

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**RAZÓN NEUTRÓFILOS–LINFOCITOS EN EL
PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN LOS PACIENTES
CON MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2005-
2012**



PRESENTADO POR
MIRIAN ELIZABETH PINTO PAZ

ASESOR
VICENTE BENITES ZAPATA

TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

LIMA, PERÚ
2018



CC BY-NC-ND

Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RAZÓN NEUTRÓFILOS–LINFOCITOS EN EL PRONÓSTICO
DE SOBREVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON MELANOMA
MALIGNO CUTÁNEO INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2005-2012**

**TESIS PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PRESENTADO POR
MIRIAN ELIZABETH PINTO PAZ**

**ASESOR
DR. VICENTE BENITES ZAPATA**

LIMA, PERÚ

2018

JURADOS DE TESIS

Presidente: Dr. Carlos Enrique Ruiz Mori
Miembro: Dr. Percy Eduardo Rossell Perry
Miembro: Dr. Paul Rubén Alfaro Fernández

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

Dedico el presente trabajo a mi esposo Víctor y a mi querido hijo Paul, porque siempre están conmigo en las buenas y en las malas, dándome su cariño incondicional y apoyándome en todos mis proyectos.

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación tanto académica como de la vida y por el apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

A nivel profesional

Quiero expresar mi agradecimiento a mis asesores y profesores de la Universidad San Martín de Porres, por sus enseñanzas, paciencia y apoyo incondicional a lo largo de todo el proceso de elaboración de la presente tesis.

Todas sus enseñanzas han sido muy importantes y enriquecedoras.

Al Dr. José Manuel Cotrina Concha, jefe del servicio de Cirugía Oncológica de mamas tejidos blandos y piel del INEN, por haberme permitido realizar el presente trabajo en su servicio. Así como al resto de asistentes del servicio.

A las enfermeras, auxiliares y personal administrativo del servicio que en forma totalmente desinteresada me ayudaron en la recogida de datos de las historias clínicas.

A los pacientes con melanoma maligno cutáneo del INEN.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma me han ayudado a lo largo de mi periodo de formación.

A nivel personal:

A mi esposo Víctor, mi gran compañero de vida, por su amor y apoyo incondicional en todos mis proyectos.

A mi hijo Paul, por su tiempo, amor y por ser el centro de mi universo.

A mis padres, a los que quiero y admiro.

A todos

Muchas gracias.

ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
ÍNDICE	v
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	4
1.1 Antecedentes	4
1.2 Bases teóricas	23
1.3 Definiciones de términos básicos	45
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	48
2.1 Hipótesis	48
2.2 Operacionalización de variables	48
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	51
3.1 Tipo de estudio	51
3.2 Población y muestra	52
3.3 Instrumento y procedimiento de recolección de datos	54
3.4 Procesamiento y plan de análisis de datos	57
3.5 Aspectos éticos	58
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	59
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	74
CONCLUSIONES	84
RECOMENDACIONES	85
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
Anexo 1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	

ÍNDICE DE TABLAS	Páginas
Tabla A Índice de Breslow (cuadro comparativo)	32
Tabla B Clasificación actual de la American Joint Committee on Cancer para el MMC (2014).	32
Tabla C Estadiaje del Melanoma Maligno Cutáneo	33
Tabla D Márgenes quirúrgicos de escisión recomendados en MMC.	37
Tabla N° 1 Descripción demográfica de la población estudiada (n=615)	60
Tabla N° 2 Asociación de Neutrófilos Linfocitos con las variables de estudio	62
Tabla N° 3 Análisis Multivariado de la relación Leucocitos Linfocitos en pacientes diagnosticados de Melanoma Malino cutáneo del INEN	65
Tabla N° 4 Sobrevida a 5 y 10 años	67

ÍNDICE DE FIGURAS	Páginas
Figura 1 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según NLR	69
Figura 2 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según edad (p=0.028)	70
Figura 3 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según Breslow (p<0.001)	70
Figura 4 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según Clark (p<0,001)	71
Figura 5 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según presencia de ulceración (p<0.001)	71
Figura 6 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según estadio clínico (p<0,001)	72
Figura 7 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según ganglios afectados (p<0,001)	72
Figura 8 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según metástasis (p<0,001)	73

RESUMEN

Introducción

El objetivo del presente trabajo fue determinar el valor pronóstico independiente y la sobrevida de los factores clínico-patológicos más importantes.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, aplicando el método de riesgo proporcional de Cox y el método de Kaplan Meier, buscando diferentes variables de riesgo en pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno Cutáneo atendidos en el INEN, en un periodo de 12 años.

Resultados

El 67.6% fueron Lentigo Acrales y se localizaron en las manos y los pies.

Los estadios clínicos II y III, fueron los predominantes. Los estadios 3 y el 4 tienen 3.2 y 24 veces más riesgo de morir, respectivamente, comparados con el estadio 1.

Los pacientes que son mayores de 60 años tuvieron 1.51 veces mayor riesgo de morir. El sexo masculino tuvo un 1.37 veces mayor riesgo de morir.

En relación con los factores clínico-patológicos, el Breslow en el modelo crudo tiene un riesgo mayor y significativo de mortalidad mientras más grueso sea.

En el análisis crudo se evidenció un riesgo 2.5 veces mayor de morir en el grupo que tiene el NLR > 3. Por lo cual, el NLR es un predictor independiente

de mortalidad.

La supervivencia fue descendiendo según el estadio clínico y mientras la relación NLR > 3.

El seguimiento de pacientes fue de 125 meses y hubo 378 defunciones.

Conclusiones

La relación NLR es una buena prueba de pronóstico y debe ser usada de rutina para el manejo de pacientes oncológicos.

Palabras clave: Melanoma Maligno Cutáneo, Relación neutrófilos linfocitos (NLR), sobrevida.

ABSTRACT

Introduction

The purpose of this study was to determine the independent prognostic value of the clinical and pathological features and to determine if the value of the NLR ratio helps to catalog patients at risk for an adequate treatment and to evaluate their survival.

Method

It is a longitudinal retrospective descriptive study. We used the Cox proportional risk and the Kaplan Meir method to determine the different risk variables such as the NLR relationship in patients diagnosed with malignant melanoma treated at INEN Lima Peru over a 12-year period.

Results

The results were that, the majority of melanomas in this study (67.6%) were lentigo acral located on the hands and feet and also were stages II and III.

Patients in clinical stages III had 3.2 times more and patients in IV stages 24 times more chance of dying compared to stages I.

Patients older than 60 years were 1.51 time more likely to die than those younger than 60 years and this difference was statistically significant, and men had 1.37 higher risk of dying than women.

Of clinical-pathological features as a crude model at greater thickness of Breslow increased risk of death.

On the other hand, crude analysis showed that the mortality rate was 2.5 times higher when the NRL ratio was more than 3, even adjusting all factors. This

demonstrated that the NRL ratio is an independent predictor of mortality. Survival decreased according to the pathological clinical stage and when the NRL ratio was greater than 3.

The follow-up of the patients was 125 months and there were 378 deaths in this period of time.

Conclusions

The conclusion of the present study was that the NRL ratio is a good prognostic test that should be routinely used in patients with malignant melanoma.

Key words: Cutaneous Malignant Melanoma, Neutrophil Lymphocyte Relationship (NLR), survival.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno es un cáncer que se origina a partir de los melanocitos, que son las células productoras de melanina y estas se originan del ectodermo. Es por esta razón, que podemos encontrar este cáncer no solo en la piel sino en otras localizaciones, como los epitelios de las mucosas, en la retina o las leptomeninges y a diferencia de otros tipos de cánceres cutáneos, el melanoma tiene una marcada tendencia a producir metástasis linfáticas y hemáticas.¹⁻³

Constituye una de las afecciones más preocupantes de los cánceres de piel, debido a que en los últimos años se ha visto un marcado aumento en su frecuencia, lo que lo lleva a ser considerado como un problema de salud pública, por ser causante de más de 2/3 partes de muertes de todos los cánceres de piel. Esto ha conllevado a que se realicen muchos estudios, los cuales han sido hechos, en la mayoría de las veces, en gente blanca, que son los que tienen mayor predisposición a tener esta enfermedad.^{2,4}

La Sociedad Americana contra el cáncer de los Estados Unidos calcula que el 2017, se diagnosticarán 87,110 nuevos casos de esta enfermedad, (alrededor de 52,170 en hombres y 34,940 en mujeres) y cerca de 9,730 pacientes morirían por ella. Se dice también, que estas cifras de nuevos casos pueden representar una subestimación, ya que muchos melanomas *in situ* son tratados de forma ambulatoria y no son informados.⁵ En nuestro país, según el registro de cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012, el diagnóstico de melanoma maligno ocupó el lugar 21 de entre todos los cánceres; y fueron reportados 735 casos, lo que representa el 2,63% del total de neoplasias

registradas en ese estudio.⁶ Presentándose en personas menores de 50 años hasta en un 50% y en un 35% en menores de 35 años, por lo que se considera este un cáncer muy importante en la reducción en la esperanza de vida de la población enferma.⁶

Entre los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad tenemos una historia familiar de melanoma, múltiples lunares atípicos o nevus displásico en 25%; pero el 75% se presenta de novo, raras veces mutaciones genéticas hereditarias (Xerodermapigmentoso), el haber sufrido de melanoma antes, así como la exposición al sol (radiaciones ultravioletas) y ser de raza blanca.^{7,8}

Y los factores de pronóstico de melanoma son el espesor en milímetros del melanoma (Breslow), la presencia de ulceración y la presencia de mitosis.⁹⁻¹² Pronóstico que será bueno para los pacientes que se presentan con enfermedad localizada, con supervivencia a cinco años de más de 90%.^{13,14} A diferencia de la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico que es inferior al 10%.^{13,15}

No obstante, existen casos cuyo comportamiento no se justifica en función de estos parámetros. Se podría determinar, por los hallazgos de los factores pronósticos mencionados que su pronóstico será bueno, sin embargo, no ocurre así, y progresan rápidamente a enfermedad avanzada y muerte; ocurre todo lo contrario en pacientes que incluso se encuentran dentro de la etapa IV, en donde tienen un curso clínico más indolente y es biológicamente muy distinta su evolución que el de la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada.^{16,17}

Al encontrar estas discordancias en la evolución y pronóstico de esta enfermedad, se puede plantear que existen otros factores que aún no han sido determinados como la relación neutrófilos / linfocitos en la que un aumento en su valor podría indicar desde un inicio un peor pronóstico. El motivo por el que se realizará el presente trabajo es buscar otros marcadores de pronóstico clínico patológicos que nos ayuden en el tratamiento y sobrevida de estos pacientes, que en este caso tienen una característica diferente como es que somos de raza mestiza. Ya que el melanoma maligno es más frecuente en pacientes de raza blanca y es en donde se han realizado la mayoría de los estudios de esta enfermedad. De esta forma se podrá establecer formas de control y prevención. Esta investigación servirá, también, de base para otros estudios.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

El registro poblacional danés publicó en el 2015, la incidencia y la supervivencia de pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo durante los años 1989 a 2011, encontrándose 27 010 casos. Los resultados fueron que la incidencia de melanoma se ha duplicado en 23 años, se encontró más melanomas de extensión superficial, pero en pacientes de 50 años a más, también aumentó significativamente la proporción de melanomas nodulares. El mayor incremento se produjo en los tumores en estadio I y los localizados en el tronco. La supervivencia relativa a cinco años aumentó en 12% y 6% para los pacientes masculinos y femeninos, respectivamente.¹⁴

Entre 1996 al 2004, se desarrolló una investigación tipo prospectiva de las bases de datos de seis centros europeos que incluyó una población de 2 243 y a los que se les siguió con una mediana de 124 meses. La investigación tenía como objetivo determinar la supervivencia de pacientes diagnosticados con melanoma delgado (≤ 1 mm), que tiene un pronóstico favorable, pero la supervivencia es sin embargo variable. Por lo que los autores deseaban encontrar la presencia de nuevos factores pronósticos y construir un nomograma para predecir la supervivencia en pacientes individuales. La investigación determinó que la mediana de recurrencia local fue de 79 meses; recurrencia regional, de 78 meses y la distante, de 107 meses. La recaída se relacionó significativamente con la edad, el espesor de Breslow, índice mitótico, ulceración, la invasión linfovascular (LVI) y la regresión. La incidencia

de metástasis a distancia fue menor en relación con la recaída regional. La presencia de ulceración y la infiltración linfovascular se asociaron significativamente con la positividad del ganglio centinela. Los autores concluyeron que la infiltración linfovascular (LVI) y regresión de la lesión se deben considerar como nuevos factores pronósticos en el sistema de estadificación del melanoma.¹⁷

Durante los años 2009 a 2011, se realizó en el centro clínico Banja Luka de la ciudad de Croasia en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 172 pacientes para determinar las características clínicas, la morfología del melanoma primario y cuáles son los factores pronósticos más importantes. Y los resultados fueron que el melanoma se presenta por igual frecuencia en ambos sexos; en las mujeres, en la sexta década y en los hombres, en la séptima década de vida. El subtipo más frecuente fue el melanoma nodular, seguido por el de extensión superficial y el melanoma lentiginoso acral. La localización más frecuente fue en la espalda en los hombres y en las piernas en las mujeres. Más de la mitad de los pacientes (55,8%) tenían el grosor del melanoma entre 1,0 a 4,0 mm, y el 38% tenían un melanoma más grueso que 4,0 mm. El espesor medio de Breslow fue de 4,6 mm. El melanoma con grosor mayor a 4 mm ($P < 0,05$) fue predominante en la mujer. Las metástasis se presentaron en un 31,4% de los pacientes, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres ($p < 0,05$). Los ganglios linfáticos regionales ($P < 0,05$) fueron el lugar predominante de metástasis. El grosor medio del melanoma en los pacientes de este estudio es mucho mayor que el promedio registrado en el mundo. Los resultados de este estudio indican la necesidad de un mejor registro regional.¹⁸

En el 2006, se publicó una investigación de tipo descriptivo sobre epidemiología y prevención del melanoma cutáneo, realizado en Australia, Europa y los Estados Unidos, en la que se demostró que la incidencia del melanoma ha continuado aumentando en todas las poblaciones blancas, y la mortalidad por melanoma sigue siendo alta en los hombres mayores de todo el mundo. Este artículo concluye en la importancia de educar a la gente y a los profesionales de la salud en la detección de esta enfermedad.¹⁹

Entre el 2006 al 2010, se realizó un estudio en Bangalore en la India, de tipo análisis retrospectivo de la base de datos de los pacientes de un centro oncológico de atención terciaria. Se revisaron los datos de 68 pacientes tratados por Melanoma Maligno. La investigación buscó determinar cuáles fueron los factores predictivos de recurrencia I tiene una alta propensión a la propagación regional y sistémica. Los datos estudiados fueron edad, sexo, síntomas, tratamiento instaurado, histopatología, recurrencia y seguimiento, variables de anatomía patológica y el tratamiento adyuvante. Se concluyó que la edad, el sexo, el sitio, el grosor de la lesión, la afectación de los ganglios linfáticos y diseminación extracapsular fueron factores importantes en la predicción de la Recurrencia Loco Regional (LRR) y metástasis a distancia.²⁰

En el 2009, se publicó la estadística del Registro de Cáncer de base poblacional de Queensland Australia, realizado en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno, con un rango de edad de 20 a 75 años a los que, mediante la aplicación de un cuestionario realizado por vía telefónica, se les investigó tratando de encontrar cuáles eran los factores relacionados con la presencia de melanomas nodulares delgados y gruesos. Estos se clasifican en delgados cuando miden menos de 2 mm y gruesos cuando mide más de

2mm. En este estudio se evaluó la demografía, patrones de detección del melanoma, la visibilidad del tumor, el cribado médico y presentación clínica del Melanoma Nodular (MN), el cual se comparó con el Melanoma de Extensión Superficial (MSS). Se concluyó que el adecuado examen médico es la base fundamental para la detección temprana de este tipo de melanoma.²¹

Se publicó un estudio realizado el 2015, en la Republicas Checa y Alemana sobre los Factores de riesgo de melanoma maligno y métodos preventivos. El artículo tuvo un diseño de casos y controles en donde se estudió a 207 pacientes diagnosticados, los que fueron comparados con 235 pacientes que tenían otras afecciones dermatológicas .Los autores concluyeron que el exceso en la exposición a los rayos ultravioleta tiene una asociación fuerte con la presentación de melanoma maligno en la población estudiada.²²

Un artículo publicado el 2015 y realizado en Australia tuvo como objetivo ver cuál es el pronóstico de los pacientes con metástasis de melanoma cutáneo regionales, ya que esta información es escasa y difícil de establecer. Los autores trataron de validar el nuevo sistema de clasificación de AJCC para pacientes tras el desarrollo de metástasis cutáneas como la primera evidencia de la enfermedad metastásica y exploraron cuáles podrían ser los factores que influyeron en su pronóstico. Se excluyeron los pacientes que tenían ganglios linfáticos palpables o metástasis viscerales. Se encontró un total de 72 pacientes, que presentaron metástasis cutáneas como la primera evidencia de la enfermedad metastásica. La mediana de supervivencia fue de 5,07 años y su tasa de supervivencia a los 5 años fue del 52%. Se halló que las metástasis cutáneas distantes y grosor del melanoma primario fueron

predictores negativos significativos de la supervivencia. Se validó la nueva clasificación AJCC para la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica cutánea. Los que presentan metástasis cutáneas regionales tienen un pronóstico mucho mejor que aquellos con metástasis cutáneas a distancia.²³

En el 2011, se realizó en el servicio de patología de la universidad peruana Cayetano Heredia, una revisión sobre la importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre el nevus acral y el melanoma acral ya que los hallazgos histológicos observados en las biopsias parciales pueden ser muy sutiles y engañar a los patólogos. Por lo que el objetivo de este estudio fue hacer que los patólogos conozcan los hallazgos histológicos durante las primeras fases del melanoma acral lentiginoso y comparar los hallazgos con lo que se observa en el nevo de unión acral y destacar sus similitudes y diferencias. Información muy importante, ya que de ello depende la conducta quirúrgica que se va a realizar en esta enfermedad, el melanoma lentiginoso acral es la presentación clínica más prevalente en grupos étnicos distintos de los blancos y se caracteriza por tener mal pronóstico. En esta revisión, se hace hincapié en los importantes hallazgos clínicos y dermatoscópicos, estudios de biología molecular y experiencia de los autores para diagnosticar el melanoma acral lentiginoso.²⁴

En el 2012, se desarrolló una investigación de tipo ensayo clínico prospectivo realizado en la universidad de Louisville Kentucky Estados Unidos, el objetivo principal fue determinar los factores clínico-patológicos asociados con la supervivencia del melanoma maligno lentiginoso acral. En él se analizó los

factores asociados como determinación del Ganglio Centinela (SLN), biopsia, la Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS), la Supervivencia Global (OS), Supervivencia Libre de Recurrencia (LITRFS). El estudio de supervivencia se analizó con la prueba Kaplan-Meier. Se evaluaron 85 pacientes, su media de edad fue de 59 años, los que presentaban un espesor de Breslow igual o mayor de 2mm, Este estudio encontró que el estado del ganglio centinela es el único factor de riesgo independiente para la DFS y LITRFS en el análisis multivariante y es el factor más importante para la recurrencia y la supervivencia en el melanoma lentiginoso acral; el Breslow y la ulceración tienen menor importancia en este tipo de melanoma.²⁵

En el 2015, se publicó un estudio retrospectivo de datos demográficos, historial de tratamiento y resultados clínicos de 35 pacientes provenientes del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center y del Vanderbilt Ingram Cáncer Center, diagnosticados de melanoma acral avanzado, subtipo clínico poco frecuente en Estados Unidos. Los pacientes recibieron ipilimumab entre mayo del 2006 y junio del 2013 y se evaluó si con el tratamiento recibido hubo o no mejora en la supervivencia global. El resultado fue que en este subtipo de melanoma inusual hubo una mejoría en la supervivencia con el tratamiento indicado.²⁶

En el 2016, se realizó un estudio observacional retrospectivo de tipo serie de casos, en el que se evaluó las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes diagnosticados de melanoma acral lentiginoso que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología de Colombia, entre los años 2003 y 2006, encontrándose que este tipo de melanoma es frecuente en

Colombia, representando el 25% de todos. En ese periodo se atendió a 93 pacientes, de los cuales 78 recibieron tratamiento quirúrgico y 33 en estadio clínico avanzado recibieron quimioterapia, interferón. La localización más frecuente fue el miembro inferior (plantar y digital); no se encontró el antecedente de exposición solar como un factor de riesgo y el 3,4% de los pacientes del estudio tenían como antecedente, familiares de primer grado con diagnóstico de melanoma. En relación al tratamiento, al 75 % se les realizó cirugía; siendo otras opciones de tratamiento, de acuerdo al estadio clínico, el uso de interferón alfa, quimioterapia, radioterapia.²⁷

En el 2005, se publicó un estudio observacional longitudinal no concurrente realizado en el INEN Lima Perú donde se analizaron las historias clínicas de pacientes diagnosticados de melanoma maligno cutáneo desde enero de 1990 hasta diciembre de 1997 y cuyo objetivo fundamental fue determinar la supervivencia a 5 años, según el nivel de Clark y el tipo clínico de la lesión. No se encontró diferencia clínicamente significativa en relación con la presentación de acuerdo con sexo; la localización más frecuente fue en miembros inferiores; el tipo de melanoma que se encontró con más frecuencia fue el nodular seguido del lentiginoso acral. Se encontró también que la supervivencia a 5 años en los pacientes con Clark III y IV fue de 14,5%, y en nivel Clark V fue de 8,1%. Se concluyó que se debe conseguir un mejor conocimiento de la población con esta enfermedad para mejorar el diagnóstico precoz.²⁸

En el 2000, se hizo en la universidad de Eberhard-Karls en Alemania un estudio de investigación que contó con un total de 2642 pacientes diagnosticados de melanoma maligno cutáneo registrados durante un periodo

comprendido de 1986 a 1997 y se identificaron 112 melanomas Acrales. Siendo esta la cuarta variante distinta de melanoma cutáneo, cuyo diagnóstico y pronóstico son objeto de controversia. Este estudio logró confirmar la validez de los criterios diagnóstico para este tipo de melanoma y los resultados fueron: que este tipo de melanoma se ubicaron en región palmo-plantar y subungueales; las características histológicas fueron como las describió Reed en 1976; la tasa de supervivencia a 5 años del melanoma acral primario sin metástasis fue de 82%, muy similar a la del melanoma nodular pero mucho menor que la del de extensión superficial y lentiginoso maligno. Los autores concluyen que este tipo de melanoma se produce en la palma , planta y sitios subungueales y tiene un mal pronóstico.²⁹

El 2006, se publicó un estudio realizado en el departamento de dermatología del hospital universitario de Lyon Francia, en donde se investigó las características epidemiológicas y clínicas del melanoma lentiginoso acral, con la finalidad de identificar cuáles eran los factores pronósticos de esta enfermedad, así como la supervivencia libre de enfermedad.

Los resultados fueron que desde el año 1996 hasta el 2004 se encontraron 126 pacientes con melanoma lentiginoso acral, 46 (37%) de ubicación subungueal y 80(63%) en la palma y planta; la edad media fue de 63 años y se presentó más en mujeres 82 (65%) que en hombres 44 (35%). En relación con las características histopatológicas, el espesor promedio del Breslow fue de 2,51 mm (intervalo: in situ a 20mm) y 34(28 %) pacientes presentaron un melanoma lentiginoso acral amelanocítico. No hubo el antecedente de exposición excesiva a las radiaciones ultravioleta y solo 16 (13 %) refirieron como antecedente un trauma en la zona afectada. La mediana de

supervivencia fue de 13.5 años y la supervivencia libre de enfermedad fue de 10,1 años, la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 76%. Se concluyó que el espesor de Breslow, el sexo masculino y la amelanosis se asocian significativamente a un mal pronóstico.³⁰

En el 2008, se publicó un artículo sobre frecuencia de presentación del melanoma entre los estadounidenses negros y los hispanos. El melanoma más frecuente en esta población es el lentiginoso acral, que se presenta en negros hasta en un 60% e hispanos hasta en un 5,1 %, en comparación con la gente blanca en donde solo es de 0,6%.

Una revisión de 649 casos de melanoma que se llevó acabo en el Hospital de Washington, encontró que presentaron melanoma maligno cutáneo 36 pacientes de raza negra y 613 blancos. En comparación con todos los blancos, los pacientes negros eran más propensos a presentar la enfermedad en estadios clínicos III / IV y la tasa de sobrevivencia a 5 años también era pobre entre los negros (58,8%) en comparación con la cifra de 84,4 % para los blancos.

En relación con la presentación de melanoma entre los hispanos radicados en Estados Unidos, existen 3 informes hasta el momento, uno de ellos es el registro de cáncer de California realizado entre los años 1988 a 1993, en donde se encontraron 361 casos de melanoma maligno cutáneo. Los hispanos eran dos veces más propensos a presentar la enfermedad con metástasis que los blancos.

En el registro de cáncer de Nuevo México realizado entre los años 1970 y 1986 se encontraron 81 casos de melanoma en hispanos, de los cuales el

36% tenían un melanoma con un grosor de 2 mm a más, mientras que los blancos solo lo presentaban en un 16%.

Los investigadores concluyen que el melanoma más frecuente entre la gente negra e hispana es el melanoma lentiginoso acral.

El estadio clínico de presentación en estas razas, generalmente, es en etapas avanzadas, probablemente por tener un diagnóstico más tardío y menos acceso a los servicios de salud.

La escases de estudios sobre melanoma maligno realizado en la raza hispana refleja una limitante de información sobre la etnicidad de los registros de cáncer.³¹

En el 2009, se publicó un estudio basado en el registro poblacional de vigilancia epidemiológica (SEER) del Programa Nacional de Cáncer de Estados Unidos de América, en donde se evaluó el registro de 17 bases poblacionales, durante el periodo de 1986 al 2005. Se obtuvieron 1413 pacientes con diagnóstico de melanoma lentiginoso acral en los cuales se estudió la incidencia de acuerdo con los distintos grupos raciales y cuáles fueron sus patrones de supervivencia.

Los resultados señalaron que la mayor cantidad de melanomas lentiginosos Acrales fue en pacientes negros (36%), y la supervivencia a 5 años fue de 80,3% y a los 10 años fue de 67,5%; La supervivencia en pacientes de raza blanca a los 5 años fue de 91,3%, y del 87,5 % a los 10 años.

Comparativamente entre blancos, negros e hispanos se encontró que la menor supervivencia fue para los hispanos.

Se concluye que el melanoma lentiginoso acral en los Estados Unidos de América es un subtipo raro, que se presenta con mayor frecuencia en personas de color negro. Se asocia con un peor pronóstico y pobre tasa de supervivencia, y esto en razón a que se lo diagnostica en estadios avanzados y con mayor grosor del tumor.³

En el año 2010, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con la totalidad de casos de Melanoma Maligno Cutáneo de la base de datos informatizada de la unidad de anatomía patológica del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, estudio realizado entre enero de 1995 a octubre del 2008, en donde se incluyeron 162 casos, con un seguimiento de 1 a 164 meses. Los resultados fueron la sobrevida general fue de 71% y 60% a los 5 y 10 años respectivamente; los hombres tuvieron un riesgo relativo de 1,97 para morir de esta enfermedad y en esta población el espesor máximo de Breslow, presencia de úlcera, tipo histológico y nivel de infiltración de Clark, fueron los factores histológicos pronósticos más importantes.³²

En el 2011, en el departamento de dermatología junto con el departamento de anatomía patológica de la universidad de Cleveland Clinic, publicaron una revisión del melanoma lentiginoso acral, que es el menos frecuente de los cuatro subtipos y que fue por primera vez descrito por Reed en el año de 1976. La característica fundamental es su localización en piel acral, como palmas, plantas y uñas.

El melanoma lentiginoso acral es el menos común en gente de raza blanca (4 a 10%) pero es el más comúnmente diagnosticado en gente de raza negra, asiáticos e hispanos. Este tipo de melanoma tiene el peor pronóstico, porque

el diagnóstico se hace en etapas avanzadas. La causa del mismo no está bien determinada y no está relacionada con la exposición solar, sino probablemente con traumatismos.³³

En un estudio del 2015, realizado en la Universidad François Rabelais, se ve el incremento de la incidencia del melanoma a nivel de todo el mundo y la pobre sobrevida a 5 años de los pacientes que tienen melanoma en estadio IV sometidos solo a tratamiento convencional. Por lo que los investigadores de este estudio, usando el Ipilimumab (anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el linfocito T citotóxico asociado a antígeno 4, CTLA-4) han logrado solo en un grupo de pacientes en estadio IV mejorar la sobrevida global. En vista de esta pequeña proporción de pacientes con respuesta objetiva al medicamento, asociado a la posible gravedad de los eventos adversos y el alto costo de este, el estudio encontró un solo factor predictivo de respuesta a ipilimumab: la proporción de neutrófilos / linfocitos (NLR). Se encontró que valores menores de 5 lo asocian con una mejor supervivencia global. Se concluye que saber los niveles de NLR antes de iniciar el tratamiento con ipilimumab en pacientes con metástasis de melanoma es un indicador pronóstico independiente de supervivencia.³⁴

Entre el 2007 al 2010, se desarrolló una investigación de tipo cohorte retrospectiva en Cleveland Clinic que incluyó como población de estudio a 527 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca avanzada, candidatos a trasplante cardiaco y pacientes con dispositivos de asistencia circulatoria mecánica. La investigación determinó que la elevada proporción de la relación

neutrófilos linfocitos (NLR) se asoció con un aumento de la mortalidad en estos pacientes.³⁵

Un estudio realizado en el hospital de Boston y publicado el 2014, muestra el papel de los linfocitos que infiltran el tumor (TIL) y su relación con el pronóstico en el melanoma maligno. El propósito de este estudio fue analizar la inmunología y aspectos moleculares de la función de los linfocitos en general y particularmente TIL y ver cómo es la inmunidad contra el melanoma. También se analiza TIL y su relación directa con el pronóstico, así como su efecto en la positividad del ganglio linfático centinela.³⁶

En Londres el 2013, se evaluó el tratamiento quirúrgico de las metástasis intraabdominales del melanoma maligno y el papel de la relación de los neutrófilos versus los linfocitos. Participaron 44 pacientes que tenían metástasis intraabdominal de melanoma maligno a los que se les planificó una cirugía curativa, cito reducción o paliativa; a todos estos pacientes se les determinó la relación leucocitos linfocitos previo a la cirugía. La conclusión de los autores es que confirman la utilidad del resultado de la relación neutrófilos linfocitos como factor pronóstico, en las cirugías realizadas. Se demostró la utilidad de la intervención quirúrgica en los casos en donde se puede retirar completamente toda la metástasis y donde se revisa la evidencia reciente de los fenómenos inmunológicos.³⁷

En el 2013, se publicó un estudio retrospectivo de 290 pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células B Grandes (DLBCL), los que fueron incluidos desde el 2004 y 2013, todos pertenecían a un solo centro médico austríaco. Se evaluó la influencia pronóstica de la relación de neutrófilos ,

linfocitos (dNLR) y otros factores clínico-patológicos como la edad, el lactato deshidrogenasa, la célula de la categoría de origen y el estadio de Ann Arbor en 5 años de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de enfermedad (DFS), la que fue estudiada mediante las curvas de Kaplan-Meier y para evaluar la relevancia pronóstica independiente de dNLR se aplicó el modelo de regresión de Cox univariante y multivariado. El presente estudio demostró que un alto índice de dNLR en el diagnóstico de DLBCL representa un pobre pronóstico de supervivencia.³⁸

En el 2014, se realizó en el departamento de cirugía ortopédica de la Universidad Médica de Graz, una investigación, en donde se evaluó, diagnosticó y trató con cirugía curativa a 340 pacientes diagnosticados de sarcoma de partes blandas, durante el periodo de marzo de 1998 a agosto del 2013.

El objetivo fue investigar el pronóstico de la relación neutrófilo / linfocito preoperatorio (dNLR) derivada de una cohorte de pacientes diagnosticados de sarcoma de tejidos blandos (STS) después de la resección quirúrgica curativa.

Se encontró en las curvas de Kaplan-Meier del análisis multivariado, un aumento de dNLR, el que se asoció significativamente con OS deficiente (Hazard ratio 1,60, 95% intervalo de confianza 1,07 a 2,40, P = 0,022).

Los autores concluyen que el dNLR preoperatorio podría representar un marcador sustituto bien correlacionado para el NLR ampliamente validado. Ya que el dNLR es fácilmente obtenible y puede proporcionar información importante para la evaluación individual del riesgo en ensayos clínicos.³⁹

Se publicó un estudio en el 2011, realizado en la Universidad de Sun Yat-sen, Guangzhou, República Popular China, en el que se evaluó a 238 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular a los que se les realizó estudios de Inmuno histoquímica, SuperArray y PCR en tiempo real, para analizar la distribución y relevancia clínica de los neutrófilos en las diferentes áreas micro anatómicas de este cáncer. La regulación y la función de los neutrófilos se evaluaron mediante estudios in vitro e in vivo.

Este estudio se realizó basado en la evidencia que existe de que la inflamación es un componente crítico de la progresión de los tumores.

El carcinoma hepatocelular (CHC) se presenta en pacientes con antecedente de cirrosis hepática, situación en la que el hígado se encuentra crónicamente inflamado y con extensa infiltración de leucocitos.

Los resultados fueron que los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma tenían un aumento predominante de neutrófilos en el estroma peri tumoral, que era producido por el aumento de la IL-17 pro inflamatoria. Los neutrófilos peri tumorales acumulados fueron la principal fuente de metaloproteinasa-9 de matriz en los tejidos de CHC; esta proteína estimuló la actividad proangiogénica en células de hepatoma y su presencia disminuida se correlacionó inversamente con la angiogénesis del tumor y su crecimiento en vivo. La conclusión de este artículo es que hay una colaboración precisa entre células cancerosas y células inmunitarias que redireccionan la respuesta inflamatoria a favor del crecimiento del tumor.⁴⁰

En el 2013, se desarrolló una investigación en el hospital clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, realizado entre los años 2000 al 2007, en el

que se incluyeron 124 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon que fueron sometidos a cirugía. El objetivo fue evaluar el efecto de un aumento preoperatorio de la relación neutrófilo / linfocitos (NLR), ver cuáles fueron las complicaciones perioperatorias y calcular la supervivencia libre de enfermedad en pacientes sometidos a resección electiva para el cáncer de colon en estadio clínico II.

Los resultados fueron que del total de 124 pacientes la media de edad fue de 69 años; 52% fueron varones y la mediana de seguimiento fue de 73 meses; la supervivencia global para 1 y 5 años fue de 95% y 68%, respectivamente. El $NLR > 5$ se asoció con un aumento de la tasa de complicaciones perioperatorias. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró una peor supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con NLR mayor de cinco. Con lo que se concluye que un NLR preoperatoria de cinco o más se asocia con mayor morbilidad perioperatoria y peores resultados oncológicos.⁴¹

En el 2012, se publicó un estudio realizado en el hospital de North West London, en el que objetivo fue evaluar en forma preoperatoria el valor de la relación neutrófilos linfocitos en pacientes diagnosticados de Cáncer de Colon y Recto (CRC) y predecir con el valor de la relación cuáles de estos pacientes tenían más riesgo de recurrencia para la enfermedad.

Se incluyó a 297 pacientes con diagnóstico y cirugía para cáncer de colon y recto en un periodo de 2 años. La recurrencia de la CRC fue diagnosticada por radiología y endoscopía. El valor de NRL fue calculado en el preoperatorio sobre los resultados de la sangre periférica. Los valores > 5 son un factor pronóstico malo.

Se utilizó el análisis de supervivencia para identificar factores de recurrencia. Las razones de riesgo (hora) fueron calculadas para sexo, estadio CRC usando la puntuación Jass, NLR preoperatorio y el sitio de CRC. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

En total, 297 pacientes (157 hombres) fueron sometidos a CRC Resección a una edad mediana de 70 años (rango 23-93); 164 pacientes con cáncer de colon, 111 cáncer rectal y 22 rectosigmoides. La distribución por etapas del CRC fue 30,2% para la etapa 1, 23,8% para la etapa 2, 19,5% para la etapa 3 y 26,5% para la etapa 4. El análisis multivariado reveló la etapa CRC (HR 8,69, IC del 95% 3,85 - 19,6, $P < 0,0001$) y $NLR > 5$ (HR 1,81, IC del 95%: 1,07 - 3,07, $P = 0,028$), siendo significativas y factores de riesgo independientes predictivos de CRC recurrente. Estos datos sugieren que la NLR preoperatoria > 5 es predictiva de la recurrencia de la CRC.⁴²

En el 2016, se desarrolló un estudio realizado en la universidad de Chile, cuyo objetivo principal fue evaluar la predicción del valor de la relación neutrófilos - linfocitos para la mortalidad en cáncer de mama. Se realizó entre los años 1997 a 2012 y se escogió a mujeres con cáncer de mama infiltrante. El tipo de patología y la afectación de los ganglios linfáticos fueron obtenidos del informe de patología. La expresión de estrógeno, progesterona y el Factor de Crecimiento Receptor 2 (HER2) se determinó por Inmunohistoquímica o hibridación fluorescente in situ (FISH). El neutrófilo periférico absoluto y los recuentos de linfocitos se obtuvieron a partir de un hemograma completo obtenido al menos tres meses antes del tratamiento. El total de pacientes seleccionados fue de 131 (51 triple negativo y 80 cerb2 positivo). Los pacientes fueron seguidos por una media de 61 meses (rango 1-171) y se

produjeron en el tiempo de seguimiento 22 decesos. En el análisis multivariante, en el que se incluyó la edad, el estadio tumoral y la afectación ganglionar como factores de confusión, la relación de neutrófilos - linfocitos todavía estaba significativamente asociada con un riesgo de 2,56. Con lo que se concluyó que la relación neutrófilos - linfocitos en el recuento sanguíneo completo puede ser un predictor de muerte en el cáncer de mama.⁴³

En el 2014, se hizo un estudio sobre la importancia que puede desempeñar la inflamación en la progresión del cáncer y la relación alta de neutrófilo versus linfocitos (NLR) como indicador de mal pronóstico en varias neoplasias malignas sólidas. Este estudio es una revisión sistemática de las bases de datos electrónicas para identificar publicaciones que exploren la asociación del NLR de sangre y el resultado clínico en tumores sólidos. Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: Medline (host: OVID) de 1946 a enero de 2013; EMBASE (host: OVID) de 1974 a enero de 2013; Base de datos Cochrane donde se hizo las revisiones sistemáticas desde el 2005 a noviembre de 2012; Resúmenes de la American Society of Clinical Oncology desde el 2011 al 2013; y los resúmenes de la Sociedad Europea de Oncología Médica desde el 2011 al 2012. Los términos de búsqueda incluían "cáncer", "neutrófilos", "linfocitos" y "proporción". Los artículos recuperados se examinaron manualmente para garantizar la sensibilidad de la estrategia de búsqueda. La Supervivencia General (SG) fue el resultado primario, y la Supervivencia Específica del Cáncer (CSS), la Supervivencia Libre de Progresión (PFS) y la Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS) fueron resultados secundarios.

Se estudiaron a 40 559 pacientes, de los cuales 57 se publicaron en 2012 o posteriormente. El límite mediano para NLR fue de 4. Razones de peligro para NLR mayor que el punto de corte para CSS, PFS y DFS fueron 1,61, 1,63 y 2,27, respectivamente (todos $P < 0,001$).

El estudio concluye que un NLR alto se asocia con un OS adverso en muchos tumores sólidos. El NLR es un biomarcador fácilmente disponible y barato que requiere ser más estudiado.⁴⁴

En el 2012, se publicó una revisión de la inmunoterapia y tratamientos existentes para el melanoma maligno, esta revisión fue realizada en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Se describe y caracteriza cada una de las técnicas de tratamiento para esta enfermedad y cuáles son sus ventajas y desventajas. Se concluyó que la cirugía realizada en estadios clínicos iniciales es en el momento el único método que ha demostrado efectividad clínica en el tratamiento de esta enfermedad. Cuando los pacientes se encuentran en estadios clínicos avanzados, el tratamiento convencional existente es altamente resistente y poco eficiente, por que presenta bajas tasas de respuesta y un mínimo o nulo impacto en la supervivencia. Esto ocurre aún pese al desarrollo de modernas técnicas de cirugía, quimioterapia y radioterapia y esto debido frecuentemente a que sobreviven algunas células malignas y estas se diseminan, haciendo necesario el desarrollo de nuevos tratamientos complementarios. Uno de estos es la inmunoterapia el que no es más que la manipulación del sistema inmune para combatir los tumores. Los resultados de los diversos tratamientos de inmunoterapia para el melanoma maligno, en los últimos años, son variables y son descritos en este artículo.⁴⁵

1.2 Bases teóricas

La piel y sus funciones

La **piel** es el mayor sistema del cuerpo humano. Además, múltiples enfermedades se revelan a través de ella. Entre sus innumerables funciones están la protección, **mantenimiento de la hidratación, nutrición, secreción y eliminación de sustancias tóxicas.** ⁴⁶⁻⁴⁸

Está constituida por tres capas que desde la superficie hacia afuera son: la epidermis, la dermis, y la hipodermis. Los melanocitos se encuentran en la epidermis. ²

Melanocito

Los melanocitos son las **células productoras de melanina**, pigmento que se encuentra en gran parte de los seres vivos y cuya primordial función es la protección frente a la radiación ultravioleta del sol. Estas células se encuentran principalmente en la epidermis y folículos pilosos, dando el característico color de la **piel y cabello.** ^{46,49}

Los melanocitos tienen diferentes tamaños y su forma es **dendrítica, muy similar a la de las neuronas, logrando** proyecciones hacia otras células. En la epidermis estas **proyecciones se introducen en el citoplasma de los queratinocitos** para traspasar la melanina mediante citocrinia (secreción al citoplasma). Existen aproximadamente 1000–2000 melanocitos por mm² de epidermis, conformando aproximadamente del 5 al 10% de las células de la capa basal de la misma. La melanogénesis basal, es el **principal determinante del color de la piel** y viene con un patrón determinado por la carga genética.

Los melanocitos tienen la función de proteger al ADN de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta de onda corta (UV-B más perjudicial que la radiación ultravioleta de onda larga o UV-A), siendo esta radiación absorbida por la melanina de modo eficaz. ^{46,49}

Melanoma maligno

Fue descrito en año 1806 por René Laënnac. El Melanoma Maligno Cutáneo (MMC) se origina en los melanocitos de la capa basal de la epidermis. Es considerada una patología de difícil tratamiento por su agresividad y elevada mortalidad. Se diagnostica hasta en un 4% de los casos por la presencia de metástasis, y muchas veces sin evidencia de lesión primaria. ^{18,50-53}

Epidemiología

Australia presenta la incidencia más alta a nivel mundial de MMC, y se estima que en mayores de 50 años de edad la frecuencia de presentación en hombres y mujeres es de 1 de cada 19 y 1 de cada 25, respectivamente.² En Norteamérica ocupa el quinto lugar en los cánceres más comunes en hombres y el sexto en mujeres, siendo la incidencia de 18,3 x 100 000 habitantes y la tasa de mortalidad de 2,7 x 100 000 habitantes. Si bien hubo un aumento en la incidencia del 4,6 % anual entre los años 1975 a 1985 , también se pudo notar una clara tendencia a la baja entre los años 1986 a 2007 , pero con un considerable incremento de la incidencia del orden del 2,7% anual.⁴ Desde luego, el incremento más importante fue en la población de la tercera edad.²⁹

Podemos atribuir este incremento al mayor conocimiento de la enfermedad, así como a las mejoras en los métodos de screening.^{54,55} La evidencia nos dice que el melanoma se está convirtiendo en una enfermedad cada vez más frecuente. Existe una asociación entre la presentación de melanoma con una historia previa de quemaduras solares, principalmente en la infancia y con exposición a luz ultravioleta de todos los tipos, incluidas las camas de bronceado.⁷

El tronco es el sitio de presentación más frecuente en varones; siendo las piernas y brazos los lugares más frecuentes en mujeres. En Latinoamérica, no existe una tasa de mortalidad real para melanoma, sin embargo, se estima que es menor que la reportada en otros países.

Factores de riesgo

Exposición a la luz solar: Las exposiciones intermitentes y repetitivas a la RUV, y una historia clínica con antecedentes de quemaduras solares, representan el factor de riesgo más importante para desarrollar un MMC.
21,22,54

Piel tipo I y II: Principalmente la población de piel blanca, cabello rubio o pelirrojo, de ojos azules o verdes.^{21,22,54}

Factores hormonales y reproductivos: Se cree que los estrógenos y la progesterona estimulan la proliferación melanocítica.

Nevus melanocítico: El melanoma ocurre en una lesión preexistente hasta en el 25% de los casos. Existiría una relación directa entre el número de nevus

y un riesgo 1,5 veces mayor de padecer melanoma cuando se portan más de 10 lesiones. El nevus gigante (> 20 cm) aumenta el riesgo al doble.

Síndrome del nevus displásico: Descrito por primera vez en 1978. Existe un riesgo 100 veces mayor de padecer melanoma en pacientes que presentan el síndrome. Aproximadamente el 50% de los pacientes con este síndrome desarrollarán melanoma a los 50 años. El MMC en pacientes con este síndrome se presenta en jóvenes, de preferencia en el tronco y habitualmente son del tipo extensión superficial. ^{21,22,54}

Xeroderma pigmentoso: Es una enfermedad rara, que se transmite por herencia autosómica recesiva. Existe una incapacidad para los procesos de reparación de daños producidos por la RUV en la estructura de ADN. ^{21,22,54}

Historia familiar y personal: Una historia clínica con el antecedente personal de haber tenido un melanoma u otro cáncer expone fuertemente a desarrollar un nuevo MMC. El antecedente familiar en parientes de primer grado se presenta hasta en el 10% de los casos y duplica el riesgo de padecer melanoma. Asimismo, existe una relación con distintos síndromes familiares (retinoblastoma familiar, Síndrome Li-Fraumeni y Síndrome de Lynch tipo 2, etc.) ¹

Mutación del gen CDKN2A y CDK4: El gen CDKN2A codifica para la síntesis de la proteína P16 que participa en la progresión del ciclo celular ejerciendo una regulación negativa para el paso de la etapa G1 a S; ésta a su vez interactúa con la ciclina dependiente de quinasa CDK4, que interviene en los

eventos tempranos del ciclo celular, y que al estar mutada produce la falta de respuesta a la inhibición de P16. ^{21,22,54}

Melanocortin-1 receptor: El receptor de la melanocortina tiene 5 variantes y dependiendo de la predominancia de uno de los tipos es que se determinará el fenotipo que exprese el individuo. La variante número 1 que corresponde al fenotipo caucásico está relacionada en mayor medida con el desarrollo de melanoma. ⁵⁵

Prevención

1.- Prevención primaria: Evitar y/o reducir la exposición a la RUV. Protección de la RUV. ^{21,22,54}

2.-Prevención secundaria: Screening, diagnóstico y tratamiento precoz. ^{21,22,54}

3.-Prevención terciaria: Limitar la morbilidad y prolongar la sobrevida en pacientes con enfermedad avanzada. ^{21,22,54}

Diagnóstico

Clínico. Programas de educación para médicos y para la población general, con el objetivo de diagnosticar la enfermedad en etapas precoces. La nemotecnia denominada ABCD creada por la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York en 1985, que define las características de una lesión pigmentada susceptible de tratarse de un MMC (Asimetría de la lesión, Bordes irregulares, cambio de Color y Diámetro 6 mm), aumentó la sensibilidad del diagnóstico clínico de un 57 a un 90%, así como la especificidad de un 59 a un 90%. Posteriormente se agregaron las letras E y

F. La E de “Evolving” para destacar la evolución no habitual de las lesiones y la F por “Funny”, para describir lo extraño que puede parecer un nevus comparativamente con otras lesiones adyacentes, constituyendo el llamado signo del “patito feo”.^{7,8,56}

La Dermatoscopía. Método utilizado a partir de 1990. Permite la amplificación de la imagen hasta en 10 veces, logrando visualizar la epidermis, la unión dermo-epidérmica y la dermis papilar. Ha mejorado la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico de un 71 a un 90%, sin embargo, sigue siendo una herramienta diagnóstica operador dependiente. Actualmente, la dermatoscopía ha evolucionado hacia la era digital, permitiendo el análisis de las imágenes capturadas por un ordenador, logrando mayor precisión diagnóstica; asimismo, permite también un análisis comparativo de la evolución de los nevus melanocíticos.³

Diagnóstico diferencial

Existen numerosas patologías con las cuales se tiene que hacer diagnóstico diferencial, por ejemplo: Nevus melanocítico, nevus congénito con proliferación nodular, nevus displásico, nevus Spitz, Nevus pigmentado de células fusadas, nevus azul, carcinoma basocelular pigmentado, queratosis seborreica, hemangioma trombosado, hemorragias subungueales. Es muchas veces un reto lograr la diferenciación por las similitudes de las lesiones.

Estudio histopatológico

Existen unas reglas sin excepción que deben cumplirse al respecto de toda lesión sospechosa de MMC. Primero, siempre debe ser biopsiada para estudio. Segundo, la biopsia debe ser excisional respetando un margen macroscópico de alrededor de 2 mm.^{12,14,57} Se debe evitar las manipulaciones de la lesión (punciones, curetajes, legrados, afeitados, electrocoagulación, láser, crioterapia, etc.), ya que estas pueden alterar el estudio histopatológico y en consecuencia el diagnóstico de la enfermedad.

^{12,14,57}

La Sociedad Chilena de Anatomía Patológica establece 7 parámetros que deben estar presentes en todo informe histopatológico de un MMC:

1. Tipo histológico
2. Nivel de Clark
3. Espesor de Breslow
4. Ulceración
5. Invasión vascular linfático
6. Fase de crecimiento
7. Regresión histológica

La literatura mundial recomienda además completar el informe con características adicionales que también sirven como factor pronóstico de la

enfermedad, en especial el índice mitótico, importante factor pronóstico independiente según la AJCC. Otros factores adicionales según la AJCC:

1. Índice mitótico, 2. Invasión peri neural, 3. Satelitosis histológica, 4. Lesión precursora 5. Infiltrado linfoplasmocitario. ⁷

El análisis incluye principalmente dos procedimientos: la tinción con Hematoxilina-Eosina (H-E) y la Inmunohistoquímica (IHQ) Dentro de ésta última existen 3 pruebas aceptadas actualmente y son las proteínas S-100, HMB-45 y Melan A. La RT-PCR no está disponible en nuestro país, salvo excepcionalmente en algunos centros. ⁸

Tipos histológicos

Melanoma de extensión superficial: Ocupa el primer lugar en frecuencia, con el 70% de los casos. Se localiza principalmente en extremidades inferiores en mujeres y en dorso de la espalda en hombres. Puede aparecer en un nevus preexistente u originarse de novo. ^{45,56}

Melanoma nodular: Representa alrededor del 15 a 30% de todos los casos. Se localiza principalmente en tronco y extremidades. Su comportamiento agresivo es debido fundamentalmente a que este melanoma presenta exclusivamente una fase de crecimiento vertical. ^{45,56}

Melanoma acral lentiginoso: Su frecuencia es baja, de alrededor del 2 a 8% de los pacientes con MMC. Siendo más frecuente en la raza asiática y afroamericana. La localización más frecuente es en palmas, plantas y lechos ungüeales³⁰, característicamente zonas desprovistas de pelos. ^{45,56}

Melanoma léntigo maligno: Frecuencia de presentación baja, ocupando el 4 al 10% de los pacientes diagnosticados de MMC. La población más afectada es de la tercera edad y con antecedentes de gran exposición solar. Localización más frecuente es en cara y cuello. Antecedente de presencia de léntigo previo. Dado que tiene una fase prolongada de crecimiento radial, la evolución es lenta y en consecuencia representa el tipo histológico de mejor pronóstico. ^{45,56}

Factores pronósticos y estadificación

Profundidad de la invasión: En la evaluación del tumor primario representa el factor pronóstico histológico más importante. Su utilidad ha sido comprobada tanto cualitativa como cuantitativamente. ³

Niveles de Clark: Bien definidos por Wallace Clark. Se hace una detallada evaluación cualitativa del nivel de invasión en las distintas capas de la piel. ¹⁰

Niveles de Breslow: Fue definido en 1970 por Alexander Breslow. Muestra detalladamente y de forma cuantitativa información sobre la profundidad de invasión tumoral, medida en milímetros utilizando un micrómetro ocular. Esta medición se realiza desde el estrato granuloso de la epidermis hasta lo más profundo del compromiso tumoral en las distintas capas de la piel. En las lesiones ulceradas, se mide desde lo más superficial de la lesión donde se encuentren células de melanoma viables hasta la profundidad del tumor. ^{8,12,32,45}

A partir del año 2009, con el fin de homologar el índice de Breslow a la clasificación TNM se cambian los puntos de corte entre un nivel y otro. ^{4,12}

Tabla A Índice de Breslow (cuadro comparativo)

Breslow	Antes	Actual
I	<0,75 mm	<1 mm
II	0,76 – 1,5 mm	1 – 2 mm
III	1,51 mm – 4 mm	>2 mm – 4 mm
IV	>4 mm	>4 mm

Tabla B Clasificación actual de la American Joint Committee on Cancer para el MMC (2014).

Clasificación T	Grosor micrométrico de Breslow	Ulceración
T0	Sin evidencia de tumor primario	Cualquiera
Tis	<i>In situ</i>	Cualquiera
T1	1.0 mm	a: sin ulceración y mitosis < a 1/mm ² b: con ulceración o mitosis igual o > a 1/mm ²
T2	1.01-2.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
Clasificación N	Nº de ganglios metastáticos	Tamaño de ganglio metastático
N1	1 ganglio	a: micrometástasis* b: macrometástasis**
N2	2-3 ganglios	a: micrometástasis* b: macrometástasis** c: metástasis satélites/en tránsito sin metástasis nodal
N3	4 o más ganglios, conglomerado de adenopatias o metástasis satélite/en tránsito con cualquier metástasis ganglionar	
Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis nodal	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás localizaciones Cualquier localización	Normal Elevada

*: Micrometástasis diagnosticadas mediante estudio histopatológico del LNC.

** : Macrometástasis: aquellas clínicas o imagenológicamente detectables, confirmadas mediante linfadenectomía terapéutica.

Tabla C Estadía de del Melanoma Maligno Cutáneo

Definición de los grupos de estadía de del melanoma maligno cutáneo.							
Estadía de clínic				Estadía de patológico			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
T1-4a/b	N2c	M0					
IIIC	T1-4b	N1b	M0				
	T1-4b	N2b	M0				
	Tx	N3	M0				
IV	Tx	Nx	M1	IV	Tx	Nx	M1

Ulceración

Lesión caracterizada por la ausencia de epidermis intacta sobre la superficie de un melanoma primario. Se presenta con una frecuencia aproximada del 6% en los tumores <1mm y en el 63% de los tumores > 4 mm. Está definida como el segundo factor pronóstico en importancia y sobre todo en lesiones de espesor intermedio (T2 y T3).^{8,10,12}

Metástasis linfáticas: Existen dos conceptos que debemos precisar claramente. Satelitosis, definida como la presencia de nidos de células

tumorales a menos de 2 cm del tumor primario. Y el de metástasis en tránsito, definidas como aquellos focos de tumor ubicados a 2 cm o más del tumor primario y el territorio nodal correspondiente. Cabe precisar que ambas entidades carecen de valor por separado, porque cualquiera representa la presencia de metástasis intralinfáticas con un valor pronóstico muy parecido.

Metástasis a distancia: Definida como la enfermedad con compromiso visceral. Además, la LDH está reconocida como un factor pronóstico independiente de la supervivencia, cuya elevación ensombrece el pronóstico.^{11,12}

Fase de crecimiento

- **Radial:** Cuya característica principal es la proliferación celular que se extiende a través de la epidermis y unión dermo-epidérmica. Asimismo, también es característica la presencia de células tumorales en la dermis papilar que no tengan actividad mitótica.

- **Vertical:** Constituye una fase exclusiva en melanoma nodular. Viene a ser continuación en tiempo y profundidad de la anterior. Está asociada con un peor pronóstico.

Regresión tumoral: Es una característica poco frecuente. Está determinada por la ausencia de células de melanoma en la epidermis y dermis a uno o ambos lados del tumor; en su reemplazo están el infiltrado linfocitario y/o fibrosis. La regresión está considerada como un factor de peor pronóstico.

^{10,12}

Índice mitótico: Está definido como el coeficiente del N° de células en mitosis/ N° total de células x mm. ^{2, 7,8,12}

Linfonodo centinela (LNC)

Concepto definido en 1923 Braithwaite. Este concepto involucró al primer linfonodo que recibía drenaje linfático directo a partir de una lesión primaria. Posteriormente el concepto es introducido en la oncología quirúrgica, hacia 1960 de la mano de Gould y Cabañas, mediante la publicación de estudios sobre el drenaje linfático del cáncer de parótida y pene, respectivamente. Finalmente, fue el Dr. Donald Morton en el año 1992 el que popularizó su uso, a través de un mapeo linfático para la identificación del LNC realizado en un modelo felino. Estudio que luego fue ratificado con los resultados en una serie de pacientes con melanoma. ⁵⁸

Es así como la biopsia del LNC surge como alternativa útil y capaz de evitar la disección ganglionar electiva en pacientes con infiltración histológica no detectable clínica ni imagenológicamente; además de proporcionar información valiosa en relación al pronóstico de sobrevida y recidiva de enfermedad. ^{2,8,12,58}

Existen, sin embargo, contraindicaciones a la realización de biopsia del ganglio centinela y pueden ser absolutas y relativas. Son las siguientes:

Absolutas

- 1.- Enfermedad metastásica conocida.
- 2.- Sobrevida limitada por otras causas.

3.- Mal estado general del paciente.

Relativas

1.-Alteración del drenaje linfático,

2.- Embarazo. ⁷

Utilidad de la tomografía por emisión de positrones (TEP) en melanoma

Las células del melanoma muestran in vitro un gran consumo de glucosa y una mayor captación de 18F-FDG (análogo de glucosa marcado con 18F denominado 2-desoxi-2-[18F]-fluoro-D-glucosa) en comparación con cualquier otro tumor. Es decir, presentan una elevada actividad glucolítica. El tamaño de los linfonodos condiciona una sensibilidad variable del TEP para detectar compromiso linfonodal. Lesiones > de 10mm tienen un 100% de sensibilidad, lesiones entre 5 y 10 mm presentan una sensibilidad del 83 % y la sensibilidad es muy baja (23%) en las lesiones < 5 mm. Los resultados anteriores nos hacen inferir que, en los estadios precoces de melanoma, la biopsia selectiva del LNC es más sensible para detectar metástasis linfonodales microscópicas, mucho más aún en lesiones con un índice de Breslow < 1 mm. En las lesiones con índice Breslow <1mm la mayoría de los resultados falsos negativos en la estadificación lo son por micrometástasis linfonodales. ¹⁴

En conclusión, la TEP estaría indicada como método de re-estadificación antes de cualquier intento de rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada, durante el seguimiento de los pacientes tratados. ¹⁴

Tratamiento

Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del melanoma requiere de una biopsia que siempre debe ser excisional, con márgenes de tejido macroscópicamente sano comprendidos entre 2 mm a 5 mm, con el objetivo fundamental de no alterar el drenaje linfático, ante la posibilidad de que el paciente sea candidato al estudio del LNC. Realizado el diagnóstico histopatológico de melanoma se programará la ampliación de los márgenes de sección.^{10,58,59} La amplitud lateral de dichos márgenes se calculará en función del grosor micrométrico del tumor (Índice de Breslow) y será medido desde la cicatriz de la exéresis primaria, descontando desde luego los márgenes (2 a 5 mm) que se extirparon con la inicial resección del tumor^{10,58,59}. El margen lateral adecuado en cada caso en particular depende de la profundidad de la lesión tumoral según la evidencia de diversos ensayos aleatorios y controlados, y no existe evidencia de beneficio alguno con ampliaciones laterales de más de 2 cm.^{10,58,59} La extirpación tumoral deberá extenderse en profundidad hasta la fascia muscular, pero sin incluirla.¹ (Tabla D)

Tabla D Márgenes quirúrgicos de escisión recomendados en MMC.

Espesor del tumor (mm)	Radio de escisión (cm)
<i>In situ</i>	0,3 a 0,5
1	1
1,1 – 2,0	1 - 2
2,1 – 4,0	2
> 4,0	2

Márgenes referenciales al MMC de tronco y extremidades proximales, específicamente. En cabeza y cuello los márgenes son a menudo menores por razones anatómicas y estéticas.⁵⁹

Radioterapia

Históricamente el melanoma maligno es considerado un tumor radioresistente, sin embargo, la radioterapia ha sido utilizada con relativo éxito en melanoma léntigo maligno y específicamente en melanoma ocular, logrando evitar enucleaciones en muchos pacientes. De este modo, solo tiene indicación en pacientes en los cuales no puede realizarse la cirugía de primera intención, o menos frecuentemente como terapia paliativa.¹⁰

Quimioterapia

Cuya indicación principal es la enfermedad metastásica. Existen múltiples esquemas y sobre todo drogas entre las cuales destaca el uso de la Dacarbazina, como mono droga o asociada. Últimamente, se han descrito resultados prometedores de algunos agentes antiangiogénicos (becacizumab, sunitinib y talidomida).^{12,58}

Bioquimioterapia

- Interferón α . Indicado en pacientes con alto riesgo de recidiva, en especial cuando existe con compromiso linfonodal. Su administración requiere de altas dosis, por lo cual la toxicidad es muy alta.⁶⁰ Droga cuya utilidad aumentaría la sobrevida libre de enfermedad en la enfermedad metastásica. Se recomienda su uso por el intervalo de un año.^{10,57-59}

- Interleuquina-2: Requiere de una infusión en altas dosis, logrando solo así una respuesta favorable en el 15% de pacientes. Sin embargo, su toxicidad elevada ha producido la muerte de algunos pacientes (0,5 a 2% de los casos).

18,57,58

- Vacunas: Son productos elaborados a partir de células completas atenuadas o antígenos específicos tumorales.⁵⁷ Están indicados en estadios avanzados de la enfermedad.

Seguimiento

El objetivo es diagnosticar eventuales recidivas y la diseminación de la enfermedad. Así también, la pesquisa temprana de un segundo melanoma. Los controles clínicos periódicos apoyados en exámenes de laboratorio e imágenes son la estructura de esta fase.^{7,11}

Glóbulos blancos

Los leucocitos

Son los representantes hemáticos de la serie blanca. Forman la fracción celular de los elementos figurados de la sangre y están de manera transitoria. Se diferencian de los eritrocitos, porque no contienen pigmentos. Son capaces de moverse libremente mediante pseudópodos. Su tiempo de vida es variable y oscila desde algunas horas, meses o años. Su tamaño oscila entre los 8 y 20 μm (micrómetros).^{61,62}

Clasificación

Los leucocitos son células nucleadas que tienen distintas formas y funciones y se clasifican en dos linajes principales: El mielóide (neutrófilo, monocitos,

eosinófilos y basófilos) y el linfoide (linfocitos T, linfocitos B y las células naturales Killer o células NK).

Neutrófilos

Defienden a nuestro organismo contra las infecciones bacterianas o fúngicas y son la primera línea de defensa del cuerpo. En la fase temprana de la inflamación aguda son los neutrófilos las células predominantes. Representan del 60% al 70% de los leucocitos totales de la sangre. La vida media de un neutrófilo circulante es de 5,4 días aproximadamente. La pus está constituida principalmente por neutrófilos muertos. ^{61,62}

Eosinófilos

Son las células predominantes en las infecciones parasitarias. Así también predominan en las reacciones alérgicas (asma, rinitis alérgica y urticaria). ^{61,62}

Basófilos

Son las células que al liberar histamina provocan vasodilatación y, por tanto, están asociadas a respuestas alérgicas. ^{61,62}

Linfocitos

Los linfocitos son células predominantes en el sistema linfático más que en el torrente sanguíneo. Los subtipos incluyen:

- Células B: Provocan la destrucción de patógenos a través de la producción de anticuerpos, así como de la activación del complemento.

-Células T: Los que se dividen en varios tipos.

- 1 CD4 + cooperadoras: Expresan el co-receptor CD4 y son llamadas linfocitos T CD4+. Estos linfocitos al tener receptores de células T (TCR) y moléculas CD4+, reconocen péptidos antigénicos presentados en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase-II por Células Presentadoras de Antígeno (CPA). Las células T cooperadoras producen sustancias llamadas citocinas y realizan otras funciones que ayudan a una respuesta inmune adecuada.
- 2 CD8+ citotóxicas: Expresan el co-receptor CD8 y son llamadas linfocitos T CD8+. Estos linfocitos reconocen y ligan antígenos presentados en moléculas del CMH clase-I de células infectadas por virus o células tumorales. Casi todas las células nucleadas presentan CMH clase-I.
- 3 Células δ T: Poseen un receptor de células T alternativo (diferente al receptor de células T $\alpha\beta$ característico de los linfocitos T CD4 y CD8). Se encuentran predominantemente en tejidos.
- 4 Célula Natural Killer: Cuando hay células del organismo infectadas por un virus o cancerosas, se produce disminución de la expresión de CMH clase-I y la regulación positiva de MIC-A. Las células NK son capaces de destruir células del organismo que no presentan moléculas del CMH clase-I, o que presentan marcadores de estrés como MIC-A (MHC class I polypeptide-related sequence A).^{61,62}

Monocitos

Junto con los neutrófilos comparten la función de “fagocitosis”. Son células longevas. Adicionalmente, cumplen la función de presentadores de partes de patógenos a linfocitos T, para que éstos puedan reconocerlos y ser eliminados. Al abandonar el torrente sanguíneo se convierten en macrófagos de tejido.^{61,62}

Cáncer y células inflamatorias

Virchow, a mediados del siglo XIX, describió por primera vez leucocitos en el tejido tumoral, y sugirió la hipótesis que la inflamación tiene un rol fundamental en el origen de tumores malignos.^{41,63-66} Es así como la asociación entre marcadores inflamatorios y patología oncológica no es nueva. Sin embargo, es en la presente década en que se inició el conocimiento del microambiente inflamatorio tumoral, así como la respuesta inflamatoria del huésped inducida por el tejido tumoral.³⁴ La relación entre un NLR elevado y pobres resultados oncológicos aún no está totalmente ni satisfactoriamente comprendida, sin embargo, se han propuesto varios mecanismos tentativos. Se cree que los neutrófilos son la fuente primordial de la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGF), factor que tiene un rol trascendental en la angiogénesis, proceso que eleva de forma exponencial la posibilidad de diseminación tumoral.¹⁸ De esta forma, se tiene que inferir que los pacientes con NLR elevado o una neutrofilia relativa, tienen mayor riesgo de recidiva de la enfermedad tumoral.^{41,63-66} Asimismo, en los procesos inflamatorios están elevados los marcadores sistémicos y esto a su vez se relaciona con linfocitopenia, y consecuentemente una respuesta deficiente de los linfocitos

T contra el tumor.³⁶ Ahora se sabe claramente que es la inmunidad celular la que determina la respuesta inmune a los tumores, y dicha inmunidad es dependiente de la población linfocitaria. Del mismo modo, algunos investigadores han encontrado que los pacientes con deficientes infiltrados linfocitarios peri tumorales tienen peor pronóstico³⁸ y viceversa, según la estadificación de Lass²⁷. Estudios adicionales han descrito la correlación entre un mejor pronóstico y el mayor infiltrado de tipo inflamatorio, a predominio linfocitario a nivel de los melanomas.^{38,44} El NLR adquiere así la capacidad de identificar casos de riesgo como también pronóstico de enfermedad, en base fundamentalmente a la conjugación de neutrofilia y linfocitopenia. ^{41,63-66}

El NLR se calcula de los exámenes preoperatorios tal como lo menciona Walsh et al. Tiene una sensibilidad y especificidad adecuadas y es un índice cuyo uso no requiere de recursos adicionales.¹⁷ Sin embargo, si bien el efecto de la conjugación de la neutrofilia y la linfocitopenia está demostrado, sus alcances de manera independiente aún están por determinarse. ^{41,63-66}

Los cánceres de piel y la respuesta inflamatoria

La radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo ambiental para el cáncer de piel. Puede causar daños en el ADN, la inmunosupresión y la inflamación. La regulación al alza de citocinas inflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8, CCL5, e IL-1 β ha definido ciertamente la participación de la inflamación en el melanoma. ^{65,67}

Se han encontrado niveles elevados de IL-1 β activa en las células de melanoma, tanto a nivel paracrino como autocrino, promoviendo el

crecimiento tumoral, la angiogénesis, el reclutamiento de macrófagos y células supresoras inmunitarias, invasión y metástasis. La expresión y secreción de IL-1 β activa en el melanoma se vuelve cada vez más autónoma durante la evolución y empeoramiento de la enfermedad, tal como lo describe en su reciente estudio Okamoto et al; hecho que parece estar provocado por la activación constitutiva de la inflammasoma NLRP3 .⁶⁵

Las inflamasomas activas y su función en el cáncer de piel pueden variar según el tipo de célula en el que se activan los mismos, así como en la etapa de la progresión de los tumores. ⁶⁵

Actualmente se dice que el cáncer en general y en especial el Melanoma Maligno es un proceso inflamatorio, y la inflamación sistémica ha demostrado tener la capacidad de predecir la mortalidad relacionada con el cáncer. Nuestro sistema inmunológico constituido por múltiples células se encarga de protegernos de diferentes noxas.⁶⁶

Los neutrófilos responden ante una infección bacteriana y cualquier inflamación. Los linfocitos (que incluyen las células naturales Killer, células T y células B) representan nuestro sistema de defensa ante los virus y del cáncer. Toda inflamación es percibida por el organismo como una herida y la controla elevando los niveles superficiales de inmunidad / neutrófilos y reduciendo la inmunidad contra el cáncer / linfocitos. Es así como la inflamación suprime la inmunidad contra el cáncer en algunos pacientes.⁶⁶

Los investigadores han pasado mucho tiempo buscando un marcador inflamatorio fiable para poder evaluar el pronóstico del paciente. La NLR es un buen candidato. Es rentable, de fácil utilización, y es un dato predictivo de

mortalidad y nos proporciona información valiosa sobre el estado del sistema inmunológico.

Relación de neutrófilos versus linfocitos (NRL)

Utilizando un hemograma con recuento sanguíneo completo con diferencial, es fácil de calcular el NRL. Si el número de neutrófilos es 3 veces mayor que los linfocitos ($> 3: 1$), entonces la relación determina un peor pronóstico que si la relación es de menos de 3: 1. ^{35,43,68-70}

La NRL es un signo de alarma útil ya que nos estaría indicando las desregulaciones del sistema inmune como consecuencia de la inflamación.

^{35,43,68-70}

1.3 Definiciones de términos básicos

Melanoma maligno cutáneo: El Melanoma Maligno (MM) es un tumor derivado de los melanocitos. Generalmente se desarrolla en la piel, pero puede comprometer las mucosas y otras localizaciones donde hayan migrado células de la cresta neural. La sospecha diagnóstica siempre es clínica y el diagnóstico definitivo lo da el estudio histopatológico.

Existen diferentes subtipos: Melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma sobre lentigo maligno, melanoma acral lentiginoso (palmar/plantar y ungüeaes).¹⁸

Relación de neutrófilos versus linfocitos (NRL): La medición del NRL es rentable, está fácilmente disponible como parte de las pruebas de rutina, y es un dato predictivo de la mortalidad tanto antes como después de la operación. Si el número de neutrófilos es 3 veces mayor que los linfocitos ($> 3: 1$),

entonces su pronóstico es malo.^{34,35,68,69,71}

Factores Clínico-Patológicos de la lesión primaria

a) Breslow (espesor): Es la medición en milímetros y décimas de milímetros de la lesión desde la capa más superficial de la piel (granulosa) o desde el fondo de la ulceración hasta el punto de mayor penetración del melanoma, según el TNM^{4,12} en $\leq 1,0$ mm; 1,0-2,0 mm; 2,01-4,0 mm y $> 4,0$ mm. ^{20-22,32,45}

b) El nivel de Clark, o profundidad de invasión del tumor: Se determina según los planos histológicos de la piel que el melanoma haya comprometido. (Epidermis, dermis papilar, dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular, dermis reticular y grasa hipodérmica). ^{20-22,32,45}

c) La ulceración: La que se clasifica como en presente o ausente. ^{20-22,32,45}

d) El índice mitótico o número de mitosis por milímetros cuadrados: Se usa la clasificación de Sydney para MMC de 1982.² Existen tres grados: grado 1 (0 a 1 mitosis/mm²), grado 2 (2 a 4 mitosis/mm²) y grado 3 (5 o más mitosis/mm²).

e) La respuesta inflamatoria hospedero tumoral: Que es la infiltración de linfocitos alrededor y dentro del tumor. ^{4,7,12,57}

Factores pronósticos relacionados con las metástasis loco-regionales

Este factor se refiere al número de ganglios linfáticos regionales afectados por la enfermedad y la carga tumoral intra nodal. Así también, si estas metástasis son macroscópicas o microscópicas (hallazgo microscópico sin evidencia clínica o radiológica), la presencia de satélites y las metástasis en tránsito.

^{4,12,58}

Factores pronósticos relacionados con las metástasis a distancia

Según Balch⁵ y el TNM,^{3,12} las metástasis se dividen en, no visceral

(metástasis a distancia cutánea, subcutánea o ganglionar) y visceral (metástasis pulmonar o en cualquier otra víscera).

Sobrevida o tasa de supervivencia

Determinado por el porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después de diagnosticada la enfermedad, la cual dependiendo del estadio clínico y tratamiento recibido; los que tendrán un mal pronóstico cuando es diagnosticado en estadios avanzados y por ende una menor sobrevida. La supervivencia se mide a cinco años de forma convencional. ^{14,28}

Mortalidad o tasa de mortalidad

Se define como el índice que relaciona la cantidad de defunciones por cada mil ciudadanos en una determinada comunidad y en un periodo de tiempo específico. ^{14,23,28,55,72}

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

2.1 Hipótesis

Hi: Los valores elevados de la razón de neutrófilos – linfocitos son un factor pronóstico en la mortalidad de los pacientes diagnosticados de melanoma maligno cutáneo.

2.2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Indicador o definición operativa	Escala de medición	Categoría	Valores de las categorías	Medio de verificación
Relación de Neutrófilos - linfocitos (NRL)	Es el cálculo de la relación del recuento absoluto de neutrófilos frente a los recuentos de linfocitos.	Cualitativa	Puntaje	Intervalo	Alto Mediano Bajo	>5 de 3 a 5 <3	Hemograma del paciente
Factores epidemiológicos y de riesgo que se han visto asociadas al melanoma – y tenemos: Factor de Riesgo: es todo aquello que afecta la probabilidad de que una persona padezca un cáncer.							
1. Edad	Tiempo de vida transcurrido.	Cualitativa	Años vida	< de 5 años >De 5 años	Ordinal	0 a 100 años	Valor obtenido de la ficha de recolección de datos
2. Sexo	Condición de tipo orgánica que diferencia a los hombres de las mujeres	Cualitativa	Genero	Hombre Mujer	Nominal	0 = hombre 1=mujer	Valor obtenido de la ficha de recolección
3. Factor Racial	Raza es una subdivisión de una especie de la biología que se forma a partir de ciertas características que diferencian a los individuos	Cualitativa	Raza		Nominal	0 = Amarillo 1=Mestizo 2=Blanco 3=Negro	Característica obtenida de la ficha de recolección de datos
4. Presencia de nevus Atípicos	Nevus melanocíticos: son la proliferación de células pigmentadas llamadas células nevicas, poco convencionales de bordes irregulares y de gran tamaño	Cualitativa	Nevus atípico	Presente Ausente	Nominal	0= No 1=Si	Característica obtenida de la ficha de recolección de datos

5. Factor Genético	Historia familiar de melanoma	Cualitativa	Presencia de melanoma familiar		Nominal	0=Si 1=No	El consignado por el paciente
6. Luz solar Antecedentes de quemaduras solares	Es el espectro total de radiación electromagnética proveniente del sol	Cualitativa	Quemadura solar		Nominal	0=Si 1= No	Consignado por el paciente
7. Inmuno depresión	Persona que su sistema inmunológico funciona por debajo del índice de la normalidad	Cualitativa	Inmuno suprimido		Nominal	0=No inmunocomprometido 1=HIV 2=Trasplantedado 3=Uso crónico de corticoides 4= DM	Consignado por el paciente en la ficha de recolección de datos
Factores Clínico-Patológicos Dependientes del tumor		Datos del tumor primario que suministra información sobre la evolución que puede tener la enfermedad					
Breslow del melanoma	Es la medición en milímetros y décimas de milímetros de la lesión desde la capa más superficial de la piel (granulosa) o desde el fondo de la ulceración hasta el punto de mayor penetración	Cualitativa	Breslow		Ordinal	según el TNM ³ en ≤ 1,0 mm; 1,0-2,0 mm; 2,01-4,0 mm y > 4,0 mm	Obtenida del informe de AP
b) El nivel de Clark.	Profundidad de invasión del tumor según los planos histológicos de la piel. (epidermis, dermis papilar, dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular, dermis reticular y grasa hipodérmica).	Cualitativa	Clark		Nominal	0= epidermis 1=dermis papilar. 2=dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular. 3=dermis reticular. 4= grasa hipodérmica.	Obtenida del informe de AP
c) La ulceración		Cualitativa	Ulcera		Nominal	0=Ausente 1=Presente	Obtenida del informe de AP
d) El índice mitótico	Es el número de mitosis por milímetros cuadrados en la fase de crecimiento vertical del tumor,	Cualitativa	Índice mitótico	Grado 1 Grado 2 Grado3	Ordinal	Grado 1 (0 a 1 mitosis/m ²), grado 2 (2 a 4 mitosis/m ²) y grado 3 (5 o más mitosis/m ²).	Obtenida del informe de AP
e) La respuesta	Que es la infiltración de	Cualitativa	Reacción del	Ausente Débil	Ordinal	0=Ausente 1= Débil	Obtenida del informe de AP

inflamatoria hospedero tumoral	linfocitos alrededor y dentro del tumor		hospedero	Moderado Intenso Muy intenso No consignad o		2=Modera do. 3=Intenso 4=Muy intenso. 5= No consignad o	
Factores pronósticos relacionados Con las metástasis loco-regionales				Datos de las metástasis loco-regionales pronóstico de que regrese localmente la Enfermedad			
1. Ganglios linfáticos regionales afectados.	1-Afeccion de los ganglios linfáticos de la región		Ganglios afectados			0=N1a 1 ganglio afecto a) micrometá stasis 1=N1b 1 ganglio afecto b) Macromet ástasis 2=N2a 2 a 3 ganglios afectos con micrometá stasis. 3=N2b 2 0 más ganglios afectos con Macromet ástasis 4= N2c en tránsito o satélites 5=N3 4 o más ganglios con Macromet ástasis o metástasis en tránsito más 1 o más ganglio regional afectado	Se obtiene del informe de AP
2.Satelitosis	2-Satelitosis son agregados de células tumORAles localizados entre 2 a 5 cm del primario.	Cualitativo	Satelitosis		Ordinal		
3-En transito	3.- Metástasis en tránsito como aquellas que se encuentra a más de 5 cm de la lesión primaria		Metástasis en transito				
Factores pronósticos relacionados con las metástasis a distancia				Metástasis es la reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor en otra parte del cuerpo.			
Metástasis	Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor en otra parte del Cuerpo.	Cualitativas	Metástasis	Metástasis No Metástasis visceral Metástasis visceral	Nominal	0=No metástasis 1=Metástasis Visceral 2=Metástasis no visceral	Se obtendrá de los exámenes de ayuda diagnostica TAC, Ecografía

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de diseño longitudinal cohorte, donde se analizó la sobrevida de pacientes diagnosticados de Melanoma Maligno Cutáneo. El estudio se constituyó de dos grupos divididos por la relación neutrófilos versus linfocitos mayor e igual a 3 y menor de 3. Incluyó a todos los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo desde los años 2005 al 2012, realizándose el seguimiento desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad hasta el 30 de mayo del 2016.

Es de tipo cohorte longitudinal porque midió la sobrevida haciendo el seguimiento de este grupo de pacientes; observacional porque no se manipuló las variables y de estadística inferencial modelo de riesgo proporcional de Cox, prueba estadística no paramétrica de análisis de supervivencia en la que la variable respuesta es el tiempo que transcurre entre el comienzo del seguimiento del individuo y la aparición del evento de interés que en este caso es la muerte. Para las gráficas se usó el estimador de Kaplan-Meier el que es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia.

Por las características particulares de todo estudio de supervivencia se incorporó también la información parcial de la variable de interés como dato censurado.

La observación de cada paciente se inició al diagnosticar la enfermedad, en la intervención quirúrgica (biopsia) y confirmada con el resultado de

anatomía patológica (tiempo = 0) y continuo hasta que se produjo el evento o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpió. Cuando el tiempo de seguimiento termino antes de producirse el evento, o antes de completar el período de la observación, se habla de individuo censurado.

El seguimiento está definido por una fecha de inicio y una fecha de cierre. Estas fechas son distintas para cada individuo, ya que los pacientes incluidos en el estudio se incorporan en momentos diferentes.

3.2 Población y muestra

Población: Es el conjunto total de individuos, objetos o medidas que poseen algunas características comunes observables en un lugar y en un momento determinado, la que debe contar con las siguientes características: Homogeneidad, tiempo, espacio y cantidad.

Muestra - Es un subconjunto fielmente representativo de la población. Hay diferentes tipos de muestreo. El tipo de muestra que se seleccione dependerá de la calidad y cuán representativo se quiera sea el estudio de la población. Ejemplo: Aleatoria, estratificada y sistemática.

3.2.1 Población: Universo

En este estudio no se empleó un diseño muestral, ya que se tomó a la totalidad de pacientes diagnosticados de Melanoma Maligno durante el periodo de enero 2005 a diciembre del 2012 en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas, Lima Perú.

Se desarrolló la investigación con la población total que reunió los siguientes criterios de selección.

Criterios de selección

- Pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno Cutáneo, biopsiada y tratado en la institución.
- Con historia clínica completa (variables de estudio)
- Diagnosticados de esta enfermedad desde el 1ro de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2012.

Criterios de exclusión

- Paciente con historia clínica incompleta, sin estudios de bioquímica sanguínea preoperatoria, o que no se le hizo ningún tipo de biopsia o tratamiento quirúrgico en el INEN.
- Paciente con diagnóstico de Melanoma Maligno con antecedente de estar o haber sufrido otro cáncer o estar en quimioterapia.
- Pacientes a las que no se les hizo seguimiento.
- Pacientes con enfermedades del tejido conectivo o inflamatorio.
- Pacientes embarazadas.

3.2.2 Tamaño de la muestra

Se desarrolló la investigación con la población muestral total, que contaba con todas las variables de estudio.

Selección de la población

La selección de la población fue no probabilística y se seleccionó todo el universo que cumpla con los criterios de inclusión.

3.2.4 Características del lugar o Institución donde se ejecutó la investigación

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es un organismo Público Ejecutor del sector salud, el que es especializado en la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las personas que padecen de enfermedades tumorales o neoplásicas.

Este instituto fue creado el 11 de mayo de 1939, con la promulgación de la Ley N° 8892 con la que se crea el “Instituto Nacional del Cáncer”, siendo su actividad primordial la prevención y asistencia social contra el cáncer, a través de la asistencia especializada en sus consultorios externos y de hospitalización, y como centro de estudios y enseñanza superior universitaria sobre cáncer.

El INEN, es un centro de referencia Nacional de toda la patología tumoral del país y es en el servicio de Cirugía Oncológica de mamas tejidos blandos y piel donde se concentra la mayor población de pacientes diagnosticados de Melanoma Maligno.

3.3 Instrumento y procedimiento de recolección de datos

- Para recolectar la información de los registros médicos se utilizó una ficha de recolección de la información (ver anexo 1), la que se validó realizando una prueba piloto y con ello determinamos que sí servía para recolectar la información que deseamos investigar.
- Para valorar la NRL se calculó el valor del primer hemograma de ingreso del paciente. relación neutrófilos versus linfocitos mayor e igual

6.- El índice mitótico o número de mitosis por milímetro cuadrado.

7.- Estado de los márgenes, en libres de neoplasia o comprometidos.

8.- Infiltrado linfocitario que es la respuesta inflamatoria hospedero tumoral.

9.- Infiltrado linfovascular

10.-El análisis de acuerdo con el caso de biopsia de ganglio centinela y la realización de disección ganglionar en la presencia de ganglios positivos. ^{8,12}

- Se realizó la revisión de los reportes operatorios para ver el tipo de tratamiento quirúrgico que se les realizó de acuerdo con cada caso.
- Para evaluar la presencia de metástasis se revisó las evaluaciones clínicas de los diferentes controles realizados y registrados en la historia clínica.

Se usó el resultado de la ecografía o tomografía que se les solicita a todos los pacientes diagnosticados de esta enfermedad para hacer su seguimiento. Con lo que se determinó en los casos que correspondió la determinación del sitio de metástasis y el número, el que se dividió en viscerales y no viscerales según TNM. ^{8,12}

- Para determinar la supervivencia de los pacientes se revisó la historia clínica, donde está consignado su última consulta, en qué servicio fue realizada, si continúa en sus controles hasta el 30 de mayo del 2016 o falleció de melanoma maligno cutáneo, a los pacientes que se perdieron de vista o fallecieron por una causa básica de muerte diferente al melanoma maligno cutáneo fueron considerados como datos censurados. Se verificó si el paciente está vivo o fallecido, así

como la causa del fallecimiento con información obtenida de la RENIEC.

3.4 Procesamiento y plan de análisis de datos

- Se elaboró una base de datos de acuerdo con la matriz de codificación de las variables presentadas.
- La matriz mencionó la variable, el nivel de medición, las categorías y valores con sus códigos respectivos los que son numéricos.
- Se realizó el control de calidad de elaboración de la base de datos, a través de la revisión de las bases de datos donde no existan vacíos, corroborando la revisión de una muestra de fichas de recolección para garantizar el llenado de calidad.
- En el plan de análisis se utilizó tablas de frecuencia para factores de riesgo, factores clínicos patológicos, factores de riesgo metastásico Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrado; Se realizó el análisis de sobrevida según el método de Kaplan -Meier para la descripción de la sobrevida según las variables de interés , se utilizó la prueba no paramétrica Log-rank para comparar inferencialmente la sobrevida de grupos, determinando de acuerdo al valor de la relación NRL mayor a 3 o menor en los diferentes estadios clínicos como un posible nuevo valor pronostico y el modelo univariado y multivariado de Cox para el estudio conjunto de las variables de interés sobre la sobrevida de los pacientes con los factores pronósticos y relación del NRL.^{17,35,41,43,64}

- Se utilizó el programa STATA 14 para el procesamiento de los datos recolectados.

3.5 Aspectos éticos

El presente estudio no requirió de consentimiento informado del paciente ya que solo se revisó historias clínicas.

El presente trabajo fue evaluado y aprobado por el comité de investigación del INEN con el número. 047-2015-CRP-DI-DICON/INEN

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

El número total de pacientes evaluados con el diagnóstico de Melanoma Maligno Cutáneo en el INEN durante el periodo del 2005 al 2012 fue de 1228, de los cuales solo nos quedamos con 615, que fueron los que contaban con historias clínicas completa, que tenían las variables de estudio y contaban con seguimiento.

Las características de la población de estudio se exponen en la tabla 1 en donde la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 62 años (intervalo de 0 a 96 años). La distribución por sexo fue casi muy similar con un discreto predominio del sexo masculino 313 (50,9%), frente a 302 mujeres (49,1%). La gran mayoría de los melanomas se localizaron en las manos y los pies (413 casos lo que corresponde a un 67,6%) El resto se localizó en la cabeza y cuello 10,5%, tronco 10,8 % y extremidades en un 11,1%. Y de los melanomas que se localizaron en las manos y pies todos fueron lentiginoso acral.

En relación con el espesor del melanoma (Breslow) la gran mayoría (280 paciente) que corresponde al 51,9% tenían un espesor mayor de 4 mm y 59 pacientes que corresponde al 10,9% tenían un espesor menor e igual a 1mm, siendo la mediana de 4,2 mm con un intervalo de 0 a 95 mm. La ulceración estuvo presente en 348 casos que hacen un 62,5% y no se encontró ningún caso de regresión.

La mayoría de nuestros pacientes (250) se encontraban con un Clark de IV que corresponde al 46% y Clark de V en 136 que corresponde al 25%.

En relación con el infiltrado inflamatorio, este estuvo presente en forma ligera y moderada en 309 pacientes (82%).

En 116 (21,4%) pacientes diagnosticados de melanoma se encontró que mostraban un índice mitótico elevado, es decir entre de 5-10 mitosis/mm² y 51 paciente (9,4%) presentaron un índice mitótico mayor de 11 o más mitosis /mm².

En esta población de estudio 327 pacientes se encontraron en estadio clínico I y II y fueron a quienes se les realizó biopsia de ganglio centinela de los cuales resultó positivo en 115 pacientes (35,2%).

En relación con el estadio clínico, se encontró 223 pacientes en el estadio clínico II (39%) y 323 (40,8%) en estadio clínico III siendo estos estadios los más frecuentes.

En cuanto a la relación neutrófilos linfocitos se encontró que 149 pacientes (24,2%), está fue igual o mayor a 3.

El seguimiento de los pacientes fue de 125 meses y en este periodo hubo 378 defunciones.

Tabla Nº 1 Descripción demográfica de la población estudiada (n=615)

Variable	Número (%)
Edad (años)	
≤ 60	290 (47.1)
> 60	325 (52.9)
Mediana: 62	
Intervalo: 0 – 96	
Sexo	
Masculino	313 (50.9)
Femenino	302 (49.1)
Localización anatómica	
Cabeza y cuello	64 (10.5)
Tronco	66 (10.8)
Extremidades	68 (11.1)

Mano/pie	413 (67.6)
Tipo histológico	
MES	36 (6.6)
MN	137 (25.0)
LMM	27 (4.9)
MLA	349 (63.6)
Espesor tumoral (mm)	
≤ 1	59 (10.9)
1.01 – 2	74 (13.7)
2.01 – 4	127 (23.5)
> 4	280 (51.9)
Mediana: 4.2	
Intervalo: 0 – 95	
Ulceración	
Ausente	209 (37.5)
Presente	348 (62.5)
Nivel de invasión	
I	20 (3.7)
II	45 (8.3)
III	93 (17.1)
IV	250 (46.0)
V	136 (25.0)
Infiltrado inflamatorio	
Ausente	57 (15.1)
Ligero/moderado	309 (82.0)
Abundante	11 (2.9)
Índice mitótico (mitosis/mm ²)	
0	115 (21.2)
1 – 4	260 (48.0)
5 – 10	116 (21.4)
≥ 11	51 (9.4)
Ganglio centinela	
Negativo	212 (64.8)
Positivo	115 (35.2)
Estadio clínico	
I	81 (14.2)
II	223 (39.0)
III	233 (40.8)
IV	34 (6.0)
Relación neutrófilos/linfocitos	
< 3	466 (75.8)
≥ 3	149 (24.2)
Defunciones	378 (62.2)

MNS: Melanoma de Extensión Superficial, MN: Melanoma Nodular, LMM: Melanoma Lentiginoso Maligno, MLA: Melanoma Acral Lentiginoso

En la tabla 2 se evaluó si existía diferencia de la razón neutrófilos - linfocitos con las variables de estudio. Para comprobar esto se utilizó chi-cuadrado de homogeneidad encontrándose que las variables edad, sexo, número de ganglios comprometidos, ganglio centinela positivo, presencia de metástasis, estadio clínico, Breslow, márgenes comprometidos, Microsatelitosis, infiltrado linfovascular e infiltración peri neural, presentaban resultados estadísticamente significativa. ($p < 0.005$)

Tabla Nº 2 Asociación de Neutrófilos Linfocitos con las variables de estudio

Variables	Razón neutrófilos/linfocitos		χ^2	valor p*
	< 3 (n=466)	≥ 3 (n=149)		
Edad (años)			8,2773	0.004
≤ 60	235 (50.4)	55 (36.9)		
> 60	231 (49.6)	94 (63.1)		
Sexo			5,8361	0.016
Masculino	250 (53.7)	63 (42.3)		
Femenino	216 (46.3)	86 (57.7)		
Tumor primario			3,8408	0.279
T1	43 (10.2)	10 (8.3)		
T2	63 (15.0)	14 (11.7)		
T3	105 (24.9)	24 (20.0)		
T4	210 (49.9)	72 (60.0)		
Ganglios linfáticos			15,7625	0.001
N0	264 (60.1)	57 (46.7)		
N1	62 (14.1)	18 (14.8)		
N2	74 (16.9)	21 (17.2)		
N3	39 (8.9)	26 (21.3)		
Metástasis			7,245	0.007
M0	429 (96.9)	115 (91.3)		
M1	14 (3.2)	11 (8.7)		
Estadio clínico			21,2443	0.001
I	67 (15.3)	14 (10.5)		
II	184 (42.0)	39 (29.3)		
III	170 (38.8)	63 (47.4)		
IV	17 (3.9)	17 (12.8)		
Breslow			3,8243	0.001
≤ 1	46 (10.9)	14 (10.5)		
1.01 – 2	60 (14.3)	39 (29.3)		
2.01 – 4	105 (25.0)	63 (47.4)		
> 4	209 (49.8)	17 (12.8)		

Nivel de invasión Clark			6,1263	0.190
I	13 (3.1)	7 (5.8)		
II	35 (8.3)	10 (8.3)		
III	79 (18.7)	14 (11.6)		
IV	196 (46.3)	54 (44.6)		
V	100 (23.6)	36 (29.8)		
Mitosis			4,4267	0.219
0	88 (30.0)	27 (22.1)		
1 – 4	208 (49.5)	52 (42.6)		
5 – 10	90 (21.4)	26 (21.3)		
> 10	34 (8.1)	17 (13.9)		
Ulceración			3,2182	0.073
Ausente	171 (39.5)	38 (30.7)		
Presente	262 (60.5)	86 (69.3)		
Márgenes comprometidos			5,0743	0.024
Ausente	368 (85.2)	99 (76.7)		
Presente	64 (14.8)	30 (23.3)		
Microsatelitosis			5,0539	0.025
Ausente	406 (92.5)	111 (86.0)		
Presente	33 (7.5)	18 (14.0)		
LVI			8,4102	0.004
Ausente	325 (72.4)	80 (59.3)		
Presente	124 (27.6)	55 (40.7)		
PNI			6,6268	0.010
Ausente	352 (78.0)	90 (67.2)		
Presente	99 (22.0)	44 (32.8)		
TIL			2,6623	0.264
Ausente	41 (13.7)	16 (20.5)		
Ligero/moderado	250 (83.6)	59 (75.6)		
Abundante	8 (2.7)	3 (3.9)		
Localización			1,231	0.746
Cabeza/cuello	47 (10.1)	17 (11.6)		
Tronco	49 (10.5)	17 (11.6)		
Extremidad superior	55 (11.8)	13 (8.9)		
Extremidad inferior	314 (67.5)	99 (67.8)		
Tipo histológico			0,7483	0.862
MES	30 (7.0)	6 (4.9)		
MN	105 (24.6)	32 (26.2)		
LMM	21 (4.9)	6 (4.9)		
MLA	271 (63.5)	78 (63.9)		
Ganglio centinela			5,3511	0.021
Negativo	185 (67.5)	27 (50.9)		
Positivo	89 (32.5)	26 (49.1)		

* Prueba chi-cuadrado

La tabla 3 muestra indicadores de asociación cruda, expresados como: Razón de Hazard (modelo crudo y ajustado), junto con las variables más importantes para pronóstico de supervivencia en pacientes diagnosticadas de Melanoma Maligno Cutáneo.

Encontramos que los pacientes que son mayores de 60 años tienen 1,51 veces mayor riesgo de morir que los menores de 60 años y esta diferencia es estadísticamente significativa. Por otro lado, el sexo masculino tiene 1,37 veces mayor riesgo de morir que las mujeres, esto es en un análisis ajustado, ya que en el análisis crudo el porcentaje es mayor.

En relación con el Breslow, en el modelo crudo sí tiene riesgo significativo ($p < 0,05$) para morir mientras más grueso sea, pero en el modelo ajustado con las otras variables confusoras pierde su importancia.

De igual forma para el nivel de invasión, ulceración, no existe diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) cuando se ajusta a todas las variables confusoras a diferencia del modelo crudo.

En relación con el tipo de melanoma, en el modelo crudo existe una diferencia estadísticamente significativa a mayor riesgo de morir si se le diagnostica un melanoma lentigo acral, diferencia que se pierde cuando se ajusta con las demás variables confusoras.

En cambio, el estadio clínico 2 no hay diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de morir en relación con el estadio clínico 1, porque son estadios iniciales. Los estadios clínicos 3 y 4 tienen 3,2 veces y 24 veces más riesgo de morir respectivamente, comparados con el estadio clínico 1.

Por otro lado, en el análisis crudo se evidencia que existe un riesgo 2,5 veces mayor de morir en el grupo que tiene el NLR mayor de 3; mientras que después de ajustar por todos los factores que podrían generar confusión, el riesgo disminuye, pero se mantiene asociado, por lo cual el NLR es un predictor independiente de las otras variables de mortalidad. Además, haciendo una cohorte determina un riesgo de morir de 1,61 veces cuando tiene un NLR \geq de 3 que cuando no lo tiene, siendo este resultado significativo ($p < 0,05$).

Tabla Nº 3 Análisis Multivariado de la relación Leucocitos Linfocitos en pacientes diagnosticados de Melanoma Malino cutáneo del INEN

Variables	Modelo Crudo			Modelo Ajustado		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Edad (años)						
≤ 60	Referencia			Referencia		
> 60	1.26	(1.02-1.54)	0.029	1.51	(1.11-2.05)	0.008
Sexo						
Masculino	Referencia			Referencia		
Femenino	1.62	(1.32-1.98)	<0.001	1.37	(1.02-1.84)	0.037
Breslow						
≤ 1	Referencia			Referencia		
1.01 – 2	1.22	(0.71-2.11)	0.468	1.84	(0.65-5.23)	0.250
2.01 – 4	1.40	(0.85-2.29)	0.184	1.05	(0.31-3.54)	0.943
> 4	3.03	(1.93-4.75)	<0.001	1.68	(0.49-5.74)	0.407
Nivel de invasión						
V	Referencia			Referencia		
IV	0.67	(0.52-0.86)	0.002	0.78	(0.56-1.11)	0.176
III	0.36	(0.25-0.52)	<0.001	0.55	(0.29-1.03)	0.063
II	0.37	(0.22-0.61)	<0.001	0.87	(0.29-2.66)	0.814
I	0.56	(0.29-1.08)	0.085	0.39	(0.05-3.08)	0.373
Ulceración						
Ausente	Referencia			Referencia		
Presente	1.78	(1.41-2.26)	<0.001	1.03	(0.70-1.52)	0.872

Mitosis							
	0	Referencia			Referencia		
	1 - 4	0.97	(0.72-1.30)	0.82	0.78	(0.50-1.21)	0.268
	5 - 10	1.46	(1.05-2.04)	0.025	1.04	(0.62-1.75)	0.881
	> 10	2.22	(1.49-3.31)	<0.001	1.15	(0.64-2.05)	0.642
TIL							
	Ausente	Referencia			Referencia		
	Ligero/moderado	0.93	(0.65-1.33)	0.685	0.95	(0.62-1.45)	0.813
	Abundante	0.54	(0.21-1.38)	0.196	0.26	(0.06-1.14)	0.073
Tipo histológico							
	MES	Referencia			Referencia		
	MN	1.69	(0.98-2.93)	0.061	0.62	(0.23-1.72)	0.361
	LMM	1.80	(0.90-3.61)	0.096	1.82	(0.53-6.23)	0.342
	MLA	1.93	(1.14-3.26)	0.014	0.88	(0.31-2.50)	0.805
Localización							
	Cabeza/cuello	Referencia			Referencia		
	Tronco	0.84	(0.54-1.29)	0.420	1.37	(0.56-3.32)	0.487
	Extremidad superior	0.63	(0.40-1.01)	0.055	0.71	(0.28-1.76)	0.458
	Extremidad inferior	0.98	(0.71-1.37)	0.926	1.15	(0.55-2.40)	0.709
Estadio clínico							
	I	Referencia			Referencia		
	II	2.36	(1.48-3.75)	<0.001	1.49	(0.62-3.60)	0.370
	III	5.08	(3.23-8.01)	<0.001	3.20	(1.30-7.85)	0.011
	IV	22.1	(12.6-38.8)	<0.001	24.0	(7.01-82.4)	0.001
Relación neutrófilos/linfocitos							
	< 3	Referencia			Referencia		
	≥ 3	2.52	(2.03-3.14)	<0.001	1.61	(1.16-2.24)	0.005

La tabla 4 muestra la sobrevida a 5 y 10 años para para sexo, Breslow, Nivel de invasión, ulceración, mitosis, TIL, tipo histológico, localización, estadio clínico y RLN.

Observamos que los pacientes menores de 60 años, de sexo femenino, con valor de Breslow menor de 1 milímetro, con menor nivel de Clark, sin ulceración, con menor número de mitosis, con un estadio clínico menor y una razón neutrófilos linfocitos menor de 3, tienen mayor porcentaje de sobrevida a los 5 años que a los 10 años, siendo significativas las diferencias ($p < 0,05$).

Tabla N° 4 Sobrevida a 5 y 10 años

Variables	Porcentaje de sobrevida				valor p	
	5 años	IC 95%	10 años	IC 95%		
Edad (años)					0,0283	
	≤ 60	51.2	45.3-56.8	38.8	32.1-45.3	
	> 60	40.0	34.5-45.3	31.3	25.6-37.1	
Sexo					0,0001	
	Femenino	54.1	48.3-59.5	42.6	36.0-49.1	
	Masculino	36.3	30.9-41.8	26.9	21.5-32.6	
Breslow					0,0001	
	≤ 1	66.2	52.2-76.9	62.3	48.1-73.6	
	1.01 – 2	68.8	56.9-78.0	50.3	36.2-62.9	
	2.01 – 4	59.9	50.7-67.9	43.0	31.4-54.0	
	> 4	31.0	25.6-36.5	23.6	18.2-29.3	
Nivel de invasión Clark					0,0001	
	V	28.8	21.3-36.6	23.1	16.0-30.9	
	IV	45.3	40.0-51.4	31.7	24.0-39.7	
	III	68.2	57.5-76.7	53.8	42.3-63.9	
	II	68.1	52.2-79.7	53.2	33.0-69.8	
	I	47.40	24.4-67.3	47.40	24.4-67.3	
Ulceración					0,0001	
	Ausente	59.4	52.3-65.8	49.4	41.1-57.2	
	Presente	39.3	34.1-44.5	28.7	23.3-34.3	
Mitosis					0,0001	
	0	51.8	42.2-60.6	44.0	34.6-53.1	
	1 – 4	54.8	48.5-60.7	39.5	31.1-47.7	
	5 – 10	35.8	27.1-44.6	30.1	21.8-38.7	
	> 10	23.5	12.8-36.0	-	-	
TIL					0,4248	
	Ausente	47.2	33.9-59.5	26.5	12.5-42.8	
	Ligero/moderado	46.2	40.5-51.7	38.3	32.4-44.2	
	Abundante	81.8	44.7-95.1	-	-	
Tipo histológico					0,0794	

	MES	68.6	50.5-81.2	55.3	36.8-70.4	
	MN	45.9	37.3-54.0	37.3	28.4-46.2	
	LMM	46.2	26.6-63.6	33.7	16.4-51.9	
	MLA	40.60	35.4-45.8	30.1	23.9-36.5	
Localización						0,1035
	Cabeza/cuello	47.6	34.9-59.3	34.2	21.9-46.8	
	Tronco	53.0	40.4-64.2	39.2	26.9-51.3	
	Extremidad superior	63.0	50.1-73.5	47.1	32.7-60.2	
	Extremidad inferior	41.0	36.1-45.8	32.1	26.8-37.6	
Estadio clínico						0,0001
	I	79.6	68.8-89.9	72.4	60.7-81.1	
	II	58.4	51.6-64.6	40.5	32.3-48.5	
	III	27.2	21.6-33.2	21.9	16.4-27.8	
	IV	3.0	0.23-13.4	3.0	0.23-13.4	
Relación neutrófilos/linfocitos						0,0001
	< 3	52.7	48.0-57.2	41.1	35.7-46.3	
	≥ 3	22.1	15.8-29.2	14.8	9.23-21.6	

Mediana de seguimiento es 3,97 años IQR (1,27 a 7,35)

* En el grupo menor a 3 hay 1,08 muertes por cada 10 años-persona de seguimiento a riesgo

* En el grupo mayor e igual a 3 hay 3,06 muertes por cada 10 años-persona de seguimiento a riesgo

* Sobrevida a 5 años de >3 NLR es 0.2136 IC 95% (0,15 a 0,28)

* Sobrevida a 10 años de >3 NLR es 0.15 IC 95% (0,09 a 0,22)

* Sobrevida a 5 años de ≤3 NLR es 0.52 IC 95% (0,48 a 0,57)

* Sobrevida a 10 años de ≤3 NLR es 0.41 IC 95% (0,36 a 0,46)

rln3m	Incidence no. of		subjects	----- Survival ti bme -----		
	time at risk	rate		25%	50%	75%
0	2322.652051	.1089272	459	1,936986	5,416439	13,80822
1	405,1041084	.3060942	147	.539726	1,484931	4,30411
Total	2727,75616	.1382088	606	1,284932	3,972603	13,80822

Análisis de sobrevida

De los 615 pacientes finalmente incluidos para el análisis de sobrevida, han fallecido 378 (61.46%); 342 pacientes (90.47% de los fallecimientos) murieron por causa oncológica, lo que comprende a 55.61% del total de la población.

Un porcentaje muy pequeño de 36 casos (5.85%) fue pérdida de seguimiento incluyéndose para el análisis final como censurados

A la fecha de corte del trabajo estaban vivos 237 pacientes (38.54%). Y de estos eran los pacientes que tenían el NLR < de 3 con $p < 0.01$, la mayoría de los pacientes menores de 60 años $p < 0.024$, con Breslow menor a 1 $p < 0.001$, que no presentaron ulceraciones en sus lesiones $p < 0.001$, que se encontraban en el estadio clínico 1 $p < 0.001$ y que no tenían afectación ganglionar ni metástasis $p < 0.001$.

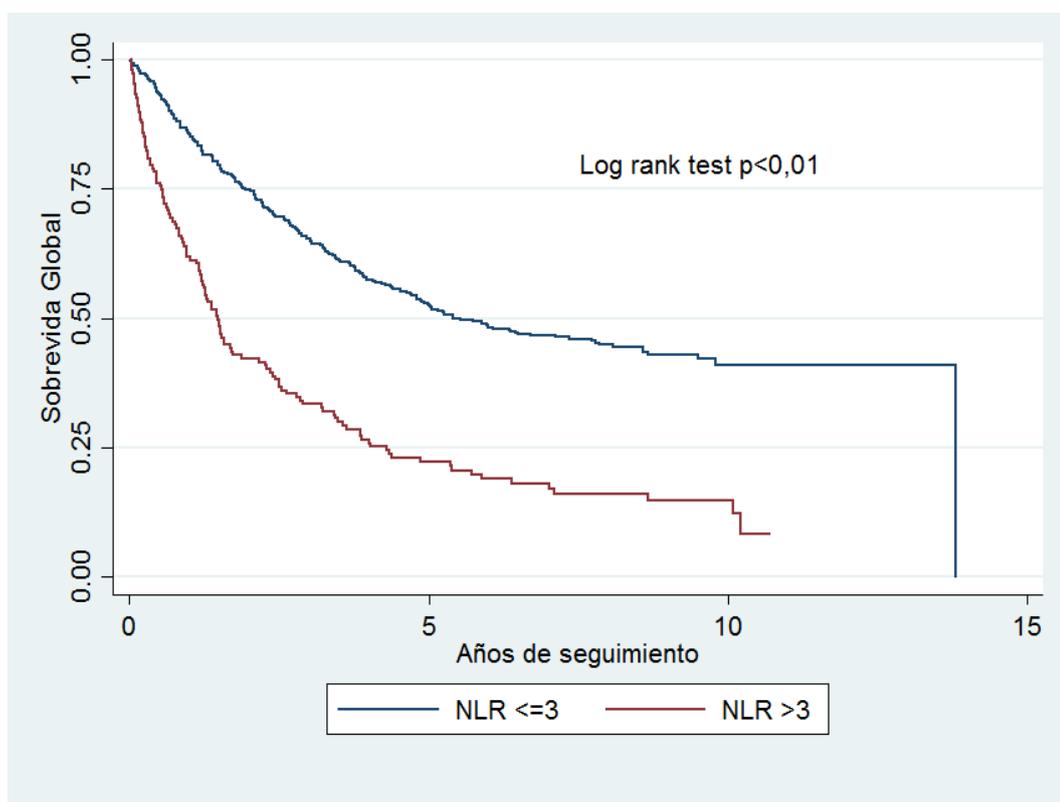


Figura 1 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según NLR

Las figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 muestran la estimación de la sobrevida por Kaplan Meier según cada variable de interés

Para **Curvas de sobrevivencia** (p calculado con prueba log-rank)

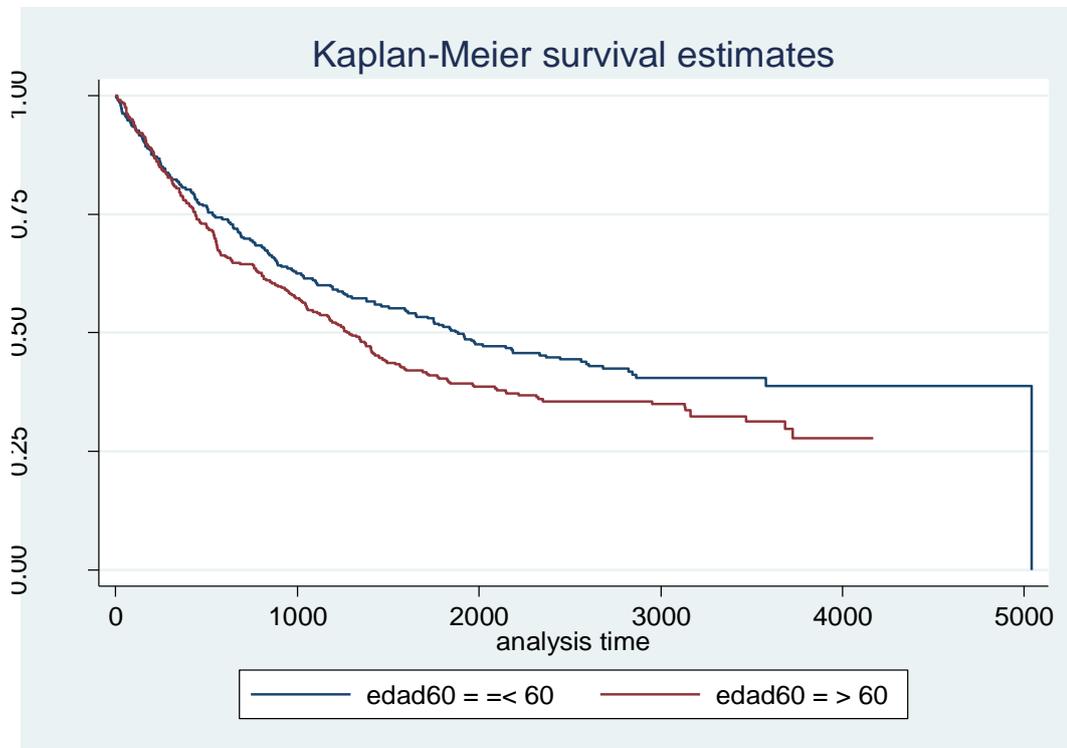


Figura 2 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según edad ($p=0.028$)

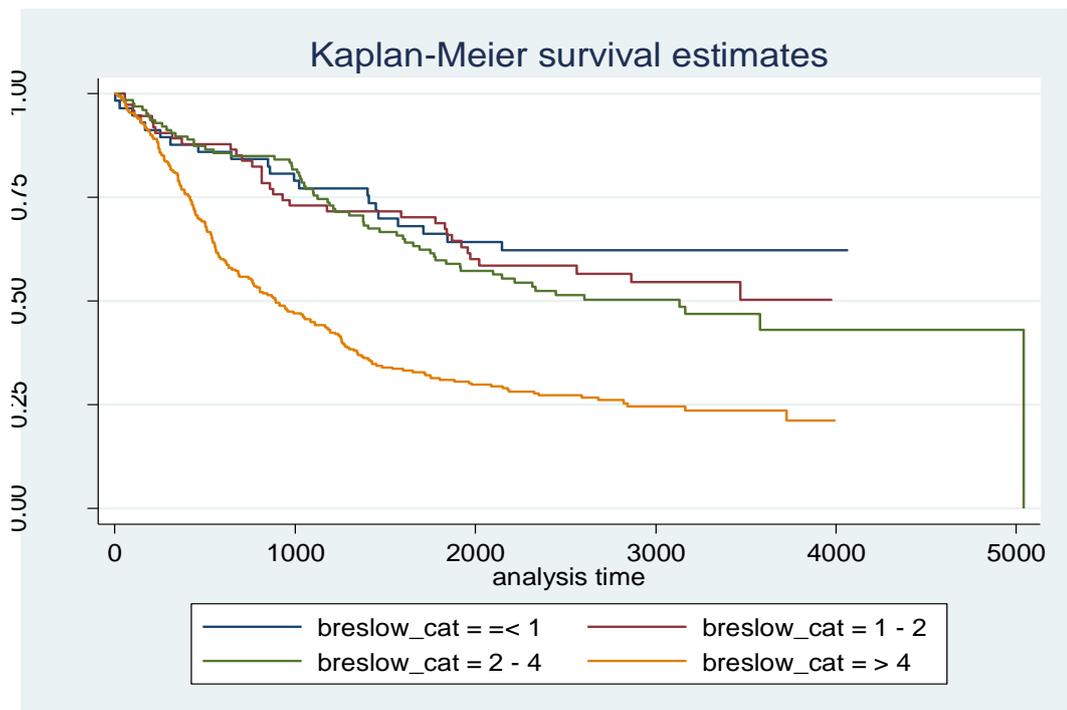


Figura 3 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según Breslow ($p<0.001$)

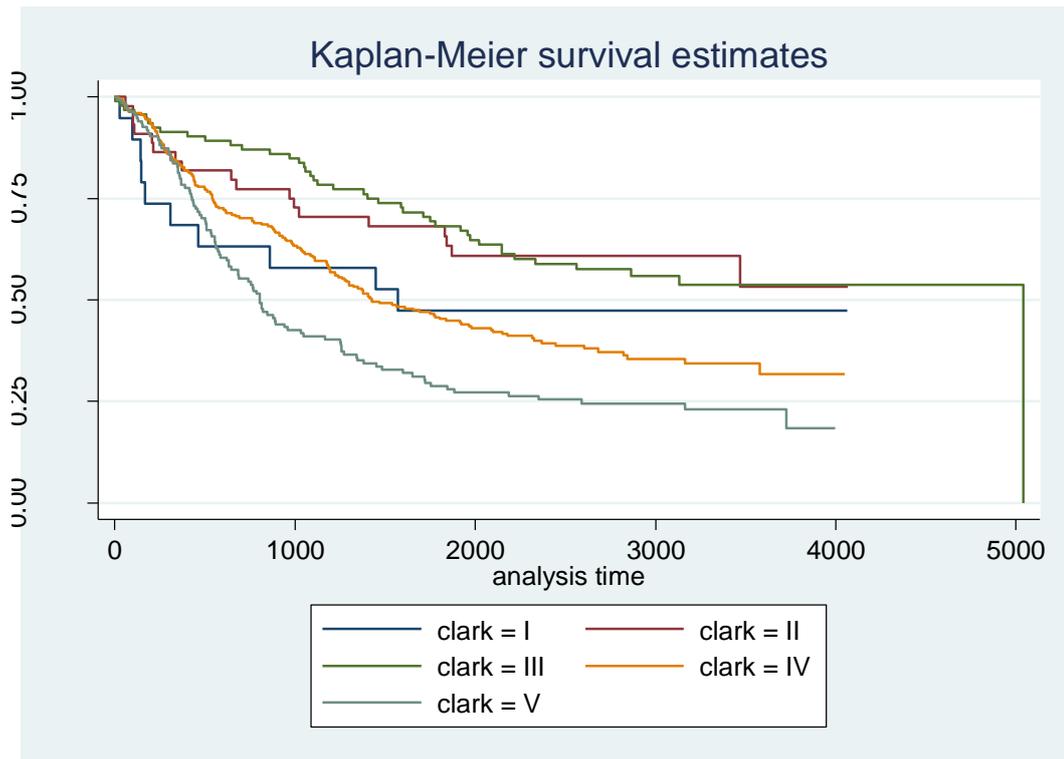


Figura 4 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según Clark ($p < 0,001$)

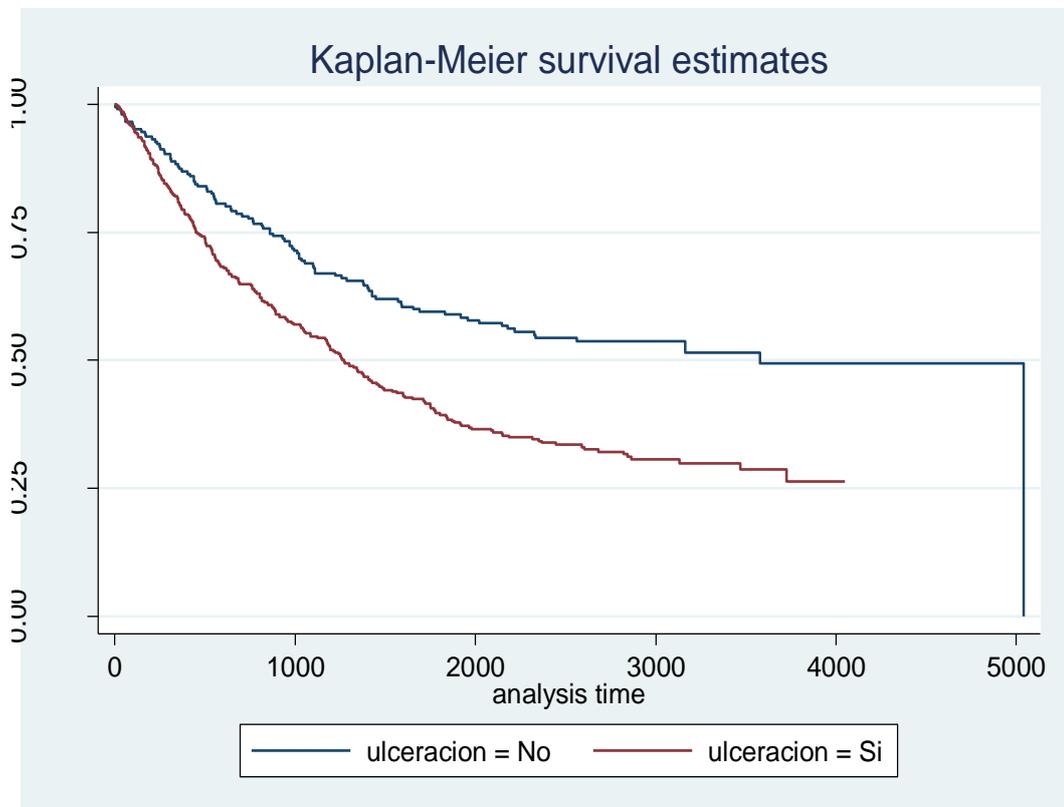


Figura 5 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según presencia de ulceración ($p < 0,001$)

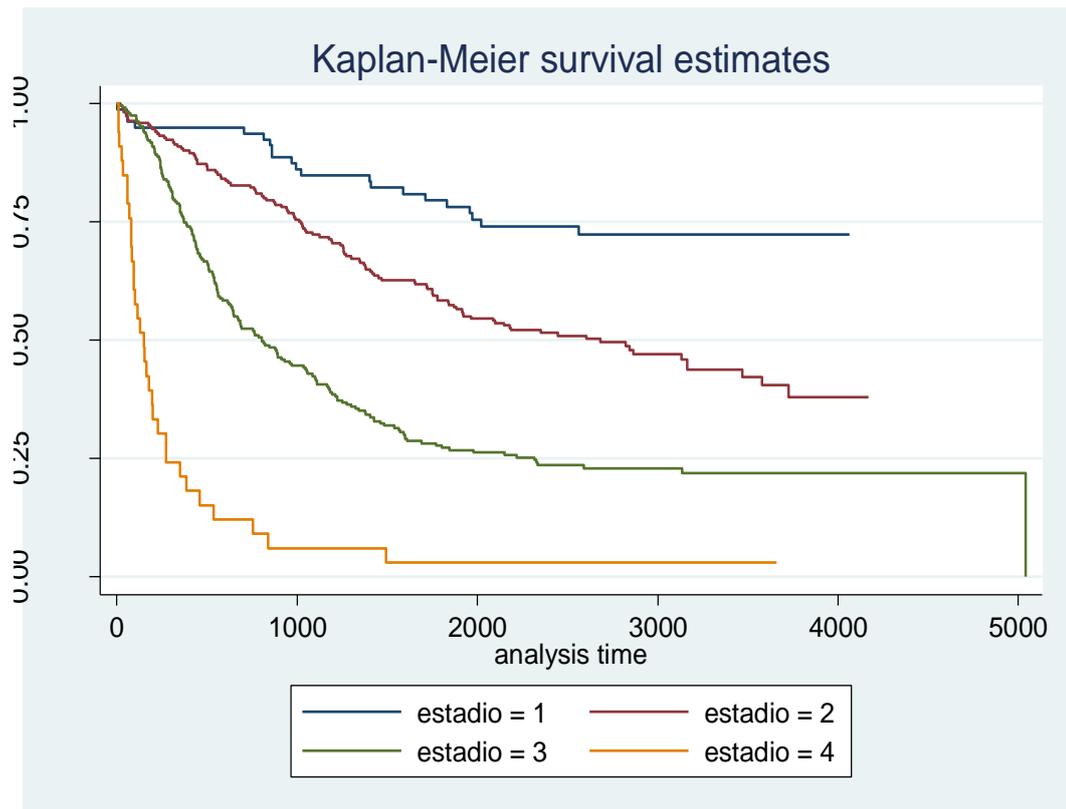


Figura 6 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según estadio clínico ($p < 0,001$)

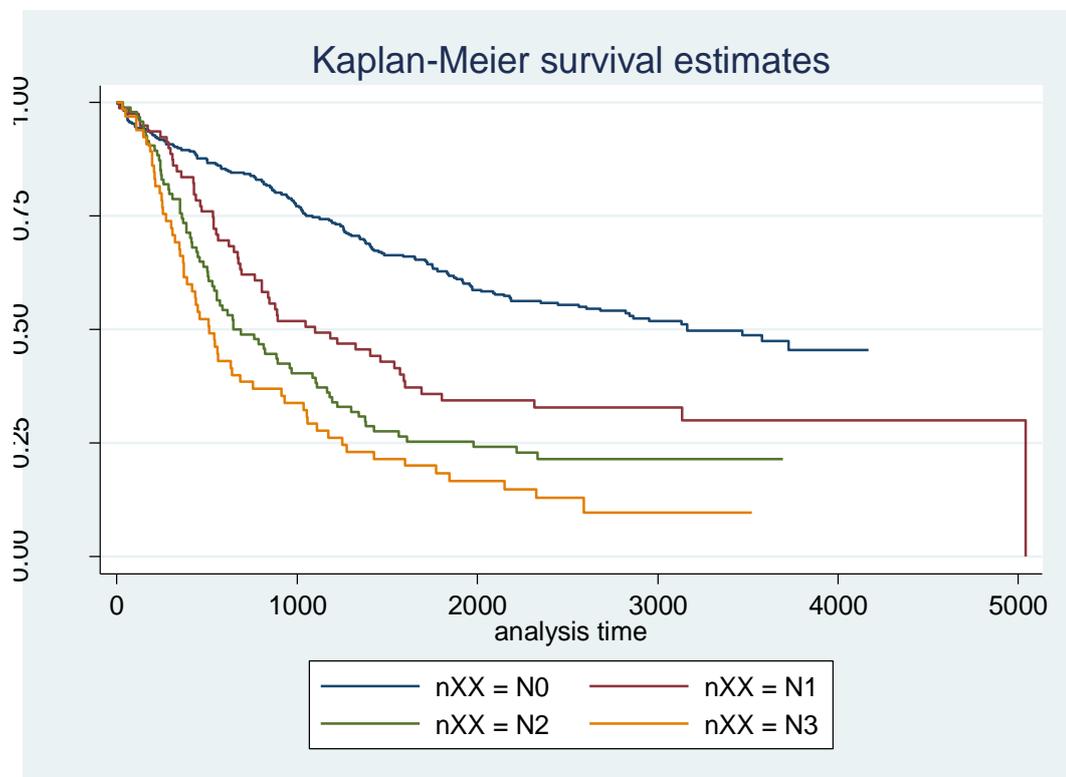


Figura 7 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según ganglios afectados ($p < 0,001$)

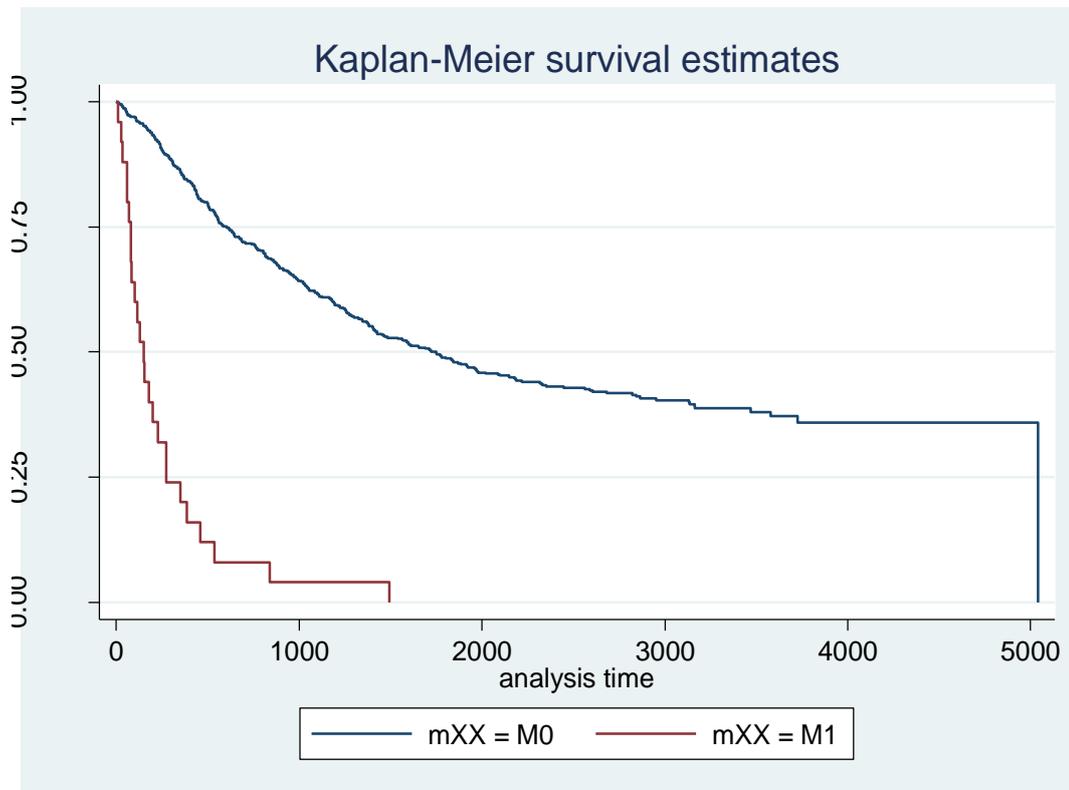


Figura 8 Sobrevida estimada Kaplan-Meier según metástasis ($p < 0,001$)

Todos los pacientes fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico que fue desde la biopsia para diagnóstico hasta la resección completa de la lesión y de acuerdo con el estadio clínico biopsia de ganglio centinela y si esta salía positiva se realizaba la disección ganglionar y si clínicamente o por imágenes presentaba compromiso ganglionar se programaba desde un inicio para la disección ganglionar, para luego de ello pasar para su tratamiento y seguimiento con medicina oncológica.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El melanoma maligno es una de las neoplasias cutáneas más agresivas y peligrosas. Se encuentra entre la quinta y décima neoplasia en Norte América, y es una de las más fatales en los adultos jóvenes.¹² Su incidencia está en incremento por todo el mundo, sobre todo en Estados Unidos, Europa, Australia y Nueva Zelanda, en donde se duplica cada 10 años.⁷³ Las causas de este fenómeno son muy variadas, entre ellas tenemos la mejora en la aproximación a los diagnósticos de las lesiones de piel; la mayor habilidad por parte de las personas que hacen los estudios histológicos; más información disponible para el público y una mayor exposición a los factores de riesgo.

El presente estudio muestra los datos obtenidos de una sola institución, que es centro de referencia nacional de cáncer de todo el país (INEN). Por lo que aquí se encuentra el mayor número de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo, neoplasia que, aunque es considerada poco frecuente (4%) en relación con todos los cánceres de piel, es la que causa el 80% de todas las muertes de los cánceres cutáneos.^{6,8-10,55}

Los melanomas de acuerdo con sus presentaciones clínicas se dividen en

-Melanoma de Extensión Superficial (MES): El cuál es el más frecuente presentándose hasta en un 70%; la característica fundamental es que se presenta sobre todo en pacientes anglosajones y jóvenes, entre los 30 a 50 años.⁷⁴

-Melanoma Léntigo Maligno (MLM): Que corresponde al 15% de todos los melanomas y se caracteriza fundamentalmente porque se presenta

habitualmente en zonas de exposición crónica al sol como cara, cabeza, cuello, antebrazos. Se presenta sobre todo en personas de edad avanzada.⁷⁴

-El Melanoma Nodular se presenta en un 10 a 15 % de los casos, es más frecuente en hombres y se localiza en tronco, cuello y cabeza. La característica fundamental de este melanoma es su crecimiento desde un inicio en forma vertical lo que lo hace ser más agresivo.⁷⁴

- Y el Melanoma Lentiginoso Acral,(MLA): El que se localiza en regiones distales como palmas, plantas y lechos ungüeales; es el menos frecuente en la raza blanca (2 a 10%) , pero el más frecuente en asiáticos (50%) y en personas de raza negra en la que se presenta hasta en un 60 a 70 %.⁷⁴

En nuestro estudio el Melanoma que se encontró con más frecuente fue el Lentigo Acral 67,6%, localizado en las manos y en los pies, muy diferente al que se reporta en otros estudios realizado en poblaciones blancas en donde el melanoma más frecuente es el de extensión superficial, seguido del nodular .^{14,18} El melanoma lentigo acral es el que justo se presenta en poblaciones de raza oscura, mestizos como es la característica de nuestra población.³ Este tipo de melanoma presenta peor pronóstico, como esta descrito en muchos estudios que separan la supervivencia en relación a la localización en periférica: extremidades y axial: cabeza, cuello y tronco. Esta diferencia en el pronóstico no es por su principal causa (traumática) ni la segunda (las radiaciones ultravioleta), sino porque las personas que sufren de melanoma lentigo acral, las presentan en planta de pie, entre los dedos o uñas, zonas no revisadas frecuentemente por los pacientes y médicos, por ende solo son

diagnosticadas en estadios avanzados empeorando todo ello el pronóstico.^{23,31}

El presente estudio evaluó también todos los factores de riesgo y pronóstico ya estudiados y conocidos fundamentalmente realizados en paciente de raza blanca que son los más afectados con esta enfermedad y los comparamos con nuestra población básicamente constituida por una población mestiza.

Entre todos los factores pronósticos que determinan la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) tenemos el espesor del tumor (Breslow), el que fue uno de los factores pronósticos más importantes encontrados en nuestro estudio con el análisis univariado, información que coincide con la bibliografía revisada.^{32,45,75} Pero en el modelo ajustado con las otras variables confusoras pierde su importancia. Esto podría ser explicado por el hecho que necesitamos series más amplias de pacientes en las que diferencias pequeñas puedan alcanzar la significación estadística.

Lo mismo pasa con la Ulceración, la que es importante en el modelo univariado mas no en el multivariado y ello en razón al número de casos.^{12,14,75}

El infiltrado inflamatorio y su papel en el pronóstico se deben fundamentalmente al mejor pronóstico asociado a los tumores que presentan un infiltrado inflamatorio abundante frente a los que no lo presentan. Existen en el momento muchos trabajos de investigación que demuestran el buen pronóstico de los tumores que presentan abundante infiltrado tumoral, pero también hay otros trabajos que muestran que el importante es el infiltrado intra tumoral y el presente en la fase de crecimiento vertical.^{12,45,75} En nuestro estudio el infiltrado que se evaluó fue la peri tumoral, el que no salió

significativo. Cabe mencionar que aún está pendiente en el infiltrado inflamatorio la forma más correcta de clasificarlo.

El valor pronóstico del sexo es objeto de continuo debate, la causa es desconocida, aunque se ha planteado que podría deberse a la correlación con la localización y a una menor frecuencia de tumores ulcerados en el sexo femenino.^{4,12,32,55} El sexo mantiene su influencia al igual que en otros estudios en el análisis multivariado; se ha propuesto que existiría un factor hormonal implicado y no comprobado hasta el momento.⁷

En nuestro estudio encontramos al igual que en la literatura mundial mayor frecuencia de presentación de melanoma maligno en varones que en mujeres y así mismo la sobrevida a 5 y 10 años es menor en varones que en mujeres.^{4,55,75}

La edad, al evaluarla en relación con las demás variables en el análisis multivariado, evidencia que los mayores de 60 años tenían mayor riesgo de morir que los menores de 60 años; y esto en razón a que se observó que los pacientes mayores de 60 años presentaban tumores de mayor espesor, más invasivos, ulcerados y localizados en extremidades.^{12,19,32}

Otro de los factores pronóstico es la valoración de la relación NRL. En el estudio se evidenció que los pacientes que presentan un valor mayor de 3 presentaron un pobre pronóstico de sobrevida y un riesgo 2,5 veces mayor de morir según el análisis crudo, por lo cual el NRL es un predictor independiente de otras variables de mortalidad. Y esto se confirma en la valoración de sobrevida a 5 y 10 años en la que los pacientes que tienen una relación NRL ≥ 3 tienen una menor sobrevida.^{22,34,35,68,70}

Existen varios estudios que se están realizando en los últimos años para valorar el uso de la relación NLR en diferentes patologías como enfermedad cardíaca, inflamatoria y neoplásica, en donde se ha observado mayor riesgo de morir en pacientes que tienen la relación NLR elevada. Esta relación NLR resulta muy útil y fácil de calcular, a partir de muestras de sangre venosa periférica que se hace de rutina en todos nuestros pacientes, lo que no genera un costo adicional; a diferencia de los biomarcadores séricos o los factores pronósticos y predictivos basados en la patología, que son generalmente caros y engorrosos. ^{34,35,68}

En la enfermedad coronaria, por ejemplo, se sabe que el porcentaje de linfocitos es un predictor independiente de la mortalidad en esta enfermedad. Así también, en los síndromes coronarios agudos la relación NLR $>5,4$ ha demostrado ser un mejor predictor de mortalidad que los neutrófilos y linfocitos absolutos independientes. ³⁵

En patología Inflamatoria se ha usado la relación NLR, que es un marcador de inflamación sistémica, como factor pronóstico de gravedad en pacientes con abdomen agudo por apendicitis, siendo el valor que utilizaron $>2,8$. ⁶⁹

En relación con Melanoma maligno y la relación de NLR, tenemos el estudio realizado en la Universidad François Rabelais, en la que se ve el incremento de la incidencia del melanoma a nivel de todo el mundo y la pobre supervivencia que tienen a 5 años los pacientes que tienen melanoma en estadio clínico IV y que solo recibieron tratamiento convencional. De otro lado, los investigadores de este estudio, usando el Ipilimumab, anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el linfocito T citotóxico asociado a antígeno 4

(CTLA-4), han logrado solo en un grupo de pacientes en estadio IV mejorar la sobrevida global. En vista de esta pequeña proporción de pacientes con respuesta objetiva al medicamento, la posible gravedad de los eventos adversos y el alto costo del medicamento se buscó cual es el factor predictivo de respuesta a ipilimumab, encontrando que los pacientes que tenían la proporción de neutrófilos / linfocitos (NLR) menor de 5, tenían una mejor supervivencia. Concluyendo, que los pacientes con melanoma metastásico que tienen un nivel de NLR menor de 5, antes de iniciar el tratamiento con ipilimumab tendrán una mejor supervivencia y respuesta al tratamiento en relación con los que tienen un NLR mayor de 5, por lo que es un indicador pronostico independiente de supervivencia.³⁴

Por otro lado, en cáncer gástrico avanzado, los pacientes con "NLR bajo (<2,5) y PLR bajo (≤ 160)" tuvieron una supervivencia libre de enfermedad más alta (13,6 meses) y una mejor supervivencia global (19,1 meses); mientras que los pacientes con "NLR alto > 2,5 su sobrevida fue mucho menor, por lo que los autores consideraron que el NLR podría tener más importancia clínica como un factor pronóstico.⁶⁸

En consecuencia, el NLR es un mejor marcador de mortalidad que el número absoluto de linfocitos y neutrófilos por separado.^{34,35,42,43,68,76} Y se propone como un balance entre el estado inflamatorio protumor y el estado inmunológico antitumoral, cuya elevación es ya reconocida como indicador de peor pronóstico y metástasis en cáncer.

Atribuimos la fuerza de la NLR al hecho de que presenta dos vías inmunes diferentes: Los neutrófilos están involucrados con una respuesta mucho más

rápida, (innata) la que se manifiesta como inflamación, la que es crucial para la iniciación de la respuesta inmune adaptativa, en la que participan los linfocitos que están relacionados más con una respuesta crónica del sistema inmune.^{61,62,68} Ambas células participan en la inflamación que sabemos hoy que es parte relevante de la carcinogénesis, dado que contribuye al estrés oxidativo que

causa daño celular conducente a alteraciones en el genoma, resultando en alteraciones de la expresión génica como en la acumulación de mutaciones.⁶⁵

Podemos hacer la medición de marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica en sangre periférica haciendo el dosaje de citosinas, proteína C reactiva, hipoalbuminemia, niveles de leucocitos y sus subtipos, el índice neutrófilos-linfocitos (NRL), los que han sido incorporados en el score pronóstico en varias neoplasias, como el cáncer gástrico, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el cáncer pancreático, etc.^{65,67} La inflamación inducida por los cambios genéticos de la célula neoplásica o producida por el estroma tumoral puede ser parte importante de la evolución de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas.⁶⁷

Por otro lado, la inflamación dentro del tumor y el tejido que lo rodea puede contribuir a la respuesta antitumoral por interacciones celulares y citoquinas como la interleuquina-18 y el factor de crecimiento endotelial vascular. Pero esta respuesta inflamatoria antitumoral también podría ser suprimida por el reclutamiento de células T y podría conducir a la promoción del crecimiento tumoral y la metástasis. Sin embargo, la actividad neutrofílica en el tejido que

rodea al tumor podría inhibir la respuesta inmune antitumoral celular de los linfocitos T y células asesinas naturales.⁶⁸ Porque los neutrófilos producen la enzima mieloperoxidasa que está involucrada en la promoción de la función fagocitaria de los neutrófilos, pero cuando los niveles de estas enzimas son altos, produce exceso de radicales libres los que producen una respuesta de lesión tisular.^{39,40,41} Por lo tanto, la neutrofilia y la linfopenia que conducen a una alta NLR podría contribuir a una disminución de la respuesta antitumoral. Nuestros resultados apoyaron esta hipótesis en concordancia con los datos existentes.⁶⁶

Sin embargo, la mayoría de los artículos en la literatura revisada no tienen un consenso sobre los puntos de corte para definir los niveles de la relación NLR, ya que se ha encontrado que toman como valor de mal pronóstico desde 2,5 hasta 5,4 y el valor utilizado en países occidentales tiene un punto de corte elevado de NLR comparado con los países orientales. Todo esto demuestra que habría un rango normal variable en el conteo de neutrófilos y leucocitos que depende de la raza (en donde a mayor índice de masa corporal mayor será el NLR) y que además se puede afectar en personas diabéticas y que padecen enfermedades cardiovasculares. Nosotros hemos usado un valor promedio que fue de 3 conseguido usando el método de Youden.^{34,38,39,41-43,68,71,76}

El tratamiento del cáncer no sólo es arduo, sino también caro en todo el mundo. Por lo tanto, necesitamos factores pronósticos y predictivos clínicamente significativos que nos ayuden en el manejo de nuestros pacientes. Consideramos que el cálculo de la relación NLR es una prueba

clínicamente significativa, de fácil cálculo, barata y que puede contribuir en el pronóstico y manejo de los pacientes oncológicos.

Es necesario también mencionar que nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no tenemos información sobre las causas exactas de muerte de algunos pacientes. Segundo, no teníamos información sobre algunos posibles factores de confusión, como el estado nutricional o condiciones inflamatorias concomitantes o la agudeza de la enfermedad, por ser un estudio retrospectivo. Pero si contábamos con un gran número de otras variables de confusión relevantes que sirvieron para el ajuste del modelo multivariado.

Análisis de sobrevida

De los 615 pacientes finalmente incluidos para el análisis de sobrevida, han fallecido 378 (61.46%); 342 pacientes (90.47% de los fallecimientos) murieron por causa oncológica, lo que comprende a 55.61% del total de la población.

Un porcentaje muy pequeño de 36 casos (5.85%) fue pérdida de seguimiento incluyéndose para el análisis final como censurados, Valor que no afecta al estudio de sobrevivencia por ser un número pequeño.

A la fecha de corte del trabajo estaban vivos 237 pacientes (38.54%). Y de estos eran los pacientes que tenían el NLR < de 3 con $p < 0.01$, la mayoría de los pacientes menores de 60 años $p < 0.024$, con Breslow menor a 1 $p < 0.001$, que no presentaron ulceraciones en sus lesiones $p < 0.001$, que se encontraban en el estadio clínico 1 $p < 0.001$ y que no tenían afectación ganglionar ni metástasis $p < 0.001$.

Estos factores resultaron de gran importancia, por lo que esta información debe estar disponible en el reporte de anatomía patológica de melanoma maligno de la piel, lo que permite al médico tratante y paciente tener una aproximación válida y demostrada respecto de la sobrevida.

CONCLUSIONES

La relación NLR es una prueba útil para determinar el pronóstico de supervivencia de pacientes diagnosticados de melanoma maligno cutáneo en todos sus estadios clínicos.

El espesor tumoral es un factor pronóstico importante junto con la ulceración.

El melanoma maligno más frecuente en nuestro medio es el Lentiginoso Acral, el cual se ubica en palmas, plantas y lecho ungueal. Esta característica es importante debido a que el comportamiento biológico de este tipo de melanoma es diferente en términos de supervivencia y agresividad.

El sexo y la edad tienen una influencia pronóstica independiente en la supervivencia de esta enfermedad, la que hay que seguir estudiando.

RECOMENDACIONES

La relación NLR es una buena prueba pronóstica, fácil de calcular a partir de un hemograma, de bajo costo, que debería ser usada de rutina para el manejo de nuestros pacientes oncológicos.

Es necesario realizar estudios prospectivos para determinar el papel del NLR en el melanoma, tomando en cuenta los resultados de este estudio, con lo que finalmente se podrá ratificar este parámetro bioquímico como un marcador pronóstico.

Asimismo, se recomienda aumentar los estudios de melanoma tipo Lentiginoso Acral en nuestro medio.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Fuente-García Adl, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutáneo Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo-Candiani*. *Gac Méd Méx* 2010;146(2):126-135.
2. Ingraffea A. Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am.* Feb 2013;21(1):33-42.
3. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* Apr 2009;145(4):427-434.
4. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* Sep-Oct 2001;14(5):280-290.
5. Cancer.Net. Melanoma Statistics National Comprehensive cancer network. 2016.
6. MINSA-INEN. Registro de Cáncer Lima Metropolitana 2010 - 2012. 2016;5.
7. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg Clin North Am.* Oct 2014;94(5):945-962, vii.
8. Sneyd MJ, Cameron C, Cox B. Individual risk of cutaneous melanoma in New Zealand: developing a clinical prediction aid. *BMC Cancer.* May 22 2014;14:359.
9. Walton RG KJ, Velasco C, Swetter SM. Tumor volumen: an adjunct prognostic factor in cutaneous melanoma. *Cutis.* . 2014;94(5):226-230.
10. Betti R, Santambrogio R, Cerri A, Vergani R, Moneghini L, Menni S. Observational study on the mitotic rate and other prognostic factors in

cutaneous primary melanoma arising from naevi and from melanoma de novo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Dec 2014;28(12):1738-1741.

11. Kosary CL, Altekruze SF, Ruhl J, Lee R, Dickie L. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer.* Dec 01 2014;120 Suppl 23:3807-3814.
12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* Dec 20 2009;27(36):6199-6206.
13. Luo S, Lobo AZ, Tanabe KK, et al. Clinical significance of microscopic melanoma metastases in the nonhottest sentinel lymph nodes. *JAMA Surg.* May 2015;150(5):465-472.
14. Bay C, Kejs AM, Storm HH, Engholm G. Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: a Danish Population-based Register Study 1989-2011. *Cancer Epidemiol.* Feb 2015;39(1):1-7.
15. Bae JM, Choi YY, Kim DS, et al. Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* Jan 2015;72(1):59-70.
16. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* May-Jun 2010;28(3):281-286.

17. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol*. Aug 10 2014;32(23):2479-2485.
18. Jagoda Balaban DNB, Dragana Grujić,, Dragana Starović MĆ. Clinical and Morphological Characteristics of Cutaneous Melanoma
Acta Dermatovenerol Croat 2014;22(4):271-277. 2014;22(4):271-277.
19. Demierre M-F. Epidemiology and Prevention of Cutaneous Melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7(3):181–6. 2006;7(3):181-186.
20. Deshmane V, Kalloli M, Chikaraddi S, Keerthi B, Krishnappa R. Predictive factors for loco regional recurrence and distant metastasis following primary surgical treatment of cutaneous melanoma. *Indian J Dermatol*. May 2014;59(3):241-246.
21. Geller AC, Elwood M, Swetter SM, et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based cancer registry in Queensland Australia. *Cancer*. Mar 15 2009;115(6):1318-1327.
22. Kulichova D, Danova J, Kunte C, Ruzicka T, Celko AM. Risk factors for malignant melanoma and preventive methods. *Cutis*. Nov 2014;94(5):241-248.
23. Pan Y, Haydon AM, McLean CA, McDonald PB, Kelly JW. Prognosis associated with cutaneous melanoma metastases. *Australas J Dermatol*. Feb 2015;56(1):25-28.
24. Francisco Bravo Puccio MCC, MD. Acral Junctional Nevus Versus Acral Lentiginous Melanoma In Situ A Differential Diagnosis That Should Be Based on Clinicopathologic Correlation *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:847-852.

25. Egger ME, McMasters KM, Callender GG, et al. Unique prognostic factors in acral lentiginous melanoma. *Am J Surg*. Dec 2012;204(6):874-879; discussion 879-880.
26. Johnson DB, Peng C, Abramson RG, et al. Clinical Activity of Ipilimumab in Acral Melanoma: A Retrospective Review. *Oncologist*. Jun 2015;20(6):648-652.
27. CA Duarte HL, JS Castillo , AA de Haart , X Rueda , JP Flórez y E de Vries. Melanoma acral lentiginoso (MAL): experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. 2003-2006. *Rev. argent. dermatol*. 2016;97(1).
28. HugoCajaleón, VanesaChumpitaz, CésarDávila, GavinoEscalante, CarlosHuachaca, CésarGutiérrez. Supervivencia en pacientes afectados por melanoma maligno en el InstitutoNacional de Enfermedades Neoplásicas. *Folia dermatol. Peru* 2005;16(1):9-14.
29. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(2):275-280.
30. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*. Sep 2006;155(3):561-569.
31. Panta Rouhani M, Shasa Hu, MD, and Robert S. Kirsner, MD, PhD. Melanoma in Hispanic and Black Americans. *Cancer Control* 2008;15(3):248-253.
32. Enrique Bellolio , Alvaro San Martín, Luis Quiñiñir, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2010;62(4):331-338.

33. Piliang MP. Acral lentiginous melanoma. *Clin Lab Med.* Jun 2011;31(2):281-288.
34. Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer.* Jun 09 2015;112(12):1904-1910.
35. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* Jan 01 2015;115(1):57-61.
36. Schatton T SR, Thompson JF, Mihm MC. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Significance in Melanoma Prognosis. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2014;1102:287–324. . 2014;1102:287-324.
37. FC C, A D, S M. Surgical Management of Intraabdominal Metastases From Melanoma: Role of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Potential Prognostic Factor. *World J Surg.* 2014;38(6):1542–50. . 2014;38(6):1542-1550.
38. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* Jan 21 2014;110(2):369-374.
39. Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, et al. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer.* Apr 30 2013;108(8):1677-1683.
40. Kuang DM, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* May 2011;54(5):948-955.

41. Urrejola G, Bambs C, Manuel Espinoza, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chile* 2013;141:602-608.
42. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJ. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis.* Mar 2013;15(3):323-328.
43. Mimica X, Acevedo F, Oddo D, et al. Evaluación del valor pronóstico de la relación neutrófilos/linfocitos en cáncer de mama de subtipos agresivos *Rev Med Chile* 2016;144:691-696.
44. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* Jun 2014;106(6):dju124.
45. Díaz A MJ, Jiménez L. Algunos factores pronósticos de interés en el melanoma maligno cutáneo *Revista Cubana de Cirugía* 2010;49(1).
46. Franco. *Histología de la piel.* 2003.
47. Merino J, Noriega MJ. Tema 11-Bloque II-La Piel. Estructura y Funciones.
48. Villarrubia, Pérez, Planas. Piel y lípidos, dermatitis atópica y aceites de oliva. *Más Dermatol.* 2009;17:17-20.
49. Romero, pozo D. *Melaninas. Conceptos generales.* 2001.
50. Zager JS, Hochwald SN, Marzban SS, et al. Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma. *J Am Coll Surg.* Apr 2011;212(4):454-460; discussion 460-452.
51. Lavanderos, Pérez, Jeria, al e. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad CirValdivia.* 2010;24(1):47-56.

52. Fuente-García DI, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutáneo. *Gaceta Médica de México*. 2010;Vol. 146(No. 2):126-135.
53. Bhatt VR, Shrestha R, Krishnamurthy J, et al. Clinicopathologic characteristics and management trends of cutaneous invasive and in situ melanoma in older patients: a retrospective analysis of the National Cancer Data Base. *Ther Adv Med Oncol*. Jan 2015;7(1):4-11.
54. Demierre MF. Epidemiology and prevention of cutaneous melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. May 2006;7(3):181-186.
55. Lima AS, Stein CE, Casemiro KP, Rovere RK. Epidemiology of melanoma in the South of Brazil: study of a city in the Vale do Itajai from 1999 to 2013. *An Bras Dermatol*. Mar-Apr 2015;90(2):185-189.
56. Tejera-Vaquerizo A, Solis-Garcia E, Rios-Martin JJ, Moreno-Ramirez D. [Primary cutaneous melanoma: prognostic factors not included in the classification of the American Joint Committee on Cancer]. *Actas Dermosifiliogr*. May 2011;102(4):255-263.
57. Gallegos, Nieweg. Melanoma cutáneo (MC): diagnóstico y tratamiento actuales *Gaceta Médica de México*. 2014;150 Suppl 2:175-82. 2014;150(2):175-182.
58. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. Feb 13 2014;370(7):599-609.
59. Valentin SM, Sanchez JL, Figueroa LD, Nazario CM. Epidemiology of melanoma in Puerto Rico, 1987-2002. *P R Health Sci J*. Dec 2007;26(4):343-348.

60. Díaz V, Peniche, Arias L, Ponce R. La inmunoterapia en el melanoma maligno: revisión. *DermatologíaCMQ*. 2012;10(2):123-138.
61. Ruiz-Argüelles. *Fundamentos de hematología*: Médica Panamericana; 1994.
62. Cea, Idiaquez. *Tratado de hematología clínica: Análisis de la sangre. Libro primero*: Impr. Nacional; 1940.
63. Zheng J, Liu Y, Lau YL, Tu W. gammadelta-T cells: an unpolished sword in human anti-infection immunity. *Cell Mol Immunol*. Jan 2013;10(1):50-57.
64. Pancione M, Giordano G, Remo A, et al. Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis. *J Immunol Res*. 2014;2014:686879.
65. Futoshi O. Inflammation-Related Carcinogenesis: Current Findings in Epidemiological Trends, Causes and Mechanisms *Yonago Acta medica*. 2014;57:65-72.
66. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. Dec 19-26 2002;420(6917):860-867.
67. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol*. Feb 2014;26(1):54-74.
68. Dogan M, Eren T, Ozdemir N, Cigirgan CL, Zengin N. The relationship between platelet-lymphocyte ratio, neutrophil-lymphocyte ratio, and survival in metastatic gastric cancer on firstline modified docetaxel and cisplatin plus 5 Fluorourasil Regimen: A single institute experience. *Saudi J Gastroenterol*. Sep-Oct 2015;21(5):320-324.
69. Kucuk E. The Change of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Acute Appendicitis. *Medicine Science / International Medical Journal*. 2015;4(3).

70. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol*. Jan 2016;174(1):146-151.
71. Wood G, Grenader T, Nash S, et al. Derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer according to RAS and BRAF status: a post-hoc analysis of the MRC COIN study. *Anticancer Drugs*. Jun 2017;28(5):546-550.
72. Melanoma Cutaneo.
73. Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, Green AC. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer*. Jan 06 1997;70(1):26-31.
74. Acosta A, Fierro E, Velásquez V, Rueda X. Melanoma: Patogénesis, Clínica e Histopatología. *Rev Asoc Col Dermatol*. . 2009;17(2):87-108.
75. Nagore E, Martínezb V, Botella R, Insa A, Fortea J. Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo localizado: estudio de 639 pacientes. *Med Clin* 2005;124:361-367.
76. G U, C B, M E, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado *Rev Med Chile*. 2013;141:602-608.

ANEXOS

Anexo 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I) FILIACIÓN

Nombre..... Sexo H M HC.....

Edad..... Grado de instrucción Estado civil C, S, V, Co

Natural..... Procedente.....

Ocupación.....

III) ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

HTA () DIABETES () HEPATITIS () FT () TBC () ASMA () ENFERMEDADES DEL COLAGENO () OTRAS.....

HABITOS NOCIVOS

Alcohol Sí No. Tabaco Sí.... No....

IV) ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DE CÁNCER EN LA FAMILIA

(1) Madre..... (2) tía..... (3) Abuela..... (4) prima..... (5) padre... (6) Abuelo... Cáncer de colon...Cáncer de endometrio...Cáncer de próstata...Cáncer de ovario...cáncer de mama..... otros.....

V) ENFERMEDAD ACTUAL

TE.....meses.....

Localización de la lesión

1 cabeza y cuello, 2 tronco Anterior, 3. Tronco posterior, 4. Miembro superior, 5 miembro inferior.

CIRUGÍA REALIZADA

1 Biopsia de lesión

1 Resección local amplia + BGC +xenoinjerto

- 2 Ampliación de márgenes
- 3 Amputación +BGC
- 4 Amputación + disección ganglionar radical

RESULTADO DE ANATOMIA PATOLOGICA

1-Tipo histológico de melanoma 1- Melanoma de extensión superficial; 2- melanoma tipo/sobre léntigo maligno; 3- melanoma nodular; 4- melanoma lentiginosoacro; 5- otros.

2. Fase de crecimiento radial: 0- no; 1- sí.
3. Fase de crecimiento vertical: 0- no; 1- sí.
4. Espesor en mm (Breslow):Medida en mm.
5. Nivel de Clark: 1- I; 2-II; 3- III; 4- IV; 5- V
6. Presencia de ulceración: 0- No; 1- Sí.
7. Diámetro de la ulceración:Medida en mm
8. Número de mitosis por mm².....
9. Existencia de regresión: 0- no; 1- si <50%; 2- si >50%.
10. Presencia de infiltrado linfocitario peri tumoral : 0- Ausente o mínimo; 1- Discontinuo, 2- Denso.
11. Presencia de infiltrado linfocitario intratumoral: 0- Ausente; 1- Débil; 2- Moderado; 3- Intenso; 4- Muy intenso (cuando dificultaba notablemente la observación de las células tumorales).
12. Presencia de satelitosis: 0- No; 1- Sí.
13. Presencia de lesión melanocítica asociada: 0- No; 1- Nevus melanocítico común; 2- Nevus atípico.
14. Tipo celular predominante en la lesión primaria: 1- Epitelioide; 2- Fusocelular y 3.-desmoplásico.
15. Presencia de elastosis actínica: 0- No; 1- Sí.

HEMOGRAMA

RECUESTO DE NEUTROFILOS.....

RECUESTO DE LINFOCITOS

Relación NLR.....

SEGUIMIENTO

Existencia de progresión de la enfermedad: 0- No; 1-Si. Tiempo meses

Existencia de recidiva local: 0- No; 1- Si. 7. Tiempo meses

Existencia de metástasis en tránsito: 0- No; 1- Si. . Tiempo meses hasta el diagnóstico de la metástasis en tránsito.

Existencia de metástasis ganglionar: 0- No; 1- Si. Tiempo meses hasta el diagnóstico de metástasis ganglionar.

Existencia de metástasis a distancia: 0- No; 1- Si. Tiempo meses hasta el diagnóstico de metástasis a distancia.

Supervivencia a melanoma cutáneo: 0-No; 1- Si. Tiempo de supervivencia meses desde el diagnostico.