



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

**Caracterización histopatológica y tratamiento del
melanoma maligno. Una revisión sistematizada.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

Tapia Valenzuela, Flor Madian (ORCID: 0000-0002-3973-3899)

ASESORA:

Dra. Llaque Sánchez, María Rocío del Pilar (ORCID: 0000-0002-6764-4068)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no Transmisibles

TRUJILLO - PERÚ

2021

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada:

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza y su mano de fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mis padres Ada y Simeón quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mi hijo amado Jazziel, por ser mi motor y motivo, a mi esposo Jossimar por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias.

A mis hermanos Karen, Meliza, Yesbelly, Hieyner, Mijael y Adalish porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a toda mi familia, por apoyarme cuando más los necesito, por extender sus manos en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, mil gracias familia, siempre los llevo en mi corazón.

AGRADECIMIENTO

Dicen que la mejor herencia que nos pueden dejar los padres son los estudios, sin embargo, no creo que sea el único legado del cual yo particularmente me siento muy agradecida, mis padres me han permitido trazar mi camino y caminar con mis propios pies. Ellos son mis pilares de la vida, les dedico este trabajo de titulación. Gracias mamita Ada y papito Simeón

Mi hijo Jazziel es el mejor regalo que haya podido recibir de parte de Dios. Eres mi mayor tesoro y también la fuente más pura de mi inspiración; por eso quiero agradecerte cada momento de felicidad con el que colmas mi vida. Te doy las gracias, hijo mío, por darle sentido a mi vida y permitirme ser cada día mejor madre junto a ti.

A mi esposo Jossimar por ser el apoyo incondicional en mi vida, que, con su amor y respaldo, me ayuda alcanzar mis objetivos.

Asimismo, agradezco infinitamente a mis Hermanos que con sus palabras me hacían sentir orgullosa de lo que soy y de lo que les puedo enseñar.

Y por supuesto a mi querida Universidad y a todas las autoridades, por permitirme concluir con una etapa de mi vida, gracias por la paciencia.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula	i
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos	iv
Resumen	v
Abstract	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. METODOLOGÍA	9
3.1. Tipo y diseño de investigación	9
3.2. Variables y operacionalización	10
3.3. Población (criterios de selección), muestra, muestreo, unidad de análisis	10
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	11
3.5. Procedimientos	11
3.6. Método de análisis de datos	13
3.7. Aspectos éticos	14
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	25
VII. RECOMENDACIONES	26
REFERENCIAS	27
ANEXOS	37

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo identificar las características histopatológicas y los tipos de tratamiento para el melanoma maligno. Se realizó una revisión sistematizada de 17 artículos de investigación de las bases de datos PubMed y ScienceDirect. Los artículos fueron seleccionados mediante el flujograma de PRISMA, usando estrategias de búsqueda basados en los tesauros MeSH y Decs. Asimismo, se evaluó el sesgo con la herramienta de Cochrane y la calidad de cada artículo con la Escala de Newcastle-Ottawa y STROBE. En los resultados, las pesquisas de la información en 17 artículos, evidenciaron que hubo un moderado riesgo de sesgo de selección. En 66.7% de los artículos analizados predomina el subtipo de melanoma de extensión superficial, el 50% de los artículos reportan pacientes con melanoma en nivel IV de Clark y 41.7% con profundidad de Breslow menor a 1mm de espesor. Además, en el 80% de los artículos estudiados indican que los pacientes recibieron terapia combinada, que puede ser cirugía con una terapia no quirúrgica (quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia). En conclusión, las características histopatológicas del melanoma maligno son diversas e indican severidad, fase y subtipo de carcinoma, los cuales son criterios importantes para establecer el esquema de la terapia más conveniente.

Palabras clave: Melanoma maligno, grosor de Breslow, nivel de Clark.

ABSTRACT

The present work aimed to identify the histopathological characteristics and types of treatment for malignant melanoma. A systematic review of 17 research articles from the PubMed and ScienceDirect databases was carried out. The articles were selected through the PRISMA flowchart, using search strategies based on the MeSH and Decs thesauri. Likewise, bias was assessed with the Cochrane tool and the quality of each article with the Newcastle-Ottawa Scale and STROBE. In the results, the information searches in 17 articles showed that there was a moderate risk of selection bias. In 66.7% of the analyzed articles the superficial spreading subtype of melanoma predominates, 50% of the articles report patients with Clark level IV melanoma and 41.7% with Breslow depth less than 1mm thick. Furthermore, 80% of the articles studied indicate that the patients received combined therapy, which can be surgery with non-surgical therapy (chemotherapy, radiotherapy or immunotherapy). In conclusion, the histopathological characteristics of malignant melanoma are diverse and indicate the severity, phase and subtype of carcinoma, which are important criteria for establishing the most suitable therapy scheme.

Keywords: Malignant melanoma, Breslow thickness, Clark level.

I. INTRODUCCIÓN

La piel humana está expuesta repetidamente a la radiación ultravioleta que influye en la función y supervivencia de muchos tipos de células y se considera el principal factor causante de la inducción del cáncer de piel. Las radiaciones ionizantes, los contaminantes, las sustancias químicas y las exposiciones ocupacionales también están relacionadas con los cánceres de piel. El aumento de melanina y los melanosomas más dispersos parecen absorber y desviar la luz ultravioleta de manera más eficiente, lo que confiere una fotoprotección significativa a la piel. Los blancos tienen la tasa más alta de contraer melanoma de la piel, seguidos de los indios americanos / nativos de Alaska, hispanos, asiáticos / isleños del Pacífico y negros. Las tasas de incidencia de nuevos casos de melanoma de la piel han aumentado en promedio un 1,4% cada año durante los últimos 10 años. ^(1,2)

Si el melanoma se diagnostica en una etapa temprana, la supervivencia a 5 años puede ser de hasta el 95%, esto indica que detectar y tratar temprano al melanoma sean clave para mejorar la supervivencia. Sin embargo, el melanoma es propenso a la metástasis, lo que lo hace responsable de hasta el 90% de las muertes por cáncer de piel. Una característica diferencial del melanoma es que el 25% de los melanomas se diagnostican en personas de 50 años o menos y más del 80% de los melanomas se atribuyen a la exposición a los rayos UV. Esto incluye no solo la exposición a largo plazo, sino también períodos cortos de exposición intensa al sol o quemaduras, especialmente en la infancia o con el uso de camas solares. ^(3,4)

En las primeras etapas del melanoma, la cirugía a menudo elimina por completo el cáncer. Los pacientes con melanomas en estadio I / II han experimentado la erradicación exitosa de sus cánceres luego de la extirpación quirúrgica completa de sus tumores primarios. En pacientes con infiltraciones en los ganglios linfáticos (melanoma en estadio III), esta cirugía prolonga significativamente su supervivencia a largo plazo. Sin embargo, una vez que el cáncer ha desarrollado metástasis, la cirugía por sí sola ya no es la cura. El melanoma metastásico sigue teniendo un pronóstico desfavorable porque, además de ser agresivas y

resistentes a los fármacos, las lesiones de melanoma pueden permanecer imperceptibles o asintomáticas durante períodos de tiempo prolongados. ^(5,6)

El 20% de los melanomas se ubican en torno a la cabeza y cuello, ocurren en pacientes mayores y se espera una mayor incidencia con el incremento de la esperanza de vida de la población. Se asocian con un riesgo alto de evolución de la enfermedad y muerte por melanoma que los melanomas ubicados en otros lugares. Los melanomas localizados en el cuero cabelludo son un subgrupo que representa el 35% de los casos de melanomas de cabeza y cuello, y son responsables del 5% de todos los melanomas. En el melanoma cutáneo primario, la impronta genética parece distinguir a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia metastásica de los pacientes con alto riesgo de recurrencia. La presencia de la mutación BRAF V600K se asocia con una mayor edad, grados más altos de daño solar crónico y un intervalo libre de enfermedad más bajo. ^(7,8)

Por ello, surge muchas interrogantes respecto melanoma cutáneo, entre ellas, se genera el problema ¿Cuáles son las características histopatológicas y tratamiento del melanoma maligno?

Es necesario integrar información sobre las características que presenta el melanoma cutáneo y cómo se debe manejarse en la clínica, tomando en cuenta la histopatología y su estadio. Por ello, se realizó un estudio de revisión de información que puede servir como aporte para tomarlo en cuenta al momento de tratar un caso de melanoma. Se hizo una revisión de artículos que difunden casos de melanoma cutáneo, en los que se analizaron las características histopatológicas y las formas de manejo terapéutico del melanoma, que incluyó las opciones que existen actualmente para el tratamiento de melanoma cutáneo.

La realización de esta investigación está justificada porque se adquirió un nuevo documento con información integrada y actualizada, respecto al melanoma cutáneo. Ello, se pone al servicio de la comunidad médica para que lo valoren y tomen en cuenta al momento de abordar un caso. Este estudio, tiene validez y fiabilidad porque siguió estrictamente el método científico, utilizando casos reales y de diferentes regiones del mundo.

Para este estudio, se planteó como objetivo general identificar las características histopatológicas y los tipos de tratamiento para el melanoma maligno, y como objetivos específicos describir las características histopatológicas del melanoma maligno; describir la severidad de melanoma maligno según la clasificación de Clark y Breslow; describir el tipo de tratamiento para el melanoma maligno; a partir de los reportes de casos publicados en artículos científicos, con el propósito de integrar la información.

II. MARCO TEÓRICO

La difusión de información relacionada a melanoma cutánea, es variada y muy dispersa en las diferentes bases de datos a nivel mundial. Algunos estudios publicados en artículos se presentan a continuación.

Wee et al ⁽⁹⁾ (Australia, 2019) examinaron la distribución anatómica del melanoma cutáneo y su variación según las características del paciente, el subtipo y el grosor de Breslow, en 5141 casos de melanoma cutáneo primario, analizando datos clínicos en 50 subsitios anatómicos. Observaron que la mayoría fueron invasivas (76,2%) y la mediana del grosor de Breslow de las lesiones invasivas fue de 1,0 mm. La extensión superficial (57,2%), el lentigo maligno (20,8%) y el nodular (12,2%) fueron los subtipos histopatológicos más frecuentes. Concluyeron que se encuentra un aumento del grosor del melanoma en el acral y en muchos sitios de la cabeza y el cuello.

Farahmand et al ⁽¹⁰⁾ (Irán, 2017) describieron histopatológicamente cinco melanomas distintos: melanoma de extensión superficial, lentigo maligno, nodular, lentiginoso acral y mucoso. Obtuvieron datos de 111 pacientes con melanoma, observando que el tipo de melanoma más común fue acral lentiginoso (40,5%), seguido de nodular (35,1%) y mucoso (10,8%). El mayor grosor del tumor se observó en el melanoma nodular seguido del melanoma de la mucosa. La mayor tasa de metástasis, microsatélitosis, invasión perineural y nivel de Clark de la invasión se informó en lentiginoso nodular y acral,

respectivamente. Llegaron a la conclusión que la distribución de los tipos de melanoma varía en gran medida en diferentes regiones.

Steglich et al ⁽¹¹⁾ (Brasil, 2018) analizaron las características epidemiológicas y patológicas del melanoma cutáneo primario en Joinville, sur de Brasil. Analizaron 893 notificaciones de melanoma cutáneo primario. El 6,5% de los pacientes tenía múltiples melanomas cutáneos, existiendo diferencias significativas entre la localización cabeza/cuello con melanoma cutáneo *in situ*, miembro inferior con profundidad de Breslow S-III y miembro superior con profundidad de Breslow S-I. Conclusión: Joinville tiene altos coeficientes de incidencia para los estándares brasileños, mostrando un aumento en la incidencia de melanoma cutáneo.

Nam et al ⁽¹²⁾ (Korea, 2015) analizaron retrospectivamente 100 pacientes con melanoma cutáneo primario para determinar si las diferencias epidemiológicas corresponden a diferentes estadios de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los resultados mostraron que el pie fue el sitio tumoral más frecuente (49%). El melanoma lentiginoso acral se presentó con mayor frecuencia (55%). El melanoma nodular se asoció con un estadio superior. Los tumores en estadio III-IV con niveles de Clark IV-V se asociaron significativamente con una tasa de supervivencia baja, concluyendo que los resultados son similares a los observados en otras poblaciones de Asia oriental. De acuerdo con hallazgos anteriores, el melanoma nodular tendía a ocurrir en un estadio más alto que otros tipos.

Ullah et al ⁽¹³⁾ (Pakistán, 2020) examinaron el perfil de los factores clínico-patológicos, los análisis de supervivencia, la tasa de recurrencia, las tasas de metástasis y el tratamiento de la Melanoma Maligno Cutáneo (MMC), en 28 pacientes. En los análisis histopatológicos, se observó ulceración en el 53,6% de los pacientes. El tipo de tumor no clasificado estuvo presente en el 75% de los pacientes, seguido del nodular en el 21,4% (n = 6) y la extensión superficial en el 3,5%. El nivel de Clark IV fue la presentación más común, constituyendo el 46,4% de los casos. Concluyen que la mayoría de los pacientes tuvieron ulceración y la diseminación nodal fue más común en comparación con la diseminación superficial.

Sula et al ⁽¹⁴⁾ (Turquía, 2016) caracterizaron la epidemiología y cuadro clínico de los pacientes diagnosticados histopatológicamente de melanoma maligno (MM). Analizaron a 78 pacientes con MM. El tipo histopatológico más frecuente fue el melanoma maligno nodular con un 35,8%. Según las clasificaciones TNM, el 26,9% estaba en el estadio IV de Clark y el 37,1% en el estadio 4 de Breslow. Finalmente, establecieron cuatro subtipos histológicos de MM: MM de extensión superficial, MM nodular, MM lentigo y MM lentiginoso acral. Adicionalmente, se deben especificar múltiples características histológicas, incluyendo nivel de invasión de Clark, ulceración, presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, mm2/mitosis, regresión, invasión vascular, invasión perineural y satélites microscópicos.

Kaplan et al ⁽¹⁵⁾ (Chile, 2019) describieron y analizaron las características demográficas, clínicas e histopatológicas del Melanoma Cutáneo (MC) en 96 pacientes. Observaron infiltración difusa de células tumorales en el 69,23%, hubo 27 casos de infiltración nodular (29,67%) y 1 caso de patrón mixto difuso y nodular (1,1%). La invasión vascular se observó en solo el 21,98% de los casos. Los márgenes fueron positivos en el 65,93% de los casos. Concluyen que el MC es una manifestación rara de tumores internos. Se presenta principalmente a una edad avanzada y es igualmente prevalente en ambos sexos.

Salgüero et al ⁽¹⁶⁾ (España, 2021) Revisaron todos los casos de melanoma primario múltiple durante un período de 32 años (1987-2019). Recolectaron características clínicas, epidemiológicas e histológicas de melanomas primarios y posteriores. Los resultados muestran que hubo ulceración en el 13% de los primeros melanomas primarios, el 7% de los segundos melanomas primarios. El grosor medio de Breslow para los primeros melanomas fue de 1 mm (rango, 0,67-4 mm) en comparación con 0,5 mm (rango, 0,32-2,42 mm) para los segundos melanomas. Concluyen que los melanomas posteriores son más delgados que los melanomas iniciales, según Breslow.

El melanoma es una tumoración maligna de los melanocitos. Estas células están mayoritariamente en la piel, pero también se encuentran en el intestino y el ojo.

El melanoma es uno de los tipos con menor prevalencia de cáncer de la piel, y es causal de la mayoría (75%) de mortalidad relacionadas al cáncer de piel. El melanoma es la forma cancerosa de piel más grave que se origina en la piel, en los melanocitos. El melanoma es extremadamente raro en la cavidad oral y representa menos del 1% de todos los melanomas y aproximadamente el 0,5% de todos los tumores orales malignos. ^(17,18)

Clínicamente, el melanoma se caracteriza por lesiones pigmentadas oscuras de color marrón violáceo a negro y bordes irregulares y asimétricos. En casos raros, las lesiones tienen un color similar a una mucosa normal. Estas lesiones se denominan melanomas amelanóticos. Los melanomas aparecen primero con una superficie macular que se extiende lateralmente y posteriormente forman un nódulo que exhibe un crecimiento vertical agresivo. Se ha descrito una asociación con dolor, sangrado y destrucción ósea, especialmente cuando se acompaña de ulceración tisular. Sin embargo, los melanomas suelen ser asintomáticos en el momento del diagnóstico. ^(19,20)

Los crecimientos anormales de los melanocitos causan cáncer de melanoma maligno que invade o se disemina a otras partes del cuerpo sin controles normales, Melanoma maligno dividido en Melanoma de extensión superficial (constituye aproximadamente el 75% de todos los no melanomas), Melanoma nodular (constituye aproximadamente el 15% de todos los no melanomas), el melanoma lentigo maligno (constituye aproximadamente el 10% de todos los no melanomas) y el melanoma lentiginoso acral (constituye aproximadamente el 5% de todos los melanomas). ^(21,22)

La edición N°8 del sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) se basa en una evaluación del tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y el drenaje linfático y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La información de la estadificación TNM luego se entrecruza para que los pacientes se clasifiquen en grupos de etapas pronósticas del AJCC. La edición N°8 del sistema de estadificación AJCC se basa en 43 792 pacientes diagnosticados con melanoma en estadios I a III desde 1998. Los resultados de supervivencia específicos de la

enfermedad de esta base de datos son más pronósticos que predictivos y son anteriores a una serie de avances importantes en el tratamiento del melanoma avanzado, como la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control y la terapia dirigida molecularmente, que probablemente tengan un impacto importante en los resultados de ambos, tasas de recaída y muerte. ^(23,24)

La profundidad de Breslow se ha convertido en la clasificación preferida porque es un método más estandarizado para medir la profundidad del melanoma. Requiere un micrómetro óptico instalado en la posición ocular de un microscopio estándar. Las lesiones se clasifican de la siguiente manera: $\leq 1,0$ mm; 1,01–2,0 mm; 2,01–4,0 mm; y $\geq 4,0$ mm. Las lesiones < 1 mm incluyen melanoma in situ y tumores invasivos delgados. Se estima que la curación en este último es superior al 95% con escisión. Los tumores de 1.01 a 4.0 mm se llaman intermedios e implican riesgo de metástasis. Las lesiones > 4.0 mm son las de alto riesgo y tienen una baja tasa de curación. ^(25,26)

El nivel de Clark se refiere a la penetración del melanoma a través de las capas de la piel. Esto se usa en gran medida como referencia histórica ahora. NIVEL I: las células de melanoma están presentes solo en la epidermis y el epitelio aneal que presenta un melanoma in situ; NIVEL II: las células de melanoma ocupan la dermis papilar con solo unas pocas células presentes en la interfaz entre la dermis papilar y reticular. Este es un melanoma microinvasivo; NIVEL III: el melanoma ocupa toda la dermis papilar hasta el plexo vascular superficial, pero sin invadir la dermis reticular; NIVEL IV: el cáncer es invasivo y tumorigénico, penetrando en la dermis reticular; NIVEL V: el cáncer invade la hipodermis. ^(27,28)

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha sido de gran importancia al momento de crear el sistema de estadificación TNM (tumor, ganglio, metástasis). Una forma de clasificar por etapas resume cuánto se ha propagado un cáncer, lo cual es un gran apoyo para los integrantes de un equipo de atención, para determinar el pronóstico o expectativa de supervivencia del paciente, además del buen manejo para el tratamiento. ^(29,30,31)

La cirugía sigue siendo la mejor opción para la curación del melanoma invasivo localizado, con una tasa de supervivencia general a 5 años del 92%. La escisión local amplia es el estándar actual de atención para el melanoma cutáneo localizado. Esta escisión amplia contrasta con una escisión estrecha (1-2 mm) que se usa para biopsiar una lesión clínicamente sospechosa de melanoma. Una biopsia proporcionará al patólogo una muestra que luego puede examinarse para confirmar el diagnóstico de melanoma y determinar el grosor de Breslow. El margen requerido al realizar una escisión local amplia viene determinado por el grosor de Breslow. Al realizar una escisión local amplia, la muestra extirpada debe extenderse hasta el nivel de la fascia muscular subyacente. Actualmente, no hay evidencia que sugiera que la extirpación de la fascia subyacente conduzca a un mejor resultado. ^(32,33)

La escisión quirúrgica definitiva debe realizarse con márgenes de seguridad preferentemente dentro de las 4-6 semanas posteriores al diagnóstico inicial. Las recomendaciones a continuación son consistentes con la evidencia de que los márgenes de escisión estrechos son apropiados. Las recomendaciones actuales se basan tanto en estudios prospectivos aleatorizados como en conferencias internacionales de consenso. Hay pocos datos que sugieran que el margen tenga un efecto sobre la recidiva regional, pero hay datos débiles que apoyen un impacto del margen en la supervivencia en un meta-análisis reciente, aunque una actualización reciente del Reino Unido sugirió un déficit de supervivencia para pacientes con tumores de más de 2 mm tratados con un margen de 1 cm. ⁽³⁴⁾

La radioterapia, a diferencia del tratamiento quirúrgico, tiene el beneficio de inducir potencialmente un efecto abscopal en el que tanto el tumor tratado como el sitio no irradiado responden a la terapia. Se cree que este efecto abscopal se genera a través de la mediación del sistema inmunológico, ya que la radioterapia puede inducir un cebado cruzado en el que los antígenos tumorales liberados se expresan en moléculas del MHC de clase I por las células dendríticas. Las células T CD8 + activadas pueden entonces migrar a tumores lejanos y promover la lisis. ⁽³⁵⁾

En las últimas décadas, varios ensayos clínicos destinados a provocar la respuesta de las células T con fármacos inmunomoduladores locales o sistémicos como el interferón (IFN) - α , la interleucina (IL)-2, las vacunas contra el cáncer y transferencia celular adoptiva. A pesar de algunas pruebas de actividad, estos ensayos no lograron demostrar un beneficio sostenido en pacientes con melanoma metastásico. Más recientemente, los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) contra el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la muerte programada 1 (PD-1) han cambiado drásticamente el tratamiento del melanoma no resecable y metastásico, así como el de los de alto riesgo. para la recurrencia después de la resección. ⁽³⁶⁾

Actualmente, solo hay una quimioterapia de agente único aprobada por la FDA para uso clínico en el tratamiento del melanoma metastásico (DTIC), la dacarbazina. El fármaco se ha asociado con la inducción de citotoxicidad para inhibir la progresión del melanoma, sin embargo, el mecanismo de acción no está claro. La dacarbazina podría actuar como un agente alquilante del ADN metilando bases de purina. Desafortunadamente, los ensayos clínicos de fase III de dacarbazina han mostrado un éxito limitado con tasas de respuesta del 10% al 20%. Además, debido a su citotoxicidad inespecífica, se ha asociado con efectos secundarios importantes como la hematopoyesis suprimida que conduce a la anemia. Otros efectos adversos notificados con frecuencia son náuseas, vómitos y fatiga. ⁽³⁷⁾

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de estudio: Básica

Diseño de investigación: Descriptiva, retrospectiva de revisión documental. Se hizo una revisión sistematizada la cual se estructuró usando el formato PICO (P: población; I: intervención; C: comparación; O: observación [Resultado]), de acuerdo a la pregunta de investigación

¿Cuáles son las características histopatológicas y el tratamiento del melanoma maligno?

P: Pacientes con melanoma maligno

I: características histopatológicas del melanoma maligno

C: no aplica

O: tratamiento del melanoma maligno.

3.2. Variables y operacionalización

Variable 1: Características histopatológicas de melanoma maligno

Variable 2: Tratamiento de melanoma maligno

Operacionalización de variables. (Anexo 1)

3.3. Población, muestra y muestreo

Población: estuvo constituida por todos los artículos que se encontraron en las bases de datos de PubMed y ScienceDirect, que reportaron información acerca de melanoma maligno.

- **Criterios de inclusión:** Se incluyó a los artículos de PubMed y ScienceDirect, con acceso libre, con una antigüedad no mayor a 10 años de publicación y con información de características histopatológicas y tratamiento de melanoma maligno
- **Criterios de exclusión:** Se excluyeron aquellos artículos que estuvieron en condición de preprint, artículos duplicados y aquellos con información incompleta.

Muestra: Los artículos considerados como muestra fueron todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo un total de 17 artículos.

Muestreo: Se aplicó un muestreo no probabilístico, es decir se trabajó con todos los artículos a los que se pudo acceder

Unidad de Análisis: Estuvo constituido por cada uno de los artículos seleccionados para el estudio.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica. Se utilizó, la técnica de análisis documental de los datos relacionados a las variables de estudio.

Instrumentos. Se utilizaron como instrumentos de evaluación de los artículos seleccionados a los siguientes:

- Herramienta de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos. (Anexo 2) ⁽³⁸⁾
- Declaración de STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) para el control de calidad de los artículos. (Anexo 3) ⁽³⁹⁾
- Escala de Newcastle – Ottawa para evaluar la calidad metodológica de los artículos. (Anexo 4) ⁽⁴⁰⁾

3.5. Procedimiento

Se realizó una revisión sistematizada de artículos siguiendo el protocolo establecido en la declaración de PRISMA. ⁽⁴¹⁾

Búsqueda de la literatura

Se hizo una estrategia de búsqueda utilizando los tesauros MeSH y Decs, incluyendo los descriptores “malignant melanoma”, “treatment”, “therapy” “Clark level” y “Breslow thickness”, con los booleanos AND y OR. Además, se realizó el cribado utilizando los filtros del buscador de las bases de datos, de acuerdo a la viabilidad del texto (texto completo de acceso libre), tipo de artículo (ensayo clínico, revisión sistemática, estudio observacional), fecha de publicación (últimos 10 años).

Search Strategy (Estrategia de Búsqueda)

Estrategia de búsqueda en PubMed		Resultados	Fecha
#1	("Melanoma/anatomy and histology"[Mesh] OR "Melanoma/classification"[Mesh] OR	69,329	21/10/2021

	"Melanoma/cytology"[Mesh] OR "Melanoma/drug therapy"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/therapy"[Mesh])		
#2	((("clark level"[Title]) OR ("clark level"[All Fields])))	612	21/10/2021
#3	((("breslow thickness"[Title]) OR ("breslow thickness"[All Fields])))	1,423	21/10/2021
#4	#1 AND #2 AND #3	147	21/10/2021

Query box (Cuadro de consulta)

("Melanoma/anatomy and histology"[Mesh] OR
"Melanoma/classification"[Mesh] OR "Melanoma/cytology"[Mesh] OR
"Melanoma/drug therapy"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR
"Melanoma/therapy"[Mesh]) AND ("clark level"[All Fields]) AND
("breslow thickness"[All Fields])

Aplicando de filtros de PubMed

Estudios encontrados = 14

Estrategia de búsqueda en ScienceDirect		Resultados	Fecha
#1	("Melanoma/anatomy and histology" OR "Melanoma/classification" OR "Melanoma/cytology" OR "Melanoma/drug therapy" OR "Melanoma/pathology" OR "Melanoma/therapy")	1,572	28/10/2021
#2	("clark level")	2,192	28/10/2021
#3	("breslow thickness")	2,608	28/10/2021
#4	#1 AND #2 AND #3	73	28/10/2021

Query box (Cuadro de consulta)

```
("Melanoma/anatomy and histology" OR "Melanoma/classification" OR  
"Melanoma/cytology" OR "Melanoma/drug therapy" OR  
"Melanoma/pathology" OR "Melanoma/therapy") AND ("clark level")  
AND ("breslow thickness")
```

Aplicando de filtros de ScienceDirect

Estudios encontrados = 15

Selección de estudios y extracción de datos

Los artículos fueron elegidos aleatoriamente de las bases de datos. La selección de los artículos se realizó según los pasos siguientes:

- Se revisaron de forma independiente los títulos de las investigaciones y se descartaron los estudios que no cumplan con los criterios de inclusión.
- Se excluyeron los títulos duplicados y los que no tuvieron las variables de estudio.
- Se descargó y se hizo la revisión de los resúmenes de los documentos recuperados en la búsqueda.
- Se descartó los documentos que en los resúmenes no presentaban los elementos de estudio.
- Se hizo la descarga de 68 archivos de artículos evaluados y se realizó la revisión a texto completo para determinar su idoneidad para su inclusión.
- Se aplicó los filtros de las bases de datos y en total se revisaron 29 artículos, los cuales se analizaron y quedaron 17 artículos, que fueron considerados para este estudio.

3.6. Métodos de análisis de datos

Se hizo un análisis descriptivo simple considerando la información obtenida en los artículos revisados; para ello, se tabuló la información tomando en cuenta autor(es), año de publicación, país, tipo de estudio, objetivo, población, resultados (histopatología, estadio según Clark y Breslow), tipo de tratamiento) y conclusión.

Se analizó el riesgo de sesgo de selección de los artículos, utilizando la herramienta de Cochrane RevMan 5, para que cada unidad de análisis cumpla con los criterios de selección. Asimismo, se hizo el cribado de los artículos analizando su contenido con la herramienta STROBE y la escala de Newcastle – Ottawa.

3.7. Aspectos éticos

Se hizo una declaratoria de autenticidad y veracidad del cumplimiento estricto de los procedimientos y no manipulación malintencionada de los datos contenidos en los artículos analizados.

IV. RESULTADOS

En total se identificaron 70,901 artículos en las 2 bases de datos (PubMed y ScienceDirect), utilizando las estrategias de búsqueda planteadas en este estudio, de los cuales se analizaron 68 artículos que se descargaron, después de realizar el cribado. Finalmente, solo 17 artículos han cumplido con los criterios de selección y se incluyeron en este estudio.

Se tomaron en cuenta 12 artículos para la variable características histopatológicas del melanoma y 5 artículos para la variable tratamiento del melanoma. 11 artículos fueron estudios de cohorte y 6 artículos fueron estudios observacionales.

Diagrama 1. Flujograma de selección artículos en PubMed y ScienceDirect, tomando en cuenta la Declaración PRISMA 2020. ⁽⁴¹⁾

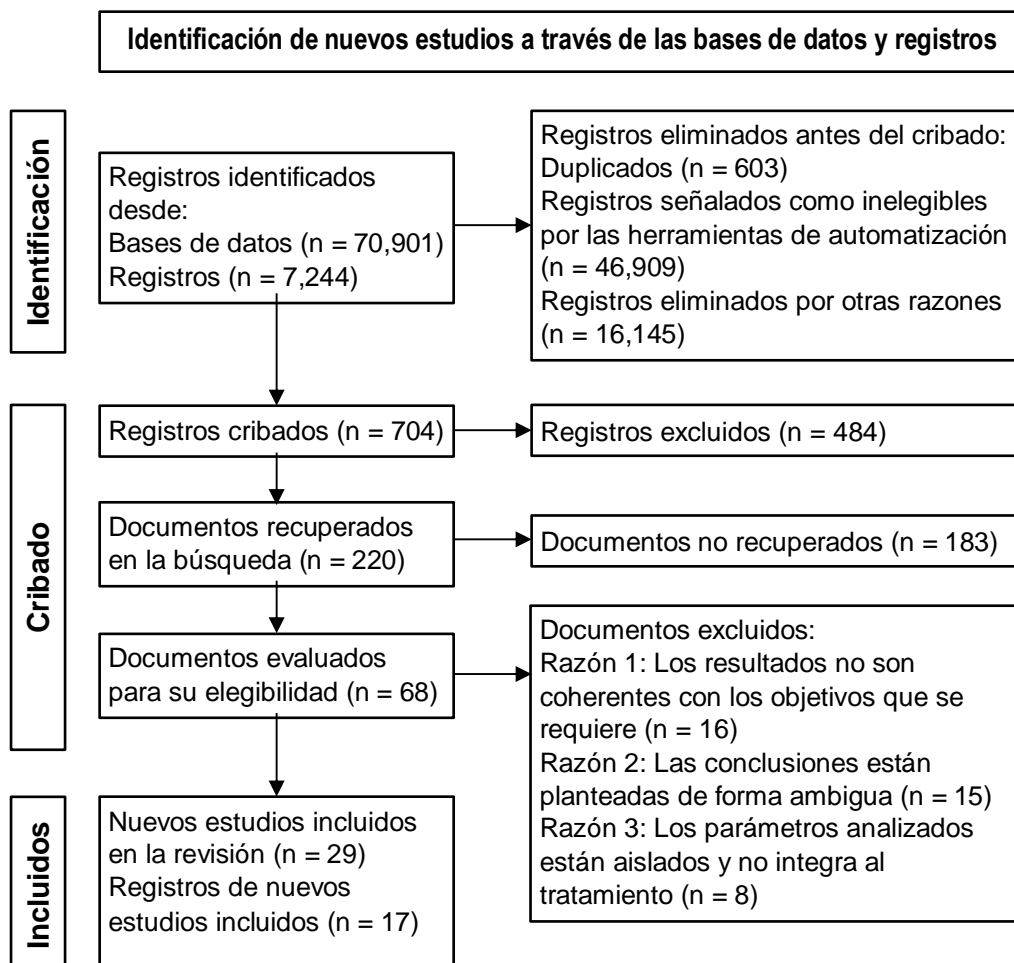


Tabla 1. Características histopatológicas del melanoma en los artículos de estudio.

Nº	1er Autor, año	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población de estudio	Resultados	Conclusión
1	Clemente et al, 2012 ⁽⁴²⁾	España	De cohorte	Analizar las características histopatológicas del melanoma y los factores de riesgo de aparición de metástasis.	404 pacientes.	Subtipo de melanoma: LMM=2; MES=36; MLA=10; MN=40. Nivel de Clark: II=4; III=29; IV=35; V=16. Grosor de Breslow: <1mm=12; 1-2mm=13; 2-4=24; >4=38.	Las características biológicas intrínsecas celulares de los melanomas, tienen una gran agresividad y son capaces de hacer metástasis a otras partes del organismo..
2	Fábián et al 2015 ⁽⁴³⁾	Hungría	De cohorte	Comparar las características patológicas del melanoma y la tasa de supervivencia.	64 pacientes.	Subtipo de melanoma: MES=48; MLA=1; MN=7; otros=8. Nivel de Clark: II=19; III=20; IV=24; V=1. Grosor de Breslow: <1mm=17; 1-2mm=8; 2-4=6; >4=2.	En los grupos analizados no se encontró diferencia significativa en características clínico-patológicas como subtipo histológico y grosor de Breslow, nivel de Clark.
3	Gamsizkan et al 2014 ⁽⁴⁴⁾	Turquía	Serie de casos	Evaluar los parámetros pronósticos de los melanomas en pacientes turcos.	417 pacientes.	Subtipo de melanoma: MES=181; MLA=74; MN=101; MLM=19; otros=42. Nivel de Clark: II=23; III=114; IV=208; V=72. Grosor de Breslow: <1mm=52; 1-2mm=100; 2-4=123; >4=142.	La invasión vascular (Clark) y el grosor del tumor (Breslow) son predictores independientes importantes de la afectación del Melanoma.
4	Mo et al, 2020 ⁽⁴⁵⁾	USA	Serie de casos	Evaluar la supervivencia específica por sexo en pacientes con	505 pacientes	Subtipo de melanoma:	Entre los pacientes con melanoma en estadio III, las

				melanoma en estadio III, según sus características patológicas.		MES=72; MLA=31; MN=215; MLM=1; otro=186. Nivel de Clark: II=1; III=11; IV=193; V=230; otro=70. Grosor de Breslow: <1mm=0; 1-2mm=0; 2-4=0; >4=503; otro=2.	mujeres tuvieron una tasa de supervivencia significativamente más alta que los hombres, según las características patológicas expresadas.
5	Nam et al, 2016 ⁽⁴⁶⁾	Korea	De cohorte	Investigar las diferencias entre el melanoma cutáneo del pie y melanomas de otros sitios, de acuerdo a sus características patológicas.	113 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=10; MLA=62; MN=33; MLM=8. Nivel de Clark: I=16; II=10; III=19; IV=41; V=27. Grosor de Breslow: <1mm=15; 1-2mm=14; 2-4=31; >4=39; otro=14.	El pronóstico del melanoma del pie es similar al del melanoma de otros sitios, sin diferencias significativas en las tasas de supervivencia observadas entre los dos grupos analizados
6	Plym et al, 2014 ⁽⁴⁷⁾	Suecia	Serie de casos	Comparar las características clínicas, el tratamiento y la supervivencia entre pacientes con melanoma, según grupo etario.	5915 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=3729; MLA=85; MN=1269; MLM=264; otro=568. Nivel de Clark: II=1539; III=1877; IV=1749; V=326; otro=424. Grosor de Breslow: <1mm=2935; 1-2mm=1198; 2-4=865; >4=792; otro=125.	Los pacientes adultos jóvenes con melanoma presentan características clínicas favorables y reciben tratamiento quirúrgico con tiempos de espera cortos y de acuerdo con las pautas.
7	Purim et al, 2020 ⁽⁴⁸⁾	Brasil	Serie de casos	Evaluar las características anatomo-patológicas del melanoma en ancianos mayores de 60 años.	139 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=38; MLA=16; MN=41; MLM=4; otro=14. Nivel de Clark:	Las características del melanoma incluyeron diseminación nodular y superficial, presencia en

						I=1; II=24; III=34; IV=16; V=12; otro=0. Grosor de Breslow: <1mm=35; 1-2mm=29; 2-4=25; >4=33; otro=17.	extremidades y cabeza, índice de Breslow alto, metástasis en ganglios linfáticos y/o SNC, e historia de recidiva.
8	Shi et al, 2020 ⁽⁴⁹⁾	China	De cohorte	Investigar las características clínico-patológicas de los pacientes con MM y evaluar el valor de índices hematológicos y bioquímicos específicos para predecir metástasis.	167 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=33; MLA=52; MN=24; MLM=22; otro=34. Nivel de Clark: I=30; II=34; III=41; IV=16; V=17; otro=29. Grosor de Breslow: <1mm=42; 1-2mm=48; 2-4=27; >4=20; otro=18.	Existen diferencias significativas entre las características histopatológicas y clínicas entre los pacientes con MM de China central y los de otras partes del mundo.
9	Barut et al, 2016 ⁽⁵⁰⁾		De cohorte	Investigar la expresión del gen PITX1 y evaluar las características clínico-patológicas y la proliferación de células tumorales, en pacientes con melanoma maligno cutáneo.	70 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=22; MLA=6; MN=22; MLM=1; otro=5. Nivel de Clark: I=1; II=8; III=9; IV=26; V=7; otro=5. Grosor de Breslow: <1mm=10; 1-2mm=13; 2-4=20; >4=13; otro=0.	La expresión de PITX1 puede estar implicada en la progresión tumoral de acuerdo a sus características clínico-patológicas y es un marcador pronóstico del melanoma maligno cutáneo.
10	Cherobin et al, 2018 ⁽⁵¹⁾	Brasil	De cohorte	Evaluar la influencia de características epidemiológicas e histopatológicas en el desarrollo de metástasis en pacientes	514 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=202; MLA=44; MN=74; MLM=38; otro=156. Nivel de Clark: I y II=147; III=149; IV y V=149; otro=69.	Las características epidemiológicas e histopatológicas (hombre, sexo, subtipo histológico nodular, grosor de Breslow <4 y

				diagnosticados de melanoma cutáneo primario.		Grosor de Breslow: <1mm=236; 1-2mm=86; 2-4=70; >4=44; otro=78.	ulceración) son factores pronósticos para el desarrollo de metástasis de melanoma.
11	Osella et al, 2019 ⁽⁵²⁾	Italia	De cohorte	Describir y caracterizar histológicamente el fenómeno de regresión en el melanoma, evaluando su impacto en la supervivencia.	70 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=56; MLA=11; MN=0; MLM=0; otro=3. Nivel de Clark: I=0; II=0; III=18; IV=50; V=2; otro=0. Grosor de Breslow: <1mm=16; 1-2mm=19; 2-4=19; >4=16; otro=0.	El significado pronóstico de las características es importante y una regresión histológica del 10-75% debe considerarse un fenómeno biológica y clínicamente significativo que impacta en la supervivencia.
12	Steglich et al, 2018 ⁽¹¹⁾	Brasil	Serie de casos	Analizar las características epidemiológicas y histopatológicas del melanoma cutáneo primario.	893 pacientes	Subtipo de melanoma: MES=516; MLA=10; MN=168; MLM=91; otro=108. Nivel de Clark: I= 203; II=173; III=232; IV=216; V=40; otro=127. Grosor de Breslow: <1mm=369; 1-2mm=112; 2-4=81; >4=94; otro=203.	Existe alta incidencia de melanoma cutáneo con características epidemiológicas e histopatológicas severas.

MES=Melanoma de extensión superficial; MLA=Melanoma lentigo acral; MN=Melanoma nodular; MLM=Melanoma lentiginoso maligno.

Tabla 2. Tratamiento del melanoma en los artículos de estudio

N°	1er Autor, año	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población de estudio	Resultados	Conclusión
13	Boer et al, 2021 ⁽⁵³⁾	Países Bajos	De cohorte	Identificar características clínico-patológicas, patrones de tratamiento, resultados clínicos y factores pronósticos en pacientes con melanoma vulvar (MV).	198 pacientes	Tipo de tratamiento: Cirugía=165; Quimioterapia=3; Radioterapia=4; Inmunoterapia=2; Terapia paliativa=1; Terapia combinada=17; Otro=6	El melanoma vulvar aún en estadio temprano clínico es una enfermedad agresiva asociada con un resultado clínico deficiente debido a metástasis a distancia.
14	Enewold, et al, 2017 ⁽⁵⁴⁾	USA	De cohorte	Identificar los factores asociados con el tratamiento recibido y la supervivencia de una muestra poblacional de pacientes con melanoma metastásico.	520 pacientes	Tipo de tratamiento: Cirugía=64; Quimioterapia=121; Radioterapia=70; Inmunoterapia=150; Terapia paliativa=0; Terapia combinada=81; Otro=34	Existe la adopción relativamente lenta de nuevas terapias para tratar el melanoma y la aparente falta de beneficios de supervivencia a largo plazo asociados con ipilimumab y vemurafenib / dabrafenib en el entorno comunitario.
15	Le Rhun et al, 2020 ⁽⁵⁵⁾	Francia	De cohorte	Evaluar la respuesta y resultado de la combinación de inmunoterapia y radiocirugía para la metástasis cerebral de melanoma maligno	62 pacientes	Tipo de tratamiento: Cirugía=16; Quimioterapia=7; Radioterapia=6; Inmunoterapia=5; Terapia paliativa=0; Terapia combinada=28; Otro=0	Las tasas de pseudoprogresión fueron similares después de radioterapia solo o en combinación con la inhibición de los puntos de control inmunológico. Los efectos abscopales son raros o no existen.

16	Ullah et al, 2020 ⁽¹³⁾	Pakistán	Serie de casos	Examinar el perfil de los factores clínico-patológicos, los análisis de supervivencia, la tasa de recurrencia, las tasas de metástasis y el manejo de la melanoma maligno cutáneo.	28 pacientes	Tipo de tratamiento: Cirugía=7; Quimioterapia=2; Radioterapia=1; Inmunoterapia=0; Terapia paliativa=0; Terapia combinada=7; Otro=11	Las tasas de recurrencia y metástasis son altas incluso cuando se proporciona un tratamiento adecuado, como consecuencia, la tasa de supervivencia general es muy baja.
17	Weilandt et al, 2020 ⁽⁵⁶⁾	Alemania	De cohorte	Investigar las preferencias de los pacientes alemanes con melanoma con respecto a los atributos de resultado y proceso de los tratamientos modernos de melanoma sistémico.	150 pacientes	Tipo de tratamiento: Cirugía=17; Quimioterapia=1; Radioterapia=3; Inmunoterapia=7; Terapia paliativa=19; Terapia combinada=60; Otro=43.	Las preferencias de los pacientes son las más altas en cuanto a eficacia, seguidas de seguridad; y variaron considerablemente en función de la edad, la educación y el estado civil, así como de la experiencia del tratamiento.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barut et al, 2016	-	?	+	+	+	?	?
Boer et al, 2021	?	+	+	-	+	?	?
Cherobin et al, 2018	+	-	?	+	+	+	+
Clemente et al, 2012	?	+	-	+	-	+	?
Enewold et al, 2017	+	-	-	+	?	?	+
Fabian et al, 2015	+	?	+	-	+	+	-
Gamsizkan et al, 2014	+	?	+	?	-	+	+
Le Rhun et al, 2020	+	?	-	-	+	+	-
Mo et al, 2020	-	?	+	?	?	+	+
Nam et al, 2016	+	+	?	+	-	+	+
Osella et al, 2019	-	+	+	+	+	-	?
Plim et al, 2014	?	+	?	?	+	?	+
Purim et al, 2020	+	-	-	+	+	?	?
Shi et al, 2020	?	?	+	-	?	?	+
Steglich et al, 2018	+	+	+	?	+	?	+
Ullah et al, 2020	-	+	+	+	+	?	+
Weilandt et al, 2020	+	+	+	-	+	-	?

Gráfica 1. Riesgo de sesgo de los 17 artículos analizados con el software Review Manager (RevMan v 5.4), según Cochrane.

Al hacer el análisis de sesgos se observó que hubo un moderado riesgo de sesgo de selección en 10 de los 17 artículos seleccionados para este estudio, lo que equivale al 58,8%). Asimismo, al analizar la calidad metodológica de los artículos con la Escala de evaluación de calidad de Newcastle-Ottawa, se vio que 8 de ellos presentaron una calidad alta (47,1%) y 5 una calidad baja (29,4%). También se evaluó la calidad estructural y de presentación de los 17 artículos con la lista de verificación de STROBE, observándose que 15 de los 17 artículos cumplían con todos los criterios de la declaración de STROBE.

V. DISCUSIÓN

Se realizó la revisión de publicaciones con el objetivo de identificar algunas características histopatológicas y los tipos de terapias en pacientes con melanoma maligno reportados en 17 artículos que se encuentran alojados en PubMed y ScienceDirect. Los estudios que se tomaron en cuenta para la revisión son de 13 países diferentes de América, Asia y Europa, y todos indican la gran importancia y relevancia que tiene este tipo de carcinoma. Los 17 artículos seleccionados tuvieron diseño descriptivo observacional, de los cuales 11 fueron estudios de cohorte y 6 fueron estudios de series de casos.

En respuesta al objetivo 1 se identificó que las características histopatológicas del melanoma maligno son diversas; en este estudio se consideraron el subtipo de melanoma, el nivel de invasión de Clark y el espesor o grosor de la lesión de Breslow. Al revisar los artículos, se observó que el subtipo de melanoma que más predomina en las publicaciones analizadas, es el Melanoma de extensión superficial, en 8 de 12 artículos (66,7%). Este dato encontrado se aproxima a lo mencionado por Lattanzi et al⁽⁶⁷⁾, quienes indican que los dos subtipos histológicos más comunes de melanoma recién diagnosticado son el melanoma de extensión superficial, que comprende aproximadamente el 70% de los casos, y el melanoma nodular, que representa el 20%.

En respuesta al objetivo específico 2, el 50% de los reportes indican que los pacientes acuden a consulta para su diagnóstico cuando el melanoma se encuentra en nivel IV de Clark, esto es, la lesión invade la dermis reticular. La

información observada respecto a esta característica histopatológica, es diferente a lo que indican Ayala et al ⁽⁵⁸⁾ quienes reportan que al 23,1% de los pacientes se les diagnostica melanoma en Nivel IV de Clark. También, difiere del estudio de Lim et al ⁽⁵⁹⁾, los que indican que 44% son diagnosticados con nivel IV de Clark; sin embargo, es el de mayor prevalencia.

Respecto a la característica de grosor de Breslow, se observó que en 5 artículos^(11,43,47,48,51) (41,7%) informan que las lesiones tienen menos de 1 mm y 4 artículos (33,3%) indican lesiones mayores de 4 mm, en los pacientes que acuden a consulta. Hu et al ⁽⁶⁰⁾ observaron que solo 6% de pacientes presentaron lesiones menores a 1 mm y 44,8% tuvieron lesiones mayores de 4 mm. Otro estudio realizado en Brasil, realizado por Shitara et al ⁽⁶¹⁾, encontraron que las características de las lesiones según Breslow fueron de 58,6% menores de 1 mm y 14,8% mayores de 4 mm. Estos estudios difieren considerablemente de los estudios analizados, posiblemente por la asociación que pueden tener con otras características presentes en los pacientes con melanoma.

En cuanto al objetivo específico 3, la terapia utilizada del melanoma, que se menciona en los 5 artículos estudiados, indican que para el tratamiento del melanoma emplearon terapia combinada en 4 de los 5 artículos revisados (80%). La terapia combinada consistió en la utilización de quimioterapia con radioterapia, o quimioterapia con inmunoterapia, o radioterapia con inmunoterapia. En el estudio que realizaron Hubbeling et al ⁽⁶²⁾ observaron que 98% de los pacientes con melanoma maligno recibieron tratamiento combinado de radioterapia más inmunoterapia. Esta misma terapia combinada recibieron 22 de los 48 pacientes (45,8%), incluidos en el estudio realizado por Pike et al ⁽⁶³⁾.

Finalmente, los artículos analizados representan un conjunto de datos cuya información no predice ni determina las características histopatológicas y el tratamiento del melanoma maligno, debido a que para el establecimiento y evolución de esta patología influyen varios factores intrínsecos y extrínsecos; donde se incluyen diversos factores epidemiológicos, genéticos y socio-culturales. ^(64,65,66)

VI. CONCLUSIONES

- En el melanoma maligno se presentan diversas características histopatológicas que permiten identificar la severidad, fase y subtipo de carcinoma, lo que permite el planteamiento de una de las diferentes terapias disponibles (quirúrgicas, no quirúrgicas o combinadas) que existen y se aplican en la actualidad.
- De acuerdo a la clasificación de Breslow y Clark, los estudios indican que, mayormente, los melanomas presentan el menor grado y nivel de severidad al momento del diagnóstico inicial.
- El tratamiento utilizado para el melanoma maligno fue la terapia quirúrgica junto con otra terapia no quirúrgica (radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia), de los cuales la inmunoterapia fue la más utilizada.

VII. RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar un meta análisis de las características histopatológicas y de los tipos de terapias que se utilizan en el melanoma maligno.
- Se sugiere el estudio de aspectos epidemiológicas, epigenéticos, y socio-culturales que influyen y determinan el melanoma maligno, con la finalidad de establecer medidas de prevención.
- Se sugiere el estudio del tratamiento integral de los pacientes con melanoma, incluyendo terapias avanzadas en cirugía, terapias alternativas y terapias inmunoestimulantes (moleculares y psicológicas).

REFERENCIAS

1. Gupta AK, Bharadwaj M, Mehrotra R. Skin Cancer Concerns in People of Color: Risk Factors and Prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2016; 17(12): 5257–5264. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454668/pdf/APJCP-17-5257.pdf>
2. Harries M, Malvey J, Lebbe C, Heron L, Amelio J, Szabo Z, Schadendorf D. Treatment patterns of advanced malignant melanoma (stage III-IV) - A review of current standards in Europe. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016; 60: 179-189. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118416/>
3. Jones OT, Ranmuthu CK, Hall PN, Funston G, Walter FM. Recognising Skin Cancer in Primary Care. *Adv Ther* [Internet]. 2020; 37(1): 603-616. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969010/pdf/12325_2019_Article_1130.pdf
4. Napierała MJ, Czarnecka AM. Mucosal melanoma — clinical presentation and treatment based on a case series. *Oncol Clin Pract* [Internet]. 2019; 15(4): 223-230. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/OCP.2019.0001/48985
5. Laikova KV, Oberemok VV, Krasnodubets AM, Gal'chinsky NV, Useinov RZ, Novikov IA, et al. Advances in the Understanding of Skin Cancer: Ultraviolet Radiation, Mutations, and Antisense Oligonucleotides as Anticancer Drugs. *Molecules* [Internet]. 2019; 24(8): 1516. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514765/pdf/molecules-24-01516.pdf>
6. Barak V, Leibovici V, Peretz T, Kalichman I, Lotem M, Merims S. Assessing Response to New Treatments and Prognosis in Melanoma Patients, by the Biomarker S-100β. *Anticancer Res* [Internet]. 2015; 35(12): 6755-6760. Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/anticancer/35/12/6755.full.pdf>

7. Porto AC, Pinto T, Oliveira ID, Calsavara VF, Duprat JP, Tavoroni JC. Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of clinical, histological and epidemiological characteristics in Brazil. PLoS One [Internet]. 2020; 15(10): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584174/pdf/pone.0240864.pdf>
8. Ocanha JP, Caldeira JC, Alencar ME. Melanoma: clinical, evolutive and histopathological characteristics of a series of 136 cases. An Bras Dermatol [Internet]. 2018; 93(3): 373–376. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001085/pdf/abd-93-03-0373.pdf>
9. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. Australas J Dermatol [Internet]. 2020; 61(2): 125-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880825/>
10. Farahmand AM, Ehsani AH, Mirzaei M, Mohsenian M, Ghanadan A. Patients' Characteristics, Histopathological Findings, and Tumor Stage in Different Types of Malignant Melanoma: A Retrospective Multicenter Study. Acta Med Iran [Internet]. 2017; 55(5): 316-323. Disponible en: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6046>
11. Steglich RB, Munhoz K, Cardoso S, Costa MH, Ferreira T, Franco SC. Epidemiological and histopathological aspects of primary cutaneous melanoma in residents of Joinville, 2003-2014. An Bras Dermatol [Internet]. 2018; 93(1): 45-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5871361/pdf/abd-93-01-0045.pdf>
12. Nam KW, Chan Y, Bae SH, Song KH, Kim HS, Choi YJ. Analysis of the Clinical and Histopathological Patterns of 100 Consecutive Cases of Primary Cutaneous Melanoma and Correlation with Staging. Arch Plast Surg [Internet]. 2015; 42(6): 746-752. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659989/pdf/aps-42-746.pdf>
13. Ullah F, Jamshed M, Shakeel O, Khalid U, Khan R, Dhanani R, Mansoor R, Ullah S, Hussain R. Clinicopathological Characteristics and Short-Term

- Survival Analyses of Cutaneous Malignant Melanoma. Cureus [Internet]. 2020;12(8): 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7500743/pdf/cureus-0012-00000009868.pdf>
14. Sula B, Uçmak F, Kaplan MA, Uraççi Z, Arica M, Isikdogan A. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in Southeast Anatolia in Turkey. Pan Afr Med J [Internet]. 2016; 24(22): 1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992363/pdf/PAMJ-24-22.pdf>
 15. Kaplan V, Morales C, Bobadilla F, Fernández J, Segovia L, Vera V, Sanhueza I. Epidemiologic and Histopathologic Characterization of Cutaneous Metastases in Patients Who Visited 2 Hospitals in Santiago de Chile Between 2005 and 2017. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) [Internet]. 2019; 110(3): 220-226. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/en-pdf-S1578219019300538>
 16. Salgüero I, Palma L, Nájera L, Roustan G. Clinical and Histologic Features of Multiple Primary Melanoma in a Series of 31 Patients. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) [Internet]. 2021; 112(1): 52-58. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/en-pdf-S1578219020303863>
 17. Das P, Deshmukh N, Badore N, Ghulaxe C, Patel P. A Review Article on Melanoma. J. Pharm. Sci. & Res. [Internet]. 2016; 8(2): 112-117. Disponible en: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol8Issue02/jpsr08021610.pdf>
 18. Perera E, Gnaneswaran N, Jennens R, Sinclair R. Malignant Melanoma. Healthcare (Basel) [Internet]. 2014; 2(1): 1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934490/pdf/healthcare-02-00001.pdf>
 19. Jardelino I, Ferreira IJ, Vieira J, de Brito BV, Weege CF, Muniz P, de Castro DQ. Melanoma of the oral mucosa: report of an aggressive case and review of the literatura. J. Oral Diag [Internet]. 2017; 2: 1-6. Disponible en: <https://cdn.publisher.gn1.link/jordi.com.br/pdf/v2n1a41.pdf>

20. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2019; 20(11): 1366-1379. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804807/pdf/kcvt-20-11-1640032.pdf>
21. Alasadi AH, Alsafy BM. Early Detection and Classification of Melanoma Skin Cancer. *I.J. Information Technology and Computer Science* [Internet]. 2015; 12: 67-74. Disponible en: <http://www.mecspress.org/ijitcs/ijitcs-v7-n12/IJITCS-V7-N12-8.pdf>
22. Alasadi AH, Alsafy BM. Diagnosis of Malignant Melanoma of Skin Cancer Types. *International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence* [Internet], 2017; 4(5): 44–49. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/311909965_Diagnosis_of_Malignant_Melanoma_of_Skin_Cancer_Types
23. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018; 18(8): 775-784. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652033/pdf/nihms-1642354.pdf>
24. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018; 25(8): 2105-2110. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-018-6513-7.pdf>
25. Infante MC, González ME, Jaén L, del Valle S. Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales. *MEDISAN* [Internet]. 2019; 23(1): 146-164. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v23n1/1029-3019-san-23-01-146.pdf>
26. Xhemalaj D, Alimehmeti M, Oupadia S, Ikonomi M, Berdica L, Pumo G, Hasa A, Rapaj E. Breslow Thickness and Clark Level Evaluation in Albanian Cutaneous Melanoma. *J Turk Acad Dermatol* [Internet]. 2016; 10(4): 1-5. Disponible en: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_32126/jtad-10-0-En.pdf

27. Silvestri S, Porcellato I, Mechelli L, Menchetti L, Rapastella S, Brachelente C. Tumor Thickness and Modified Clark Level in Canine Cutaneous Melanocytic Tumors. *Vet Pathol* [Internet]. 2019; 56(2): 180-188. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300985818798094>
28. Costa NF, Fernandes NC, Machado MR. Study of the histopathological types of cutaneous melanoma in Palmas-TO from 2001 to 2011. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015; 90(5): 638-645. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631228/pdf/abd-90-05-0638.pdf>
29. Deacon DC, Smith EA, Judson RL. Molecular Biomarkers for Melanoma Screening, Diagnosis and Prognosis: Current State and Future Prospects. *Front. Med* [Internet]. 2021; 8: 1-26. Disponible en: <file:///C:/Users/Administrador/Downloads/fmed-08-642380.pdf>
30. Trinidad CM, Torres CA, Curry JL, Prieto VG, Aung PP. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for cutaneous melanoma and overview of potential pitfalls in histological examination of staging parameters. *J Clin Pathol* [Internet]. 2019; 72(4): 265-270. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275100/>
31. Cañueto J, Román C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2017; 108(9): 818-826. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731017303198>
32. Joyce KM. Surgical Management of Melanoma. En: Ward WH, Farma JM, editores. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/pdf/Bookshelf_NBK481860.pdf
33. Nam S, Kim CW, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK. The clinical features and optimal treatment of anorectal malignant melanoma. *Ann Surg Treat Res* [Internet]. 2014; 87(3): 113-117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170582/pdf/astr-87-113.pdf>

34. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer [Internet]. 2016; 63: 201-217. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367293/>
35. Heo JR, Kim NH, Cho J, Choi KC. Current treatments for advanced melanoma and introduction of a promising novel gene therapy for melanoma (Review). Oncol Rep [Internet]. 2016; 36(4): 1779-1786. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2016.5032?text=fulltext>
36. Leonardi GC, Candido S, Falzone L, Spandidos DA, Libra M. Cutaneous melanoma and the immunotherapy revolution (Review). Int J Oncol [Internet]. 2020; 57(3): 609-618. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384846/pdf/ijo-57-03-0609.pdf>
37. Sood S, Jayachandiran R, Pandey S. Current Advancements and Novel Strategies in the Treatment of Metastatic Melanoma. Integrative Cancer Therapies [Internet]. 2021; 20: 1-20. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534735421990078>
38. Higgins JPT, Green S (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf
39. Cartes R, Moraga J. Pautas de chequeo, parte III: STROBE y ARRIVE. Rev Chil Cir [Internet]. 2016; 68(5): 394-399. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379389316000284>
40. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ontario, Canadá: Instituto de investigación del Hospital de Ottawa; 2011. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
41. Yepes JJ, Urrútia G, Romero M, Alonso S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev

- Esp Cardiol. 2021; 74(9): 790–799. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
42. Clemente A, Serrano S. Factores de riesgo de metástasis en tránsito en pacientes con melanoma cutáneo. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2012; 103(3): 207-213. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731011003206>
43. Fábíán M, Tóth V, Somlai B, Hársing J, Kuroli E, Rencz F, et al. Retrospective Analysis of Clinicopathological Characteristics of Pregnancy Associated Melanoma. Pathol Oncol Res [Internet]. 2015 Sep; 21(4): 1265-71. Disponible en: <https://por.hu/2015/21/4/1265/1265a.pdf>
44. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkesen C, Demiriz M, Dikicioglu E, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2014; 15(23): 10451-10456. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_30140_3d10ca0df5f7091ecea00ba510ab5a4f.pdf
45. Mo R, Chen C, Mi L, Ma Z, Tan Q. Skin melanoma survival is not superior in females in the new stage IIID of the 8th edition of the staging system: an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Ann Transl Med [Internet]. 2020 Nov; 8(21): 1381. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723544/pdf/atm-08-21-1381.pdf>
46. Nam KW, Bae YC, Nam SB, Kim JH, Kim HS, Choi YJ. Characteristics and Treatment of Cutaneous Melanoma of the Foot. Arch Plast Surg [Internet]. 2016 Jan; 43(1): 59-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738130/pdf/aps-43-59.pdf>
47. Plym A, Ullenhag GJ, Breivald M, Lambe M, Berglund A. Clinical characteristics, management and survival in young adults diagnosed with malignant melanoma: A population-based cohort study. Acta Oncol [Internet]. 2014 May; 53(5): 688-696. Disponible en:

- <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0284186X.2013.854928?nedAccess=true>
48. Purim KS, Ceccon JP, Furuta JY, Boletta L, Simões MC, Carvalho L. Characteristics of melanoma in the elderly. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2020 Jun; 47(2020): e20202441. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/4MyTzY3M7fKmMtqhKp38tbT/?format=pdf&lang=en>
49. Shi K, Zhu X, Liu Z, Sun N, Gu L, Wei Y, et al. Clinical characteristics of malignant melanoma in central China and predictors of metastasis. *Oncol Lett* [Internet]. 2020 Feb; 19(2): 1452-1464. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6960383/pdf/ol-19-02-1452.pdf>
50. Barut F, Udul P, Kokturk F, Kandemir NO, Keser SH, Ozdamar SO. Clinicopathological features and pituitary homeobox 1 gene expression in the progression and prognosis of cutaneous malignant melanoma. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2016 Oct; 32(10): 494-500. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/j.kjms.2016.08.001>
51. Cherobin AC, Alves AJ, Colosimo EA, Andrade EM, Vasques F. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* [Internet]. Jan-Feb 2018; 93(1): 19-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5871357/pdf/abd-93-01-0019.pdf>
52. Osella S, Conti L, Annaratone L, Senetta R, Bertero L, Licciardello M, et al. Phenotypic characterisation of immune cells associated with histological regression in cutaneous melanoma. *Pathology* [Internet]. 2019 Aug; 51(5): 487-493. Disponible en: <https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/action/showPdf?pii=S0031-3025%2819%2930013-3>
53. Boer FL, ten Eikelder MLG, van Geloven N, Kapiteijn EH, Gaarenstroom KN, Hughes G, et al. Evaluation of treatment, prognostic factors, and survival in 198 vulvamelanoma patients: Implications for clinical practice. *Gynecologic Oncology* [Internet]. April 2021; 161(1): 202–210. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825821000780>

54. Enewold L, Sharon E, Harlan LC. Metastatic Melanoma: Treatment and Survival in the US after the Introduction of Ipilimumab and Vemurafenib. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2017; 40(4): 174-183. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383086/pdf/nihms855104.pdf>
55. Le Rhun E, Wolpert F, Fialek M, Devos P, Andratschke N, Reyns N, et al. Response assessment and outcome of combining immunotherapy and radiosurgery for brain metastasis from malignant melanoma. *ESMO Open* [Internet]. 2020 Aug; 5(4): e000763. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401999/pdf/esmoopen-2020-000763.pdf>
56. Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, et al. Patient Preferences in Adjuvant and Palliative Treatment of Advanced Melanoma: A Discrete Choice Experiment. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020 Mar; 100(6): adv00083. Disponible en: https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/100/6/5683.pdf
57. Latanzzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019 Feb; 111(2): 180-188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962783/pdf/djy086.pdf>
58. Ayala-Reina Z, González-Deben M, Villafuerte-Reinante J, Corrales-Hernández Y, Pérez-Rumbaut G, Nualla-Bolufé D. Caracterización histopatológica del melanoma maligno cutáneo. Provincia de Cienfuegos. 2009-2011. *Medisur* [Internet]. 2018; 16(4): 552-560. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3893/2636>
59. Lim A, Shayan R, Varigos G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2018 Aug; 59(3): 182-187. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.12648>
60. Hu H, Li Z, Zhou Y, Zhang Y, Zhao L, Zhao W, Huang Y, Song X. GLT8D1 overexpression as a novel prognostic biomarker in human cutaneous

- melanoma. *Melanoma Res* [Internet]. 2019 Dec; 29(6): 612-620. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305325/>
61. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MMS, Michalany N, Bagatin E. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2014 Oct; 142(4): 485-491. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcp/article/142/4/485/1766613>
62. Hubbeling HG, Schapira EF, Horick NK, Goodwin KEH, Lin JJ, Oh KS, et al. Safety of Combined PD-1 Pathway Inhibition and Intracranial Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018 Apr; 13(4): 550-558. Disponible en: <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2818%2930039-X>
63. Pike LRG, Bang A, Ott P, Balboni T, Taylor A, Catalano P, et al. Radiation and PD-1 inhibition: Favorable outcomes after brain-directed radiation. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 Jul; 124(1): 98-103. Disponible en: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(17\)30406-1/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(17)30406-1/fulltext)
64. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020 Feb; 100(1): 1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610919301239?via%3Dihub>
65. Nosrati A, Yu WY, McGuire J, Griffin A, de Souza JR, Singh R, et al. Outcomes and Risk Factors in Patients with Multiple Primary Melanomas. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2019 Jan; 139(1): 195-201. Disponible en: <https://www.jidonline.org/action/showPdf?pii=S0022-202X%2818%2932359-5>
66. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* [Internet]. Nov-Dec 2014; 28(6): 1005-1011. Disponible en: <https://iv.iijournals.org/content/invivo/28/6/1005.full.pdf>
67. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther* [Internet]. 2018; 7: 35–49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995433/pdf/itt-7-035.pdf>

ANEXOS

Anexo 1

Tabla de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Melanoma maligno	Los melanomas son tumores malignos derivados de los melanocitos que afectan principalmente la piel, y ocasionalmente otros órganos. El melanoma es uno de los más agresivos tipos de cáncer de piel con altas tasas de metástasis y mortalidad. (67)	Se tomaron en cuenta 3 aspectos del melanoma maligno: 1) Histopatología	<ul style="list-style-type: none"> - MM de extensión superficial. - MM nodular - MM lentigo - MM lentiginoso acral. <p><u>Nivel de Clark</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel I (epidérmica) - Nivel II (dermis papilar) - Nivel III (unión papilar-reticular) - Nivel IV (dermis reticular) - Nivel V (subcutáneo) <p><u>Profundidad de Breslow</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etapa I (< 1 mm) - Etapa II (1 – 2 mm) 	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>

		2) Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">- Etapa III (2,1 – 4 mm)- Etapa IV (> 4 mm) - Cirugía- Inmunoterapia- Quimioterapia- Radioterapia- Terapia combinada- Terapia paliativa	
--	--	----------------	---	--

Anexo 2

Herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo

Dominio	Descripción	Sesgo de selección.
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/items particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/item.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

Anexo 3

Lista de chequeo STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)

Título y resumen

1.a Título: indique el diseño del estudio con un término de uso frecuente; puede ser en el título o resumen. Recuerde que esta pauta va enfocada a los diseños de corte transversal, casos y controles, y cohortes.

1.b Resumen: Entregue una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.

Introducción

2. Contexto/fundamentos: explique las razones y el fundamento científico de la investigación que trata el artículo. Debe quedar claro por qué es importante lo que se investigó.

3. Objetivos: indique los objetivos específicos (aunque generalmente solo se reporta el objetivo general), incluida cualquier hipótesis que guíe la realización de la investigación.

Métodos

4. Diseño del estudio: presente los elementos clave del diseño del estudio. Recuerde que esta pauta va enfocada a los diseños de corte transversal, casos y controles, y cohortes, por lo que debería entregar las características y justificación del diseño que ha utilizado.

5. Contexto: describa el marco o condiciones en que se realizó el estudio, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recolección de datos.

6. Participantes: se debe describir la forma en que se seleccionaron de acuerdo al tipo de diseño de investigación. En los estudios transversales, proporcione los criterios de selección y las fuentes y métodos de selección de los participantes. En estudios de cohortes, proporcione los criterios de selección, las fuentes y el método de selección, así como los métodos de seguimiento. En los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. En estudios de casos y controles, proporcione los criterios de selección, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos, y en el de selección de los controles, proporcione las razones para la elección de casos y controles. En los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.

7. Variables: defina claramente todas las variables de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos para cada una de ellas.

8. Fuentes de datos/medidas: para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de medición utilizados. Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medición.

- 9. Sesgos:** especifique todas las medidas adoptadas para manejar los potenciales de sesgo.
- 10. Tamaño de la muestra:** explique cómo se determinó el tamaño de la muestra. Esto es muy relevante para la validez de los resultados, siendo importante considerar el nivel de confianza y la potencia estadística utilizada.
- 11. Variables cuantitativas:** explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. En caso de haber agrupado variables, se debe especificar la razón de ello.
- 12. Métodos estadísticos:** se deben especificar: a) todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión; b) todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones, y c) el tratamiento de los datos ausentes (missing data), en caso que existan en el estudio. En los estudios de cohortes explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento, si es que existieron. En los estudios de casos y controles explique cómo se aparearon casos y controles, si fue un estudio pareado. En los estudios transversales especifique cómo se tuvo en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo, si es que se utilizó. Finalmente, es importante describir los análisis de sensibilidad utilizados en los puntos anteriores.

Resultados

- 13. Participantes:** describa el número de participantes en cada fase del estudio; el grupo objetivos, quiénes cumplían los criterios de selección y los que finalmente fueron seleccionados, seguidos y analizados, así como las pérdidas en cada etapa, especialmente en el seguimiento. Una buena forma de resumir esta información es con un diagrama de flujo.
- 14. Datos descriptivos:** caracterice a los participantes en el estudio, informando sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. Indique el número de participantes con datos ausentes (perdidos/incompletos) en cada variable de interés. Entregue información del período de seguimiento (promedio y total).
- 15. Datos de las variables:** en estudios de cohortes describa el número de eventos positivos; en estudios de casos y controles describa el número de participantes en cada categoría de exposición; en estudios transversales describa el número de eventos resultado. En caso contrario, se deben entregar medidas resumen de la variable resultado.
- 16. Resultados principales:** proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (por ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. Si fuera pertinente, junto a las estimaciones del riesgo relativo, agregue estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
- 17. Otros análisis:** describa otros análisis efectuados, tales como subgrupos, interacciones o sensibilidad.

Discusión

- 18. Resultados clave:** resuma los resultados principales del estudio, siempre en función de los

objetivos planteados en el punto 3.

19. Limitaciones: discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión en la obtención de los resultados. Discuta sobre la dirección y magnitud de los posibles sesgos, así como el efecto que tendrían en los resultados obtenidos.

20. Interpretación: proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.

21. Generalización: discuta sobre la validez externa de los resultados, esto es, la posibilidad de generalizarlos a otras condiciones.

Otra información

22. Financiamiento: especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

Anexo 4

Escala de evaluación de calidad de Newcastle – Ottawa

Nota: Un estudio puede recibir un máximo de una estrella por cada elemento numerado dentro de las categorías de Selección y Resultado. Se puede otorgar un máximo de dos estrellas por comparabilidad

Selección

1) Representatividad de la cohorte expuesta

- a) verdaderamente representativo del _____ promedio (describir) en la comunidad ☐
- b) algo representativo del _____ promedio en la comunidad ☐
- c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios
- d) ninguna descripción de la derivación de la cohorte

2) Selección de la cohorte no expuesta

- a) extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta ☐
- b) extraído de una fuente diferente
- c) ninguna descripción de la derivación de la cohorte no expuesta

3) Comprobación de la exposición

- a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos) ☐
- b) entrevista estructurada ☐
- c) autoinforme escrito
- d) sin descripción

4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.

- a) sí ☐
- b) no

Comparabilidad

1) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis

- a) estudie los controles para _____ (seleccione el factor más importante) ☐
- b) estudiar controles para cualquier factor adicional ☐ (Este criterio podría modificarse para indicar control por un segundo factor importante.)

Resultado

1) Evaluación del resultado

- a) evaluación ciega independiente ☐
- b) registro de enlace ☐
- c) autoinforme
- d) sin descripción

2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?

- a) sí (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés)
- b) no

3) Adecuación del seguimiento de cohortes

- a) seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados
- b) es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo - un pequeño número perdido -> ____% (seleccione una % adecuado) seguimiento o descripción proporcionada de los perdidos)
- c) tasa de seguimiento < ____% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos
- d) sin declaración