



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina



División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional “La Raza”
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “**Dr. Antonio Fraga Mouret**”

“Sensibilidad y Especificidad de la Razón Neutrófilo/Linfocito para la predicción de la mortalidad de los pacientes con Melanoma Maligno no metastásico”

TESIS

Para obtener el título de especialidad en

DERMATOLOGÍA

Presenta

Dra. Claudia Natali Cano Pallares.

Asesor de Tesis

Dra. Rosa María Guevara Castillo

Dra. Nancy Pulido Díaz.

Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Nancy Pulido Díaz

Profesora Titular del Curso Universitario en Dermatología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Rosa María Guevara Castillo

Médico adscrito al Servicio de Dermatología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Claudia Natali Cano Pallares

Residente de Tercer año de Dermatología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

ÍNDICE:

	Pág.
Resumen	4
Antecedentes	6
Material y métodos	11
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	16
Referencias bibliográficas	17
Anexos	20

ABSTRACT

METHODS: Observational, retrospective study of diagnostic tests in patients with non-metastatic malignant melanoma of the Dermatology Service of the La Raza National Medical Center. Patients older than 18 years, both sexes, with any type of non-metastatic malignant melanoma at the time of diagnosis, from April 2012 to 2022, with a complete clinical file, with melanoma-associated mortality, were included. The total neutrophils/total lymphocytes ratio was performed with the blood count data from the date of the histopathological diagnosis. ROC curve and Area under the curve were performed to determine the cut-off point, with which the Sensitivity and Specificity of the Index was determined to predict the mortality of these patients. A $p < 0.05$ was taken as significant. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the La Raza National Medical Center.

RESULTS: 30 deceased patients and 60 survivors of malignant melanoma were included. An AUC of 0.901 (95% CI: 0.828-0.973; $p=0.000$) was obtained, with a cut-off point of 2.04. The sensitivity and specificity were 90.2% and 46.6%, respectively.

CONCLUSION: The Neutrophil/Lymphocyte ratio at histopathological diagnosis greater than 2 predicts the mortality of patients with non-metastatic melanoma with high Sensitivity but low Specificity.

KEY WORDS: Melanoma, Index, Neutrophil, Lymphocyte, Mortality..

RESUMEN

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio Observacional, retrospectivo, de pruebas diagnósticas en pacientes con Melanoma Maligno no Metastásico del Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, con cualquier tipo de melanoma maligno no metastásico al momento del diagnóstico, desde abril de 2012 hasta 2022, con expediente clínico completo, con mortalidad asociada a melanoma. Se realizó el índice neutrófilos totales/linfocitos totales con los datos de la Biometría hemática de la fecha del diagnóstico histopatológico. Se realizó curva de ROC y Área bajo curva para determinar el punto de corte, con el cual se determinó la Sensibilidad y Especificidad del Índice para predecir la mortalidad de estos pacientes. Se tomó como significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se incluyeron 30 pacientes finados y 60 pacientes supervivientes a Melanoma maligno. Se obtuvo un AUC 0.901 (IC95%: 0.828-0.973; $p=0.000$), con un punto de corte de 2.04. La sensibilidad y especificidad fueron de 90.2% y 46.6%, respectivamente.

CONCLUSIONES: El índice Neutrófilo/Linfocito al diagnóstico histopatológico mayor a 2 predice la mortalidad de los pacientes con Melanoma no metastásico con alta Sensibilidad pero baja Especificidad.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, Índice, Neutrófilo, Linfocito, Mortalidad.

ANTECEDENTES

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. En la actualidad, en la población occidental, 1 de cada 50 individuos tiene riesgo de desarrollar melanoma, el cual presenta una tasa de mortalidad anual del 11% (1). A nivel mundial, tiene una tasa de incidencia de 1.7% y una mortalidad de 0.7% (2).

La mayoría de los casos de melanoma se presentan en los adultos mayores, pero este representa el tercer cáncer más frecuente entre los 15-39 años (1,3).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno se encuentran: factores genéticos (5-10% ocurren en pacientes con historia familiar de melanoma) 60% por la mutación del gen BRAF, ambientales, la exposición a luz ultravioleta (60-70% de los melanomas se asocian a este factor) tanto UVA como UVB; se conoce que la mayoría de los melanomas se deben al daño indirecto al DNA de los rayos UVA. La eumelanina puede convertir el 99.9% de la radiación UV absorbida en calor, lo cual es un factor protector para el desarrollo de melanoma, no así en los pacientes con predominio de feomelanina. La exposición aguda intermitente e intensa a los rayos UV en pacientes con piel blanca, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de melanoma, sobre todo, la exposición a edades tempranas, como en el caso de las quemaduras intensas durante la niñez, de tal manera que las personas con el antecedente de 2-5 quemaduras solares severas en la infancia, tienen 2.4 veces mayor riesgo de esta neoplasia. El uso de camas de bronceado también ha demostrado un aumento en el desarrollo de casos de melanoma en aquellos que las usaron antes de los 25 años, aumentando el riesgo en 6 veces más, sobretodo en mujeres jóvenes. Los fototipos de piel más claros tienen también mayor riesgo de melanoma, ya que la incapacidad de bronceado aumenta el riesgo en 1.4-4.5 veces. 20% de los pacientes con xeroderma pigmentoso tienen riesgo de desarrollar melanoma. Los hombres tienen 1.5 veces más riesgo de padecer esta neoplasia que las mujeres; en mayores de 75 años, el riesgo aumenta tres veces más en hombres que en mujeres y presentan un peor pronóstico. La presencia de nevo melanocítico adquirido, 25% de los melanomas provienen de un nevo previo; a mayor número

de nevos atípicos, mayor es el riesgo (más de 100 nevos sin atipia o más de 50 nevos y algunos con atipia); así como la presencia de un nevo congénito mayor de 20 cm, con un riesgo de desarrollo de melanoma de 4-40%. Los pacientes con historia personal previa de melanoma presentan 3-8% riesgo de desarrollar otro. Estados de inmunosupresión como el VIH, tratamiento inmunosupresor prolongado, trasplante renal son otros factores para el desarrollo de melanoma (1-4).

Con respecto a la fisiopatología, la exposición a los rayos UV están implicados en mutaciones puntuales del ADN, creando una transición de citosina a timina y de guanina (por los rayos UVB) y de guanina a timina (por los rayos UVA). Los rayos UVA crean especies reactivas de oxígeno y radicales libres al interactuar con la melanina, lo cual genera mutaciones y aberraciones genéticas (2,5).

También se ve implicado un modelo genético secuencial que resulta en la activación de la transducción de señales de oncogenes; el que se activa con mayor frecuencia es el BRAF ^{v600}, pero se requieren mutaciones adicionales como la observada en el promotor de transcriptasa reversa telomerasa (TERT). Además, para generar invasión tumoral, se requiere de una tercera mutación en los genes que controlan el ciclo celular (CDKN2A) o el remodelado de la cromatina (ARID1A, ARID1B, ARID2). Finalmente, para que suceda metástasis, se requiere de mutaciones en PTEN y el p53 (2,5).

La mayoría de los pacientes presentan estadios localizados de la enfermedad, los cuales son potencialmente curables. Sin, embargo, los pacientes con melanoma avanzado tienen pobre pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 10% (6).

El diagnóstico de melanoma se realiza por histopatología (estándar de oro), junto con inmunohistoquímica; la decisión subsecuente del tratamiento se basa en la clasificación histopatológica y el cálculo del riesgo de acuerdo con estadio por medio del tamaño del tumor, involucro ganglionar y metástasis (TNM). El criterio más importante para la evaluación del pronóstico y el tratamiento es el grosor de breslow. La ulceración es otro marcador independiente asociado a pobre

pronóstico. Se distinguen los siguientes tipos histológicos de melanoma: Extensión superficial, nodular, acral lentiginoso y lentigo maligno (2).

El melanoma presenta dos grandes estadios de progresión. El primer estadio se puede reconocer en las lesiones tempranas como parches o placas hiperpigmentadas, las cuales se expanden más o menos a lo largo del radio de un círculo imperfecto en el eje horizontal dentro de la piel, lo que se denomina fase de crecimiento radial. En el segundo estadio, el tumor crece hasta invadir la dermis, elevar la epidermis, hasta formar un nódulo, cuya dirección de crecimiento incluye el eje vertical (arriba y por debajo del nivel de la piel), lo que se denomina fase de crecimiento vertical. Los melanomas en fase de crecimiento radial tienen un buen pronóstico, al contrario de los de crecimiento vertical, los cuales tienen menores tasas de supervivencia, mayor riesgo de metástasis, atribuyéndose lo anterior al aumento del grosor tumoral, presencia de ulceración, microsateletosis, número de mitosis, invasión linfovascular. En base a lo anterior se han reconocido los siguientes tipos de melanoma (7):

Melanoma nodular: tumor en fase de crecimiento vertical, con reconocimiento temprano, con gran capacidad de metástasis desde el diagnóstico primario. Es un subtipo de melanoma que tiene exclusivamente una fase de crecimiento vertical. El pequeño aumento microscópico permite observar un tumor elevado, en forma de cúpula o polipoide. La epidermis suprayacente es delgada y puede erosionarse o ulcerarse. Las células de melanoma pueden estar presentes en la epidermis suprayacente, pero no a lo largo de los márgenes del componente dérmico del borde de la lesión. El componente dérmico está representado por un nódulo cohesivo o pequeños nidos de células tumorales con un patrón de crecimiento expansivo. Las células a menudo son epitelioides, pero otros tipos de células, incluidas las células fusiformes, las células epitelioides pequeñas similares a las células del nevus y las células gigantes mononucleares o multinucleadas, pueden dominar o mezclarse con otros tipos de células.(7).

Melanoma de extensión superficial: Presenta escasas células neoplásicas a través de la epidermis, con un patrón que semeja la enfermedad de Paget de la mama, con característico crecimiento tumoral horizontal. Es la forma más común de

melanoma en los países occidentales. Se presenta como parches pigmentados y pueden confluir formando placas. En la histopatología, además del crecimiento horizontal, se puede presentar con crecimiento vertical. En la fase horizontal, hay un predominio de proliferación intraepidérmica de melanocitos epiteloides alargados, a lo largo de toda la unión dermoepidérmica, con alta propensión a formar canastas. Hay mucha hiperpigmentación y la lesión esta bien circunscrita. En la dermis hay fibroplasia difusa con áreas de lesiones celulares perdidas consistentes con regresión tumoral, con cierto grado de elastosis (7).

Melanoma lentigo maligno: Presenta un patrón lentiginoso de crecimiento dentro de la epidermis, el cual asemeja al presentado en el lentigo solar. Se caracteriza por la proliferación de melanocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Se ve con mayor frecuencia en las personas con tasas altas de exposición solar, Clínicamente presenta bordes poco definidos, inclusive, por medio de histopatología, la lesión puede estar extendida más allá de lo reflejado clínicamente. Tiene alta propensión a la recurrencia local. Puede acompañar de crecimiento vertical. Presenta menos pigmento que los melanomas de extensión superficial, pueden ser casi amelánicos. En la histopatología, presenta un patrón pagetoide cerca de su centro, el cual se sobrepone con el patrón del melanoma de extensión superficial. Presenta elastosis de moderada a grave. Tiene menor formación de canastas de melanocitos con gran tendencia de proliferación lentiginosa basal de células solitarias a lo largo de la unión dermoepidérmica. Las crestas de la red tienden a borrarse en lugar de alargarse, la epidermis se adelgaza y la proliferación es focalmente continua más que intermitente. Puede presentar zonas de regresión dérmica con ausencia de lesión celular en la dermis y epidermis (7).

Melanoma Acral: Se presenta en regiones acrales (dedos de manos y pies, palmas, plantas, lecho ungueal). Se presenta con crecimiento radial, comienza como parches que luego se agrandan formando placas con posterior crecimiento vertical hacia dermis que causa engrosamiento epidérmico. Posteriormente, se presenta con ulceración de las lesiones, con protrusión de un nódulo a través del estrato córneo ulcerado formando una protuberancia. En la histología presenta un

patrón de proliferación lentiginosa, pobremente circunscrito, en la periferia del tumor presenta células tumorales aisladas más que canastas de células atípicas. Cuando muestra crecimiento vertical, presenta células fusiformes, con o sin crecimiento desmoplásico. Tiene asociación con neurotropismo (7).

La respuesta inflamatoria se considera que juega un rol importante en el inicio de los tumores y su desarrollo. En años recientes, los parámetros hematológicos de la respuesta inflamatoria sistémica han mostrado su poder pronóstico en varios tipos de cáncer. Entre estos se incluyen la proteína C reactiva (PCR), el radio plaqueta/linfocito y la razón neutrófilo/linfocito (RNL). El RNL representa el número circulante de neutrófilos dividido por la cuenta total de linfocitos, este refleja el balance entre la inflamación promovida por el tumor y la actividad antitumoral. Los neutrófilos son considerados el primer recurso del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual promueve la angiogénesis del tumor; además, pueden contribuir al desarrollo de la metástasis tumoral al promover la siembra de las células tumorales en el cuerpo. Por el contrario, los linfocitos inducen la muerte celular citotóxica y exhiben actividad antitumoral; además suprimen la progresión y proliferación de las células tumorales, actuando como una barrera tumoral (6,8). Esta razón es fácil de realizar, barato y disponible rápidamente (7,9). Muchos estudios han investigado el valor pronóstico de este en melanoma, pero los resultados han sido inconsistentes, debido a la diferencia entre los pacientes, regiones y métodos de tratamiento diferentes (4,7).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio Observacional, retrospectivo, de pruebas diagnósticas, en pacientes con melanoma de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional La Raza, atendidos de 2012 a 2022. Se realizaron dos grupos de pacientes: El primer Grupo falleció a causa de Melanoma no metastásico al momento del diagnóstico, 30 pacientes y el segundo grupo sobrevivió al Melanoma no Metastásico (60 pacientes), durante el periodo de estudio. En ambos grupos se incluyeron mayores de 18 años, ambos sexos, con biometría hemática completa al momento de la confirmación histopatológica de Melanoma Maligno. El índice se realizó con la división del número total de Neutrófilos entre el número total de linfocitos. Se identificó en los expedientes el tiempo de sobrevida, variables sociodemográficas y características clínico-histopatológicas del Melanoma.

Para el análisis estadístico, se empleó estadística descriptiva: media con desviación estándar, mediana con rangos intercuantiles, de acuerdo con las curvas de normalidad de cada variable cuantitativa determinadas por las pruebas de Kolmogorov-Smirnoff o Shapiro-Wilks, según el caso y frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas. Se determinó el punto de corte de la razón de neutrófilo/linfocito por medio de la curva ROC y el área bajo la curva. Se determinó la Sensibilidad, Especificidad, coeficiente de verosimilitud positivo y negativo y la determinación de los valores predictivos positivos y negativos. Posteriormente; se realizó regresión de Cox y curvas de supervivencia para determinar el HR de la variable razón Neutrófilo/linfocito.

RESULTADOS

Se incluyeron 90 pacientes, con una mediana de edad de 65 años. La mayoría fueron mujeres 54 (60%). El sitio más afectado fueron las extremidades inferiores 43 (47.8%). La mayoría fueron de novo 58 (64.4%). El tipo de melanoma más frecuente fue el Acral 38 (42.2%) (Tabla 1).

30 pacientes fallecieron por melanoma no metastásico al diagnóstico histopatológico y 60 sobrevivieron.

Se determinó un punto de corte del índice neutrófilo/linfocito de 2.04 (Gráfica 1), con una sensibilidad de 90.2%, especificidad de 46.6%, Valor predictivo positivo de 46%, Valor predictivo negativo de 90%, LR+ 1.69 (IC95%: 1.3-2.2) y LR- 0.21 (IC95%:0.07-0.64), con una probabilidad post-prueba positiva de 46% y negativa de 10%.

Se realizó un análisis multivariado con la prueba de proporciones de Regresión de Cox, en el cual se incluyeron las variables Topografía, Breslow, Ulceración, Mitosis, Invasión vascular y neural, Edad, Sexo y una razón N/L >2, para determinar los factores de riesgo para mortalidad de los pacientes con melanoma no metastásico, en el cual solo la Razón N/L >2 y el Breslow fueron significativos (Tabla 2, Gráfica 3). Con una tasa de supervivencia a los 5 años de 31%

DISCUSIÓN

En nuestro estudio determinamos un punto de corte de 2 en la razón Neutrófilo/Linfocito con alta sensibilidad pero baja Especificidad para predecir la mortalidad de los pacientes con Melanoma maligno no metastásico.

En un meta-análisis realizado por Dins y cols, en el cual se incluyeron 12 estudios realizados entre 2014 a 2018 para determinar el valor pronóstico de la razón Neutrófilo/Linfocito en pacientes con melanoma. Se observó que la razón neutrófilo/linfocito se asoció a pobre pronóstico de la tasa total de supervivencia para pacientes de países occidentales con melanoma con un HR: 2.34, IC95%: 1.59-3.44, $p < 0.001$. Con respecto a la relación con la pobre supervivencia libre de progresión se encontró un resultado significativo estadísticamente en países occidentales con melanoma con un HR de 2.13 (IC95%: 1.67-2.71, $p < 0.001$) y en países asiáticos se encontró un HR de 2.35 (IC 95%: 1.59-3.49, $p < 0.001$). Los autores concluyeron que una razón neutrófilo/linfocito elevado es predictivo para el pobre resultado de la tasa total de supervivencia y de la supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma. El punto de corte más empleado en los estudios para determinar un índice elevado de neutrófilo/linfocito fue de 5. Esta razón es un eficiente marcador pronóstico para melanoma (6). En nuestro estudio, el punto de corte fue más bajo, pero con alta sensibilidad para predecir la mortalidad; además, encontramos 4 veces más probabilidad de mortalidad en comparación con este meta-análisis.

Zhan H y cols realizaron un meta-análisis de 12 estudios realizados entre 2016-2018 para determinar el valor pronóstico de la razón neutrófilo/linfocito en los pacientes con melanoma pretratamiento. Encontraron que una razón neutrófilo/linfocito elevado se asoció con una pobre tasa total de supervivencia (HR:1.56, IC95%: 1.28-1.9, $P < 0.001$). En los resultados de los pacientes con melanoma del norte de américa, se encontró una disminución de la tasa de supervivencia con una NLR elevado, con un HR de 1.27, IC95%1.1-1.47; $P=0.001$ y en países de Europa se encontró un HR de 1.56, con un IC del 95% de 1.28-1.9,

$p=0.001$. En un análisis por subgrupos, el efecto negativo en la supervivencia con un valor elevado de NLR se encontró en pacientes sin y con metástasis por melanoma (HR:1.56; IC95%:1.28-1.9, $P=0.01$ y HR:1.58; IC95%:1.23-2.01, $p<0.001$, respectivamente). En punto de corte del NLR más empelado fue 3. Finalmente, los autores reportan que un NLR elevado se asocia a una peor tasa de supervivencia libre enfermedad/libre de progresión (HR:1.86; IC95% 1.24-2.8; $p=0.003$). Los autores concluyen que un NLR elevado pretratamiento puede ser un factor pronóstico independiente significativo en los pacientes con melanoma (10). En la población mexicana de nuestro estudio, el punto de corte fue menor en comparación con la población estadounidense, encontrando la misma conclusión con respecto al uso de la razón N/L como factor pronóstico de mortalidad.

Davis y cols. Realizaron un estudio retrospectivo en pacientes con melanoma de alto riesgo sometidos a tratamiento quirúrgico con intención de curar, para determinar el impacto de la NLR y el pronóstico de estos pacientes. Se incluyeron los datos de 1,431 pacientes con melanoma no metastásico de alto riesgo, los cuales presentaron una mediana de seguimiento de 4 años, se determinó un NLR elevado cuando el índice fue mayor o igual de 3 encontrándose en 583 pacientes, el cual fue sometido junto con la edad mayor de 60 años, sexo masculino, ulceración, invasión linfovascular y ganglio centinela positivo al análisis de regresión logística, encontrando que la NLR era un factor de asociación independiente para la mortalidad de los pacientes con melanoma (HR 1.39; IC95%:1-15-1.68, $p=0.001$) (8). En nuestro estudio, las características de la mayoría de la población fueron melanomas de riesgo intermedio o bajo; sin embargo, también encontramos que la razón N/L en esta población también es un factor independiente para la mortalidad en el melanoma no metastásico de la población mexicana.

Lino-Silva y cols, realizaron un estudio retrospectivo para determinar la tasa de supervivencia total de los pacientes con melanoma no metastásico y su asociación con NLR. Se estudiaron 742 melanomas a los que se les determinó NLR con un punto de corte mayor o igual a 2 considerado como elevado. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años (15-49), la mediana del índice de breslow fue de 3

mm (1-7), el puntaje de NLR mayor o igual a 2 se asoció con el desarrollo de metástasis y la recurrencia del tumor, la tasa de supervivencia total a los 5 años fue menor en los pacientes que presentaron un NLR ≥ 2 (63% vs 53%) (11). Encontramos el mismo punto de corte que el grupo de Lino-Silva, encontrando también una menor tasa de supervivencia a los 5 años de 31%.

Gandini y cols. Investigaron, de manera retrospectiva, si las células de sangre periférica y la razón neutrófilo/linfocito y linfocito/monocito (conocidos como marcadores de autoinflamación) se asocian con progresión de la enfermedad y supervivencia en pacientes con melanoma en cualquier estadio de la enfermedad. Se estudiaron 1,182 pacientes con melanoma en el periodo de 2,000-2,010, de los cuales 584 con melanoma cutáneo o de origen desconocido y sus biometrías hemáticas fueron incluidos. Encontraron que los pacientes con metástasis a distancia presentaron niveles de leucocitos, neutrófilos y monocitos más altos y niveles de linfocitos más bajos, comparados con los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (I-III). El conteo de células de sangre periférica no se asoció con la supervivencia de los pacientes con metástasis local o regional. El NLR ($p < 0.0001$) y la razón monocito/linfocito ($p = 0.005$) fueron asociados significativamente a la tasa de supervivencia total, independientemente de otros factores pronóstico (12). Encontramos datos similares en nuestro estudio.

Wade R y cols. Realizaron un estudio retrospectivo y multicéntrico en un periodo de 10 años, para determinar la asociación de biomarcadores y la tasa de supervivencia en los estadios I-III (no metastásicos) de los pacientes con melanoma maligno cutáneo. Se incluyeron 1,351 pacientes, de los cuales 184 pacientes fallecieron, 141 fueron a causa del melanoma. La tasa de supervivencia más baja se observó con un NLR menor de 2.5 previo al tratamiento quirúrgico (HR:2.2, IC95%: 2-2.3; $P < 0.001$). La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con niveles bajos de NLR y con metástasis a nódulos linfáticos fue de 50% (13).

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, encontramos que la Razón Neutrófilo/Linfocito es un buen factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con Melanoma Maligno No metastásico.

A diferencia de los estudios en población Estadounidense y Europea, el punto de corte de esta Razon N/L en mexicanos fue de 2, con una alta sensibilidad, pero baja especificidad.

REFERENCIAS:

1. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clinics in Plastic Surgery*. 2021 Oct 1;48(4):543–50.
2. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 971–84.
3. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Vol. 20, *Cancer Biology and Therapy*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 1366–79.
4. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. Vol. 33, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 25–38.
5. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Vol. 52, *International Journal of Oncology*. Spandidos Publications; 2018. p. 1071–80.
6. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2018 Jul 1;97(30).
7. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. Vol. 144, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2020. p. 500–22.
8. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, Zheng J, Postow MA, Brady MS, et al. Elevated Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Readily Available Biomarker Associated with Death due to Disease in High Risk Nonmetastatic Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2017 Jul 1;24(7):1989–96.

9. Robinson A v., Peach H, Wade RG. ASO Author Reflections: Hematological Biomarkers of Survival in Cutaneous Melanoma. Vol. 25, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2018. p. 910–1.
10. Zhan H, Ma JY, Jian QC. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Sep 1;484:136–40.
11. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. *Melanoma Research*. 2017;27(2):140–4.
12. Gandini S, Ferrucci PF, Botteri E, Tosti G, Barberis M, Pala L, et al. Prognostic significance of hematological profiles in melanoma patients. *International Journal of Cancer*. 2016 Oct 1;139(7):1618–25.
13. Wade RG, Robinson A v., Lo MCI, Keeble C, Marples M, Dewar DJ, et al. Baseline Neutrophil–Lymphocyte and Platelet–Lymphocyte Ratios as Biomarkers of Survival in Cutaneous Melanoma: A Multicenter Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Oct 1;25(11):3341–9.
14. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):BMi-BMii.
15. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent*. 2014 Summer;81(3):4-13.
16. Ley General de Salud. Ciudad de México: H. Congreso de la Unión; 1984. Disponible en <https://asociacionale.org.mx/wp-content/upload/2015/12/Ley-General-d-Salud.pdf>
17. Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012. *Diario Oficial de la Federación*, 4 de enero de 2013.
18. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-2711

ANEXOS:

Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos:

Hoja de captura de datos		
Nombre:		
Servicio y cama:		
Edad: Sexo: H. M. NSS:		
Fecha en que se realiza el estudio:		
Variable	SI/VIVO	NO/MUERTO
Comorbilidades		
Topografía de las lesiones		
Tiempo de evolución		
Desenlace de los pacientes al final del estudio		
Tiempo de sobrevida		
Biometría hemática antes del diagnóstico histopatológico		
Neutrófilos totales		
Linfocitos totales		
RNL		
RNL >/=3		
Monocitos totales		
RML		
Plaquetas		
RPL		
Tipo histológico de melanoma		
Metástasis al seguimiento		
Sitio de la metástasis		
Breslow		
Nivel de Clark		
Índice Mitótico		
Ulceración		
Microsatelitosis		
Invasión linfovascular		
Invasión neural		
Ganglio centinela		

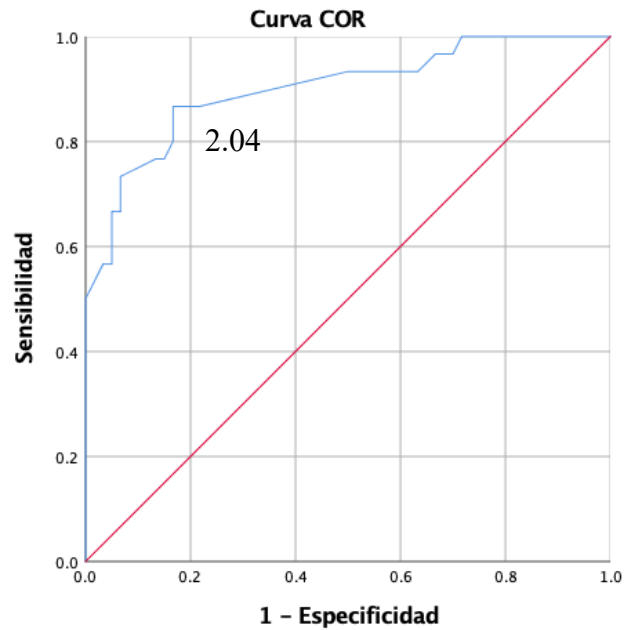
Anexo 2. Carta de confidencialidad

Anexo 3. Tablas y Gráficas

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con Melanoma no Metastásico	
Pacientes	90
Sexo	
Hombres	36 (40%)
Mujeres	54 (60%)
Edad (años)	65 (20-34.4)
Tiempo de evolución del Melanoma	13 (8.8-40)
Topografía	
Cabeza y cuello	27 (30%)
Tronco	9 (10%)
Extremidades superiores	11 (12.2%)
Extremidades inferiores	43 (47.8%)
Asociación	
Nevo	25 (27.8%)
Novo	58 (64.4%)
Trauma	7 (7.8%)
Tipo de Melanoma	
Nodular	33 (36.7%)
Extensión superficial	8 (8.9%)
Léntigo Maligno	11 (12.2%)
Acral	38 (42.2%)
Características histopatológicas	
Breslow (mm)	2 (0.3-6)
Mitosis (#/campo)	2 (0-4)
Úlcera	28 (31.1%)
Invasión perineural	23 (25.6%)
Invasión vascular	16 (17.8%)
Nivel de Clark	
I	12 (13.3%)
II	42 (46.7%)
III	16 (17.8%)
IV	12 (13.3%)
V	8 (8.9%)
Mortalidad	30 (33.3%)

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes, medianas y rangos intercuartiles (q1-q3).

Gráfica 1. Curva ROC y Área bajo la Curva de la Razón Neutrófilo/Linfocito para la predicción de mortalidad de los pacientes con melanoma no metastásico.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva			
		95% de intervalo de confianza asintótico	
Área	<i>p</i>	Límite inferior	Límite superior
0.901	0.000	0.828	0.973

Tabla 2. Hazard Ratio de la mortalidad de los pacientes con Melanoma Maligno no metastásico.			
	HR	IC 95%	<i>p</i>
Razón N/L	4.13	1.2-13.9	0.022
Breslow	1.49	1.2-1.7	0.000

Gráfica 3. Supervivencia de los pacientes con Melanoma maligno no metastásico

