, fue 24.2%, 24.8%, 21.9% y 7.8%, respectivamente. La tasa de supervivencia a cinco años de 409 pacientes fue de 58.4%. Las tasas de supervivencia a los cinco

años con melanoma en estadios I, II, III y IV fueron 88.2%, 67.8%, 39.3% y 17.8%, sucesivamente. Como conclusión el estadio clínico fue el único factor pronóstico independiente asociado con la supervivencia (19).

2.2 Bases teóricas

Melanoma maligno

Epidemiología

El melanoma maligno es una neoplasia derivada de las células melanocíticas, provenientes de la cresta neural que se localizan en la membrana basal.

La Dirección General de Epidemiología (DGE) realizó un análisis de la situación del cáncer entre los años 2006 y 2010 y registró un total de 5 975 casos de cáncer de piel (2 744 en varones y 3 231 en mujeres) que representan el 6.6% del total de cánceres registrados. El cáncer de piel ocupa el cuarto lugar de frecuencia a nivel nacional.

Los departamentos con más casos de cáncer de piel respecto al total de cánceres registrados son: Ucayali (7.1%), Ayacucho (7.3%), Arequipa (7.8%), Lima (7.9%), Amazonas (7.9%), San Martín (8%), Madre de Dios (9.2%), Cajamarca (9.5%) y con el más alto porcentaje La Libertad (10.7%). La Dirección general de epidemiología registró un total de 1 208 defunciones por neoplasias malignas de piel (725 en hombres y 483 en mujeres), lo que representó una tasa de mortalidad ajustada de 1.6 por 100 000 (tasa de 2.1 por 100 000 en hombres y 1.6 por 100 000 en mujeres) (20).

En el 2000 y 2021, el instituto nacional de enfermedades neoplásicas atendió 6 048 personas con cáncer de piel, que representaron el 5.8% de todos los cánceres en general. Se mostró un incremento de 439 casos el año 2000 (191 hombres y 248 mujeres) a 592 casos el año 2011 (262 hombres y 330 mujeres) (21).

En Estados Unidos en el año 2016, 7 6380 pacientes diagnosticado de melanoma maligno de los cuales fallecieron 10 130. La incidencia sigue aumentando en 33% para

hombres y en 23% para mujeres. La edad media del diagnóstico es a los 59 años. Las tasas de incidencia anual han aumentado en un 3 a 7% en las poblaciones de piel clara en las últimas décadas (4).

Etiología y patogenia

La exposición solar: La causa principal de melanoma maligno es la radiación ultravioleta, sobre todo en personas con fototipo bajo o donde la radiación es extremadamente alta. La exposición solar periódica e intensa es más importante en la etiología del melanoma que la exposición solar intensa, prolongada y continua. Los antecedentes en la infancia de quemadura solar, en especial lo que forman exfoliación y ampollas son factores de riesgos para melanoma en la adultez (22).

El fenotipo cutáneo: Las personas con piel clara, el color cabello rojo o rubio, los ojos azules o verdes, efélides, incapacidad para broncearse son característico de las personas con fototipo de Fitzpatrick I – II, asociado con mayor riesgo de melanoma.

Los factores hormonales: Las principales hormonas en estimular la proliferación melanocítica son los estrógenos y la progesterona. Por lo cual se concluye que hay una relación entre el cáncer de mama, el uso de anticonceptivos orales y el embarazo con respecto al melanoma maligno (23).

Los nevos melanocíticos: Hay un mayor riesgo en aquellas personas que tienen más de 100 nevos de aspecto típico, en caso de niño cuando estos son mayores a 50 y en cualquier persona cuando presenta nevos atípicos. Los nevos congénitos gigantes (mayores de 20cm) en la edad adulta, en riesgo de melanoma aumenta en 5 a 10% (23).

Antecedentes familiares: Los pacientes con melanoma familiar representan del 10 a 15% de los casos de melanoma. Tener un familiar directo con melanoma duplica el riesgo, en cambio tener 3 o más familiares con melanoma lo aumenta de 35 a 70 veces (24).

Antecedentes personales: Los antecedentes de melanoma aumentan el riesgo de otro melanoma primario. En pacientes con melanomas primarios múltiples, pueden presentar un melanoma sincrónico en la misma región del cuerpo o otro melanoma maligno dentro de los siguientes años (24).

Genética: El gen CDKN2A es importante para la síntesis de la proteína P16 que su función es la apoptosis de la célula cuando esta presenta errores en el ciclo celular. Al presentar una mutación en el gen; esta va a ser incapaz de intervenir en el ciclo celular, produciéndose células malignas.

66% de los melanomas tienen mutación somática en el gen BRAF, que regula el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celulares en respuesta a diversos factores de crecimientos, citocinas y hormonas (17).

Xeroderma pigmentoso: Es una condición genética, que se caracteriza por la poca capacidad de reparar los daños del ADN producidos por los rayos ultravioleta. Tiene un riesgo de 600 a 1 000 veces más alto de cáncer de piel, incluido melanoma (25).

Receptor de melanocortina-1: las mutaciones MC1R contribuyen mucho al fenotipo I-II. Presenta 5 variantes, la más importante es el tipo 1; ya que se ha relacionado con el desarrollo de melanoma maligno (26).

Manifestaciones clínicas

Melanoma de extensión superficial: es el subtipo más frecuente a nivel mundial, alrededor de un 70% total de todos los melanomas. La edad de presentación entre la cuarta y quinta década de vida. Se ubica en áreas fotoexpuestas, con bordes y pigmentación irregular, aunque en algunos casos se puede presentar de forma sutil dentro de un nevo preexistente. Presenta tonalidades de marrón oscuro a negro, azul-gris, rosado, rojo y gris-blanco. Se suele confundir con un nevo atípico o con una

queratosis seborreica irritada, de crecimiento lento en los siguientes meses o años (27).

Melanoma maligno nodular: Representa en un 15 a 30% de todos los melanomas. Edad media de diagnóstico es a los 53 años; mientras que la localización más frecuente es el tórax y abdomen. Es de crecimiento rápido, puede surgir en varias semanas o meses. Carece de una fase crecimiento radial, aparece de novo que en un nevo pre- existente. Lesión elevada de diferentes tonalidades puede ser azul, negro, rojo, aunque un 5% puede ser amelanótico. Las lesiones tempranas pueden ser asimétricas, de bordes irregulares y miden más de 6 mm (28).

Lentigo maligno y melanoma lentigo maligno: El lentigo maligno es sinónimo de melanoma in situ en fase de crecimiento radial prolongada que progresa con el tiempo a un melanoma lentigo maligno invasor. El melanoma lentigo maligno representa el 10 al 15% de todos los melanomas. Se diagnostica con más frecuencia en la séptima década, la localización más frecuente es el rostro en las áreas de la nariz y mejillas; también puede comprometer cuello, cuero cabelludo, orejas. Se relaciona con exposición acumulada de sol. Se presenta como una mácula marrón plana que crece con lentitud, irregular y con diferentes matices de colores sobre una base de piel fotodañada (29).

Melanoma acralentiginoso: Representa el 2 al 8% de todos los melanomas malignos en raza blanca; y es la forma más común en latinoamérica, asiáticos y en persona con pigmentación oscura 60 a 72%. Se diagnostica en una población mayor con una mediana de 65 años. El sitio más frecuente es en la región plantar y palmar. Presentan diferentes matices entre marrón, negro, rojo, de bordes irregulares. Se piensa que no esta relacionado con la exposición solar. El melanoma subungueal es considerado una variante y suele aparecer desde la matriz ungueal. El signo de Hutchinson es la pigmentación del pliegue ungueal posterior y se considera un melanoma avanzado (30).

Otras variantes: El melanoma desmoplásico es de gran malignidad local con altas tasas de recidiva, las zonas mas frecuentes son cabeza y cuello. Las lesiones suelen ser firmes, escleróticas, induradas y la mitad son amelanóticas. Tienden a ser infiltración peri nervioso por lo cual se llaman melanomas neurotrofo.

El melanoma mucoso afecta mucosa conjuntival, nasal, sinusal, cavidad oral, vaginal, anal y rectal. Se presenta como una lesión irregular muy pigmentada y debido a su localización suele ulcerarse o formarse una masa.

El melanoma nevoide, se asemeja a nevos benignos por su simetría y maduración con descenso hacia la dermis. Clínicamente corresponde a una pápula o nódulo mayor a 1cm de diámetro en un adulto joven.

Melanoma Spitzoide, que tienen semejanza histológica y clínica con el nevo de Spitz, aunque tienden hacer grandes, irregulares, asimétricos y de diferentes colores (31, 32).

Diagnóstico

El diagnóstico precoz es la base para mejorar la supervivencia o pronóstico del melanoma. Se elaboró un acrónimo ABCDE para su detección precoz. A de asimetría, B de bordes irregulares o mal definidos, C de color y sus diferentes matices, D de diámetro mayor de 6mm y E de evolución, si este se llega a ulcerar, elevarse o se vuelve dolorosa. Otro signo importante es detectar la lesión pigmentada diferente a las otras lesiones.

El examen físico debe abarcar toda la piel que incluye cuero cabelludo, uñas, mucosas. Si se observa una lesión sospecha se debe palpar los ganglios linfáticos regionales para investigar adenopatías. La dermatoscopia mejora la sensibilidad como la especificidad del diagnóstico. Una red de pigmento atípico, velo azul-gris, patrón vascular atípico, manchas irregulares, glóbulos y puntos irregulares, estructuras de regresión y proyecciones irregulares son características dermatoscópicas malignas para melanoma (33).

El diagnóstico diferencial suele ser variado por la similitud de otras lesiones benignas como malignas, entre ellas se encuentran: carcinoma basocelular pigmentado, nevus melanocítico adquiridos, nevus congénito con proliferación nodular, nevus Spitz, nevus displásico, nevus azul, queratosis seborreica pigmentada, hemangioma trombosado, traumatismos subungueales, etc. (34).

Histología

Ante una lesión sospecha se debe realizar una biopsia. Se considera que para diagnosticar melanoma se requiere atipia celular, aumento del tamaño celular y nuclear, pleomorfismo nuclear, hiperchromasia de los núcleos, variabilidad nucleolar y presencia de mitosis en planos profundos. Los nidos de melanocitos de la epidermis inferior y la dermis tienden a variar de tamaño y forma.

El reporte anatomopatológico debe incluir el grosor del Breslow, si se encuentra ulcerado, el índice mitótico en mm^2 , la profundidad, márgenes positivos, presencia de microsatelites, si hay presencia de desmoplasia, invasión perineural, y nivel de Clark. Se debe informar estas características ya que va a ser predictor para el manejo (2).

En algunos casos la Inmunohistoquímica (IHQ) puede de ser de gran ayuda para confirmar el diagnóstico. Las tinciones de inmunohistoquímica más importante son: S-100, HMB45 y MART -1 / Melan A. La sensibilidad del S100 es bien alta llegando a 95 a 100%% pero con baja especificidad. Se tiñe el citoplasma y el núcleo de los melanocitos como otras células como por ejemplo las células de Langerhans.

Por otra parte, la tinción de HMB-45 posee una alta especificidad de 95% con una sensibilidad baja. Tiñe el citoplasma de las células de los melanomas, así como también puede teñir a los nevus de la unión o melanocitos fetales.

Por último, MART -1 / Melan A cuya tinción es citoplasmática y posee una especificidad y sensibilidad intermedia. Importante para reconocer la diferenciación de las células melanocíticas; también puede teñir nevus benignos (35).

Estadificación y factores pronósticos

El estadiaje del melanoma maligno es importante para determinar un buen tratamiento y evaluar el pronóstico. Espesor del tumor o nivel de Breslow es una medida en milímetros que va desde la superficie del tumor hasta el lugar mas profundo de este. Es importante realizar biopsias losange o en huso, evitar fragmentar y que esta sea profunda hasta la hipodermis.

El índice Breslow es muy importante ya que con eso se decide cuanto de margen quirúrgico necesita el paciente. Deben ser exactos para determinar la clasificación: melanoma *in situ*, menores de 0.76mm, de 0.76 a 1mm, de 1 a 2mm, de 2 a 4mm y mayores de 4mm (36).

La ulceración representa un factor pronóstico independiente del melanoma, que mostró una correlación alta con la supervivencia. Se divide en ulcerados (A) y no ulcerados (B).

El índice mitótico es determinado como el número de mitosis por milímetro cuadrado, se suele contar la cantidad de mitosis observadas en cinco campos microscópicos de gran aumento 40x, comenzando por los campos con el mayor número de mitosis.

Clasificación según el número de mitosis: menor a 1, entre 1 y 6; y > 6 mitosis/mm²; es peor pronóstico cuando hay una mitosis mayor a 1 (37).

Invasión linfohemática: El compromiso vascular indica la invasión de las células tumorales de la microvasculatura de la dermis. Aumenta el riesgo de recidiva, compromiso de ganglios linfáticos y metástasis (38).

Márgenes quirúrgicos libres: Una resección insuficiente incrementa la posibilidad de metástasis en el ganglio centinela (39).

Satelitosis: Consiste lesiones distantes a la lesión primaria mayor a 0,05mm y menor a 2 cm. Su presencia es sinónimo de mal pronóstico similar al estadio III.

Nivel de Clark: Es un criterio que ha sido desplazado por el índice de Breslow; clasifica la infiltración del melanoma en las capas de la dermis; importante cuando no se puede determinar el índice mitótico. (40).

Estadificación

La AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) agrupo en tres grupos importantes: enfermedad localiza aquella que no presenta metástasis y corresponden a los estadios I y II; enfermedad regional en el estadio III y enfermedad metastásica donde la tumoración se puede ir a cualquier parte del organismo en el estadio IV.

Es importante conocer el breslow, indicar si la lesión esta ulcerada, el índice mitótico, presencia de ganglios positivos, y si le lesión se encuentra en otro órgano para poder estadificar en la tabla del TNM. (2).

Estudios de extensión

Para poder realizar una estadificación clínica inicial se necesita usar exámenes de imágenes. La ecografía de partes blandas es elemental para poder detectar ganglios con posible infiltración; de ser sospechoso se realizar una biopsia con aspiración de aguja fina.

La tomografía axil computarizada (TAC), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM) nos van ha servir para encontrar metástasis en órganos sólidos cómo pulmón o cerebro incluso cuando estos son asintomáticos (41)(42).

Tratamiento

El tratamiento del melanoma primario es la cirugía. El propósito de extirpación completa con márgenes amplios es para evitar la recidiva del tumor.

Los márgenes quirúrgicos recomendados según la guía NCCN son los siguientes: para melanoma *in situ* debe ser 0.5 centímetros, cuando el breslow es de 1 mm o menos se le debe dar margen hasta un 1 centímetro y por último cuando el grosor es mayor a 1.01 a más, el margen quirúrgico debe ser de dos centímetros.

Se debe evaluar de forma individual a cada paciente, sobre la posibilidad de cierre primario o a la necesidad de injerto cutáneo y la localización anatómica del melanoma (2)(43).

Tratamiento de metástasis regionales: Los pacientes que presentan invasión de la neoplasia en ganglios confirmada a través de una biopsia se le debe realizar una disección linfática; en cambio en pacientes que hay una sospecha de desarrollar metástasis ganglionar como breslow mayores a 1mm se puede recurrir a una disección linfática electiva o extirpación del ganglio centinela (44).

Tratamiento del melanoma recurrente o metastásico.

Inhibidores de BRAF

Cuando tenemos melanoma metastásico es importante determinar la mutación BRAF en el tumor, ya que entre 40 y 50% de estos melanomas la presentan. El tratamiento con inhibidores de la BRAF/ MEK permite una supervivencia global mejor que la quimioterapia.

Los medicamentos vemurafenib o dabrafenib en combinación con trametinib o cobimetinib; se obtiene una respuesta favorable por lo cual es el primer tratamiento para melanoma maligno metastásico con mutación BRAF (45).

Inhibidores de c-KIT

En melanomas mucosos o acrales irreseables con mutaciones c-KIT pueden ser sensible a este nuevo medicamento llamado ipilimumab (46). Este anticuerpo tiene como objetivo unirse al receptor CTLA-4 expresado en células T activadas.

En varios estudios han evidenciado que el ipilimumab produce regresión del tumor y retarda la progresión de la enfermedad siendo más efectivo que terapia con interferón o quimioterapia. Por lo cual, en el 2011 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) la aprobó para tratamiento de melanoma metastásico o enfermedad irreseable (47,49).

Supervivencia

Estados Unidos presenta un número de muertes de 2.5 por 100 000 hombres y mujeres con melanoma por año. Estas tasas se basan en casos y muertes de 2012-2016.

Como las estadísticas de supervivencia constan de grandes grupos de personas, no se pueden usar para predecir exactamente qué le sucederá a un paciente individual. De forma global la tasa de supervivencia en melanoma es de 92.2% a los cinco años.

El estadiaje es importante para determinar las opciones de tratamiento y tiene una fuerte asociación con la supervivencia. Para el melanoma de la piel, el 83.6% se diagnostica en la etapa local. La supervivencia a 5 años para el melanoma localizado es 98.7%; la metástasis regional es de 9%; metástasis a distancia de 4% (50).

Deshidrogenasa láctica

Es una proteína enzimática cuya función principal es ayudar en la transformación de glucosa en energía y esta ser aprovechada por cualquier célula de nuestro cuerpo, el lugar de acción es sobre los piruvatos y lactatos. Los niveles séricos adecuados en un adulto mayor son aproximadamente entre 50 - 150 U/L (0.82 - 2.66 μ kat/L).

Existen cinco tipos de DHL que se denominan isoenzimas. El tipo 1 se encuentra presente en el miocardio y glóbulos rojos y corresponde un 22 al 36% del total; el tipo 2 de igual manera se encuentra en el miocardio, eritrocitos y globulos blancos representando el 35 a 46%; el tipo 3 lo ubicamos en el pulmón; y el tipo 4 y 5 en el músculo estriado y en el hígado.

Un incremento de la DHL nos hace sospechar varias patologías como aumento de la actividad osteoblástica, daño celular tanto agudo como crónico, proliferación neoplásica afectando la médula ósea donde hay una lisis masiva. Hay otras afecciones donde se elevan como pancreatitis, consumo de drogas, accidentes cerebrovasculares.

En el campo de Oncología es un factor de mal pronóstico de muchas neoplasias, principalmente de los linfomas No-Hodgkin, linfomas de Burkitt, leucemias y melanomas cutáneos. Un aumento de DHL se interpretaría como recidiva de la enfermedad (51,52).

Beta 2 microglobulina

La beta-2 microglobulina es un polipéptido de bajo peso molecular (11.8 kDa), de aproximadamente cien aminoácidos. Todas las células que contienen núcleo la sintetizan y es parte del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I), que se encarga del reconocimiento celular. La beta 2 microglobulina se filtra en el riñón y es reabsorbida en la porción proximal del túbulo contorneado.

Los niveles de beta 2 microglobulina se pueden elevar ante dos situaciones cuando hay mayor producción de esta, como en las enfermedades inmunológicas sea lupus sistémico o artritis reumatoide; en infecciones principalmente las de tipo viral y por último en neoplasias hematológicas como lo son los mielomas y linfomas.

Cuando el riñón no puede eliminar este polipéptido es porque hay una alteración en la filtración glomerular específicamente en el tubo contorneado proximal, hay un aumento

de beta 2 microglobulina. Lo podemos ver en pacientes con enfermedad renal crónica (53,54).

2.3 Definición de términos básicos

Melanoma maligno: neoplasia maligna derivada de las células melanocíticas, dependiente de la cresta neural que se encuentran en la membrana basal (1).

Metástasis: Extensión de un tumor de su punto de origen a otra parte del cuerpo. Las células tumorales producen neoangiogénesis o viajan por el sistema linfático por lo cual puede diseminarse en otros órganos del cuerpo (1).

Marcador tumoral: Son sustancias y moléculas derivadas de la actividad del metabolismo celular que pueden detectarse en sangre circulante como enzimas, proteínas, metabolitos u hormonas, y puede ser identificada con el proceso de transformación maligna, proliferación, indiferenciación y metástasis de las células neoplásicas (54).

Deshidrogenasa láctica: Es una proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos que se encuentra en la sangre y otros tejidos del cuerpo y que participa en la producción de energía en las células. Su incremento refleja varios fenómenos como la actividad osteoblástica, hemolisis, necrosis celular y proliferación neoplásica, etc. (51).

Beta 2 microglobulina: Polipéptido de bajo peso molecular que se encuentra normalmente en la superficie de las células, particularmente en los linfocitos B y células tumorales. Es posible que una cantidad mayor en la sangre u orina sea un signo de ciertas enfermedades, inclusive de algunos tipos de cáncer como el mieloma múltiple o el linfoma (53).

El tiempo de supervivencia: El tiempo transcurrido desde el acontecimiento o estado inicial hasta el estado final. El estado inicial es fecha en que se produjo el evento y el estado final esta casi siempre asociado a la muerte.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina elevados se asocian con menor supervivencia en pacientes con melanoma maligno hospitalizados en Dermatología del Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins, durante el periodo 2019-2024.

Hipótesis específicas

El tiempo de supervivencia es mayor cuando presenta un menor estadio del melanoma maligno.

El tiempo de supervivencia es menor cuando se asocia a un tipo específico de melanoma maligno.

La elevación de la deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina se asocia al aumento del estadiaje del melanoma maligno.

La elevación de la deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina se asocia a un tipo específico de melanoma maligno.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Razón	1 a 110	DNI
				Ordinal	Niño: <1 a 14	DNI
					Adolescente: 15 a < 18	
					Adulto: 18 a < 65	
Adulto mayor: 65 o más						
Sexo	Conjunto de características anatómicas que hacen posible la reproducción	Cualitativa	Género	Nominal	Masculino	DNI
					femenino	
Melanoma	Neoplasia maligna derivada de los melanocitos	Cualitativas	Clasificación clínica	Nominal	Extensión superficial	Examen clínico
					Acral	
					Lentigo maligno	
					Melanoma nodular	
		Estadaje	Nominal	Estadio I	Historia clínica	
				Estadio II		
Estadio III						
Estadio IV						
Cuantitativo	Índice de Breslow	Razón	< 1.0mm	Historia clínica		
			> 1.0mm – 2.0mm			
			> 2.0mm – 4.0 mm			
			> 4.0 mm			
Lactato deshidrogenasa	Marcador sérico basado en una proteína enzimática	Cuantitativa	Unidades internacionales por litro	Razón	VN: 115 - 255 UI/L	Historia clínica
Beta 2 microglobulina	Marcador sérico basado en un polipéptido de bajo peso molecular	Cuantitativa	Miligramos por litro	Razón	VN: 0.8-3.0 mg/l	Historia clínica
Tiempo de supervivencia	El tiempo transcurrido desde el acontecimiento hasta la muerte	Cuantitativo	Meses	Nominal	0 a 12 meses	Historia clínica
					13 a 24 meses	
					25 a 36 meses	
					37 a 48 meses	
					49 a 60 meses	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se realizará un estudio observacional, correlacional, prospectivo y longitudinal.

Al ser correlacional y observacional, nos permitirá saber si dos variables están correlacionadas o no, sin influir en ninguna variable: Determinar si los marcadores séricos de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina se asocia supervivencia en melanoma maligno. De esta forma, permitirá confirmar o rechazar la hipótesis planteada.

El estudio es prospectivo, ya que se recolectará los datos inmediatamente después de ser aprobado el proyecto.

Además, será longitudinal puesto que la recolección de datos de niveles séricos se dará una sola vez, pero se evaluará a cada paciente anual hasta por 5 años, para verificar el tiempo de supervivencia.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con el diagnóstico de melanoma maligno hospitalizados en un servicio de dermatología.

Población de estudio

Pacientes con el diagnóstico de melanoma maligno en el servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2019, del cual se tiene un control estricto por 5 años en consultorio externo hasta 2024.

Tamaño de la muestra

Son 120 pacientes hospitalizados Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019, con el diagnóstico de melanoma maligno, a quienes se le tomarán pruebas séricas de deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina y se le hará seguimiento estricto por 5 años hasta 2024.

Muestreo

Es censal. Toda la muestra es la población

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Estar registradas como pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde 2019 hasta 2024.

Pacientes que se encuentren hospitalizado en el servicio de Dermatología.

Pacientes que estén diagnosticados con melanoma maligno y registren un seguimiento por 5 años.

Tener valores séricos de deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina.

Criterios de exclusión

Pacientes diagnosticados de melanoma maligno, pero que sean reingreso.

Paciente que no tiene el diagnóstico confirmado con biopsia.

No tener exámenes auxiliares de deshidrogenasa láctica o beta 2 microglobulina.

Los que no acepten el consentimiento informado.

Que presente otra causa de muerte no relacionada a la neoplasia.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se revisarán las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno hospitalizados en el servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2019.

La primera parte va ser la recolección de datos sociodemográficos; luego, se verificará el resultado del nivel sérico de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina. En el caso de los pacientes que recién se estén hospitalizando, le pediremos permiso a través de su consentimiento informado, para revisar su historia clínica y tomarle estos exámenes auxiliares.

La última parte será clasificar a los pacientes por el tipo de melanoma y el estadio clínico que presentan. Con esos datos, elaboraremos tablas comparativas para verificar los resultados obtenidos.

Con respecto a la supervivencia, todos los pacientes con melanoma malignos tienen seguimiento estricto por consultorio externo hasta por 5 años, por lo cual será fácil verificar el fallecimiento o no.

Se comparará a través de una tabla los niveles séricos de LDH y beta 2 microglobulinas con la supervivencia a 0 a 12 meses, 13 a 24 meses, 25 a 36 meses, 37 a 48 meses y 49 a 60 meses; además con el estadiaje y el tipo de melanoma.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento de recolección contiene información para tener obtener los resultados del deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina; además, se hará el estadiaje de cada paciente con la última guía actualizada de la NCCN (The National Comprehensive cancer network) de melanoma 2018.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Todos los datos serán revisados, registrados y tabulados en el programa Excel® 2019 16.32 y luego serán sometidos al análisis estadístico del programa Epi-Info® v. 7.2.2.6 y SPSS v.26 para obtener tablas que nos ayuden a analizar los datos obtenidos. Los gráficos y cuadros se elaborarán y modificarán en Excel® 2019, para mejorar la presentación de estos.

Se utilizará el método de Kaplan-Meier para intentar estimar la función de supervivencia de una población sin asumir nada referente a su naturaleza y usar solo un número finito de observaciones con el propósito de hacer estimaciones. Se permitirá que algunos pacientes puedan ser perdidos o que estén vivos en el momento en que se realiza el análisis.

Se empleará el Test de log-rank para detectar una diferencia que se produce entre dos curvas de supervivencia cuando la tasa de mortalidad en un grupo es considerablemente mayor que la correspondiente tasa en un segundo grupo, y la ratio entre las dos tasas es constante a lo largo del tiempo.

4.5 Aspectos éticos

El proyecto de investigación se realizará respetando la ética médica. Será necesaria la aplicación del consentimiento informado en los pacientes que aún estén hospitalizados en el servicio de Dermatología, puesto que irrumpiremos en la privacidad del paciente al preguntarle sobre su vida personal. Los datos obtenidos serán puestos bajo confidencialidad para que no sea revelada ninguna identidad.

PRESUPUESTO

Al realizar este proyecto de investigación, será necesario algunos recursos, por lo cual haremos presupuesto en el siguiente listado:

Concepto	Monto estimado en soles
Útiles de oficina	400.00
Asesor estadístico	700.00
Adquisición del software	900.00
Internet	1000.00
Hojas impresas	700.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
Alimentos	1000.00
TOTAL	6000.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Melanoma. Dermatology 2 volumen. Elsevier; 2018. p. 113.
2. Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. Extraído el 19 de Enero del 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf.
3. American Cancer Society. [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia-para-el-cancer-de-piel-de-tipo-melanoma-por-etapas.html>.
4. Gutierrez C. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Folia dermatol. 2007; 18:23-27.
5. Cao M, Auge J, Molina R. Melanoma inhibiting activity protein (MIA), beta 2 microglobulin and lactate dehydrogenase (LDH) in metastatic melanoma. Anticancer REs. 2007; 27(5): 595-599.
6. Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutáneo. Gac Med Mex. 2010; 146(2).
7. Weide B, Elsässer M, Büttner P, Pflugfelder A. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independetly disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. British journal of cancer. 2012; 107(3):422-428.

8. Frauchiger A, Mangana J, Rechsteiner M, Moch H. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum s100 levels in stage IV melanoma with know BRAF mutation status. *British Journal of Dermatology*. 2016; 174(4):823-830.
9. Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *British Journal of Cancer*. 2016; 114(3):256-26.
10. Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *panminerva Med*. 2017; 59(4):332-337.
11. Cao M, Auge J, Molina R, Martí R, Carrera C. Melanoma inhibiting activity protein MIA, Beta 2 microglobulin and lactate dehydrogenase LDH in metastatic melanoma. *anticancer research*. 2007; 27(1B):595-599.
12. Tandler N, Mosch B, Pietzsch J. Protein and non protein biomarkers in melanoma a critical update. *amino acids*. 2012; 43(6):2203-2230.
13. Jeffrey E, Richard A, Kenneth R, Vernon K. Melanoma staging: evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67(6):472–492.
14. Schouwenburg, Maartje G; Suijkerbuijk, Karijn P M; Koornstra.. Switching to Immune Checkpoint Inhibitors upon Response to Targeted Therapy; The Road to Long-Term Survival in Advanced Melanoma Patients with Highly Elevated Serum LDH? *Cancers (Basel)*. 2019; 11(12).
15. Triozzi P, Elson P, Aldrich W, Achberger S, Tubbs R, Biscotti CV, Singh AD. Elevated blood β -2 microglobulin is associated with tumor monosomy-3 in patients with primary uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2013; 23(1):1-7.

16. Hofmann MA, Kiecker F, K uchler I, Kors C, Trefzer U. Serum TNF- α , B2M and sIL-2R levels are biological correlates of outcome in adjuvant IFN- α 2b treatment of patients with melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(3):455-62.
17. Avil es J, L azaro P, Lecona M. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Rev Clin Esp*. 2006; 206(7):319-25.
18. Isaksson R, Mikiver H, Eriksson J, Lapins K, Nielsen C. Survival in 31,670 patients with thin melanomas – A Swedish population-based study. *Br J Dermatol* ; 2020.
19. Coras N , Morales D , Yabar A, Beltran B. Prognosis of melanoma in Peru: An analysis of 410 cases. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 31(15).
20. Ramos W. Informe de situación del cáncer a nivel nacional. Informe N  60-2012-GT ENT-DVE-DSVSP/DGE. Lima: Dirección General de Epidemiología, Minsa; 2012.
21. Sordo C, Gutiérrez C. Cancer de piel y radiación solar: experiencia peruana en prevención y detección temprana del cáncer de piel y melanoma. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud pública*. 2013; 30(1).
22. Lowell A, Stephen I. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, cutaneous melanoma. 8th ed.: Mc Graw Hill; 2012.
23. Lavanderos J, Pérez J, Jeria S, Concha S. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad. Cir*. 2010; 24:47-56.
24. Martínez M. Melanoma maligno cutáneo. Estudio de características morfológicas e inmunohisto- químicas del tumor primario predictivas de metástasis en ganglio centinela. Tesis doctoral 2007; 1-167.

25. Taño E. El xeroderma pigmentoso en su fase de proliferación cutánea tumoral. revista cubana de pediatría. 2012; 84(1): 103-116.

26. Tsao Hensin, Rodgers Linda H, Patel Devanshi. Inherited susceptibility to melanoma. UpToDate. March 02; 2018.

27. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. PLoS Med 2008;5(6): e120.

28. Ott PA, Berman RS. Surgical approach to primary cutaneous melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2011; 20 (1): 39-56.

29. Casariego Z. Trabajo de revision: melanoma. avances. 2004; 3:157-177.

30. Mullins E, Valenzuela F, Mercado A. Melanoma maligno cutáneo: revisión de conceptos actuales en etapificación, manejo y seguimiento. Rev Chil Dermatol 2009; 25:126-33.

31. Eggermont A, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet. 2014; 383 (9919): 816-827.

32. Telich J, Monter A. Diagnostico y tratamiento de los tumores malignos de piel. terapeutica del dia. 2016; 15.

33. Errichetti E1, Stinco G. Dermatoscopy in General Dermatology: A practical overview. Dermatol Ther. 2016; 6(4):471-507.

34. García M. Melanoma: Clínica y tratamiento. Medicine 2009; 10:1817-29.

35. Iribarren O, Madariaga J, González S, Aqueveque C, Rojas M, Saavedra F, et al. Diagnóstico precoz de metástasis de melanoma mediante biopsia de linfonodo centinela. Informe preliminar. Cuad Cir 2007; 21: 11-16.
36. Gallegos J, Omgo E. Melanoma cutáneo: diagnóstico y tratamientos actuales. Gaceta Médica de México. 2014; 2(175-182).
37. Francken A, Shaw H, Thompson JF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. Ann Surg Oncol. 2004;11(4):426-33.
38. Gimotty P, Elder D, Fraker D, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. J Clin Oncol. 2007;25(9):1129-34.
39. Ross M, Gershenwald J. Evidence-based treatment of early-stage melanoma. J Surg Oncol. 2011; 104:341-53.
40. Paek S, Griffith K, Johnson T, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. Cancer. 2007;109(1):100-108.
41. Buzaid A, Sandler A, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. J Clin Oncol. 1993;11(4):638-43.
42. Buzaid A, Tinoco L, Ross M. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. J Clin Oncol. 1995;13(8):2104-2108.
43. Ocampo J, Vidaurri L, Olazaran Z. Cirugía micrográfica de Mohs en tumores malignos de piel. Medicina Cutánea. 2004; 32(2):65-70.

44. Camacho C, Cwilich R, Góngora M. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. *anales médicos*. 2017; 62 (3): 196-207.
45. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9839): 358-365.
46. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac Rae S, Kruse A et al. Major response to imatinib mesylate in KIT- mutated melanoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (12): 2046-2051.
47. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364: 517-526.
48. Leonardi G, Falzone L, Salemi R, Zanghì A. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. *international journal of oncology*. 2018; 52(4): 1071–1080.
49. Domingues B, Lopes J, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *Inmunotargets and therapy*. 2018; 7:35-49.
50. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet] 2016. Extraído el 30 de marzo 2020. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
51. Schaffer J, Rigel D, Kopf A, Bolognia J. Cutaneous melanoma. Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S65-S69.
52. Torello EA. Interpretacion de la deshidrogenasa lactica. *Revista de la sociedad boliviana de pediatria*. 2010; 49(2): 132-134.

53. Rubial A. Marcadores tumorales de secreción: situación actual. ARMAePd Clin (Barc) 2002; 118: 750-756.

54. Contreras N, Lugo G, Uriel J. Introducción a los marcadores tumorales séricos. medica sur mexico. 2006; 13(3).

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Lactato deshidrogenasa beta microglobulina asociados supervivencia melanoma maligno en el hospital educativo rebagliati martins 2019-2024.	¿Cuál es la relación de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta 2 microglobulina con la supervivencia en pacientes con melanoma maligno del servicio dermatología del Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins, 2019-2024?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la relación entre los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta 2 microglobulina con la supervivencia en pacientes con melanoma maligno del servicio dermatología del Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins, 2019-2024.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina elevados se asocian con menor supervivencia en pacientes con melanoma maligno hospitalizados en Dermatología del Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins, 2019-2024.</p>	Estudio correlacional observacional de temporalidad prospectivo longitudinal.	<p>POBLACIÓN</p> <p>Pacientes con el diagnóstico de melanoma maligno hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins en el 2019, que tendrán un control estricto anual por 5 años.</p> <p>MUESTRA</p> <p>Se tomará como muestra 120 pacientes con melanoma maligno.</p> <p>MUESTREO</p> <p>Censal</p> <p>MÉTODO</p> <p>Se empleará curvas de supervivencia se estimarán usando el método de Kaplan-Meier. Los análisis univariados y multivariados se evaluarán mediante pruebas de regresión de riesgo proporcional de log-rank.</p>	<p>Cuestionario elaborado para determinar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Edad y Sexo 2.- Estadaje del melanoma según NCCN 2018 3.- Niveles de LDH y beta 2 microglobulina . 4.- Tiempo de supervivencia.
		<p>Objetivos específicos</p> <p>Establecer los niveles séricos de LDH y beta 2 microglobulina en los pacientes con melanoma maligno según el estadaje y clasificación clínica.</p> <p>Identificar la supervivencia de los pacientes con melanoma maligno según el estadaje y clasificación clínica.</p> <p>Determinar la relación entre los niveles séricos de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina con la supervivencia en pacientes con melanoma maligno, según edad y sexo.</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>El tiempo de supervivencia es mayor cuando presenta un menor estadio del melanoma maligno.</p> <p>El tiempo de supervivencia es menor cuando se asocia a un tipo específico de melanoma maligno.</p> <p>La elevación de la deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina se asocia al aumento del estadaje del melanoma maligno.</p> <p>La elevación de la deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina se asocia a un tipo específico de melanoma maligno.</p>			

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SEXO	Femenino	Masculino			
EDAD					
Tipo de melanoma	Melanoma de Extensión superficial		BRESLOW	< 1.0mm	
	Lentigo maligno			> 1.0mm – 2.0mm	
	Melanoma nodular			> 2.0mm – 4.0 mm	
	Melanoma acral			> 4.0 mm	
Estadaje	Estadio I				
	Estadio II				
	Estadio III				
	Estadio IV				
Nivel sérico de DHL			Nivel sérico de B2 microglobulina		
Tiempo supervivencia de	0 a 12 meses				
	13 a 24 meses				
	25 a 36 meses				
	37 a 48 meses				
	49 a 60 meses				



**Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Definitions for T, N, M**

T Category	Thickness	Ulceration Status
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: no evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma <i>in situ</i>)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	Without ulceration
	0.8–1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0–2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0–2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0–2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration



Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Definitions for T, N, M (continued)

Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis		
N Category	Number of Tumor-Involved Regional Lymph Node	Presence of In-Transit, Satellite, and/or Microsatellite Metastases
NX	Regional nodes not assessed (eg, SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason) Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use cN.	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or three tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or three clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or three, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

**Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Definitions for T, N, M (continued)**

M Category	Anatomic Site	LDH Level
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Elevated

- Serum lactate dehydrogenase (LDH)
- Suffixes for M category: (0) LDH not elevated, (1) LDH elevated.
- No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified



Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups
Clinical Staging (cTNM)*

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T, Tis	≥N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Pathological Staging (pTNM)**

	T	N	M
Stage 0†	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
Stage IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	Any N ≥ N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
Stage IIID	T4b	N3a/b/c	M0
Stage IV	Any T, Tis	Any N	M1

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic/biopsy evaluation for metastases. By convention, clinical staging should be used after biopsy of the primary melanoma, with clinical assessment for regional and distant metastases. Note that pathological assessment of the primary melanoma is used for both clinical and pathological classification. Diagnostic biopsies to evaluate possible regional and/or distant metastasis also are included. Note there is only one stage group for clinical Stage III melanoma.

3. Consentimiento informado

FICHA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (v. 1.0)

Se solicita para que pueda participar en este proyecto de investigación que la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Particular de San Martín de Porres (FMH-USMP) está ejecutando, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Es importante mencionar que este estudio contará con la aprobación del Comité de Ética de la USMP. Su participación será voluntaria. Debe leer detenidamente cada cita de este consentimiento antes de tomar una decisión. Su participación no representará costo alguno para usted. Nadie se va a molestar, si no quiere participar en este estudio. Es importante recalcar que se puede retirar en cualquier momento del proyecto. En caso de tener preguntas o dudas, se le explicará sin ningún problema. Es importante tener en cuenta que será atendido de la misma manera, recibiendo los cuidados y tratamientos necesarios si es que decide no participar del estudio.

1. El objetivo de este estudio de investigación que lleva el título de: **LACTATO DESHIDROGENASA Y BETA 2 MICROGLOBULINA ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA EN MELANOMA MALIGNO HOSPITAL NACIONAL EDUARDO REBAGLIATI MARTINS 2019-2024**, es determinar si los niveles séricos de LDH y beta 2 microglobulina están asociados a supervivencia.
2. Para participar en el estudio demorará unos 15 minutos para la aplicación de una encuesta. Usted será una de las personas necesarias para este trabajo de investigación, el mismo que se vendrá desarrollando aproximadamente en 2 años.
3. El procedimiento del trabajo consiste en los siguiente: Usted autorizará para revisar su historia clínica y sacar datos personales; además, se le tomarán exámenes séricos como LDH y beta 2 microglobulina dentro de la hospitalización. Con los resultados, se elaborarán tablas comparativas.
4. En este estudio su participación es voluntaria y cada ficha presentará un código en el cual protegeremos su identidad.

A través de mi firma, certifico participar como voluntario en este estudio y recibir una copia de este consentimiento informado.

Si el paciente es iletrado

Nombre del participante

Nombre del testigo letrado

Firma de la participante

Firma del testigo letrado

Fecha

Fecha

Firma del Encuestador

Fecha