



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE HEMATOONCOLOGÍA
SERVICIO DE ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA

TESIS

**“PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PIEL:
EXPERTICIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA
EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS”**

Marzo 2017 a Marzo 2018

TESIS SOMETIDA A LA CONSIDERACIÓN DE LA COMISIÓN DE PROGRAMA DE ESTUDIOS
DE POSGRADO EN ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA

CANDIDATA

BEATRIZ ARAYA CHACÓN

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
SAN JOSÉ, COSTA RICA
2018

AGRADECIMIENTOS

A mi abuelita Nana, que me enseñó a usar las agujas, a hilvanar los retazos y a tratar de hacer todo meticulosamente perfecto. A papi que me inculcó el amor por la ciencia y me instruyó como una mujer de principios firmes. A mami que con su ejemplo me enseñó que hay que trabajar duro y estudiar siempre. Y a Migue que me acompaña todos los días.

A MIS MAESTROS:

En Costa Rica:

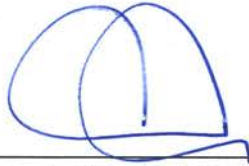
Dr. Josías Juantá Castro.
Dra. Karla Delgado Rodríguez.
Dr. Federico Rojas Montero.
Dr. José Manuel Alan Chan.
Dr. Pablo Zúñiga Zúñiga.

En Argentina:

Al Dr. Abel González, del Hospital Roffo en Buenos Aires.
A la Dra. Julieta Gerino, del Hospital Roffo en Buenos Aires.
A todas las personas del equipo de trabajo en Argentina.

Gracias por mostrarme que para el Maestro el arte de enseñar,
se convierte en el arte de descubrir para su discípulo.

Esta tesis ha sido aceptada por la Comisión de Estudios de Posgrado en Oncología Quirúrgica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el Grado y Título de Médico Especialista en Oncología Quirúrgica.



Dr. Josías Juantá Castro
Director de Tesis



Dra. Karla Delgado Rodríguez.
Asesora



Dr. José Manuel Alan Chang
Asesor



Dr. Valentín Rojas Montoya
Director Programa Posgrado Oncología Quirúrgica



Beatriz Araya Chacón
Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria y agradecimientos.....	ii
Hoja de Aprobación.....	iii
Tabla de Contenidos.....	iv
Lista de Cuadros.....	5
Abreviaturas.....	7
I Introducción.....	8
II Objetivos.....	9
III Marco Teórico.....	10
IV Materiales y Métodos.....	55
V Resultados.....	58
VI Discusión.....	66
VII Conclusiones.....	74
VIII Bibliografía.....	76
Anexos.....	84

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1: Distribución de pacientes con cáncer de piel según sexo. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 2: Distribución de pacientes con cáncer de piel según grupo de edad. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 3: Distribución de pacientes con cáncer de piel según tipo de cáncer de piel. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 4: Distribución de pacientes con cáncer de piel según tipo de cáncer y tipo histológico. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 5: Distribución de pacientes con cáncer de piel según topografía. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 6: Distribución de pacientes con cáncer de piel según presencia de invasión angiolinfática y perineural. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 7: Distribución de pacientes con cáncer de piel según número de Estadios en lña cirugía de Mohs. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 8: Distribución de pacientes con cáncer de piel según Servicio de Referencia. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 9: Distribución de pacientes con cáncer de piel según compromiso ganglionar. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 10: Distribución de pacientes con cáncer de piel según realización de cirugía de Mohs. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 11: Distribución de pacientes con cáncer de piel según requerimiento de tinción con IHQ para confirmación diagnóstica. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 12: Distribución de pacientes con cáncer de piel según indicación de reconstrucción en sala de cirugía menor. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 13: Determinación media de procedimientos para cáncer de piel según Médico Cirujano. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

Cuadro 14: Determinación media de procedimientos para cáncer de piel según Médico Patólogo. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017-Marzo, 2018.

ABREVIATURAS

AJCC:	American Joint Committee on Cancer.
ASA:	American Society of Anesthesiologists.
BSGC:	Biopsia selectiva de ganglio centinela.
CBC:	Carcinoma basocelular.
CEC:	Carcinoma espino-celular.
CCNM:	Cáncer cutáneo no melanoma.
CMA:	Cirugía mayor ambulatoria.
CmA:	Cirugía menor ambulatoria.
CMM:	Cirugía micrográfica de Mohs.
DFSP:	Dermatofibrosarcoma Protuberans.
EEUU:	Estados Unidos de América.
FDA:	Food and Drug Administration.
IHQ:	Inmunoistoquímica.
IAL:	Invasión angiolinfática.
IPN:	Invasión perineural.
LDH:	Lactato deshidrogenasa.
MM:	Melanoma maligno.
QA:	Queratosis Actínica.
UV:	Ultravioleta.
TNM:	Tumor Node Metastasis.
RT:	Radioterapia.
RTC:	Estudios ramdomizados, controlados.
SMO:	Smoothened ligando.
BCG:	Biopsia de ganglio centinela.
TAC:	Tomografía Axial Computarizada.
SNC:	Sistema Nervioso Central

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es el tumor más común de la raza humana. En Costa Rica, también ocupa el primer lugar en incidencia, según las estadísticas del Ministerio de Salud de este país.

Cada vez más adquiere mayor relevancia, tanto por el número de pacientes que aqueja, como por los costos de atención que implica para las instituciones de salud pública.

El presente documento, es un estudio de tipo retrospectivo. Pretende analizar las características relevantes de un grupo de pacientes atendidos en la Consulta de Cirugía Menor Oncológica, del Hospital San Juan de Dios, entre marzo del 2017 y marzo del 2018.

La primera parte, ofrece una amplia visión de la teoría más actualizada sobre el tema de cáncer de piel. Se agregan consideraciones anatomopatológicas y herramientas para el manejo clínico y quirúrgico.

La segunda parte, demuestra las gráficas derivadas de los datos estadísticos recopilados, durante el período en referencia.

El análisis, se basa en comparar los datos obtenidos en nuestro Servicio de Oncología, con los del resto del mundo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- 1) Estudiar las características de los pacientes atendidos en la Cirugía Menor, en el Servicio de Oncología Quirúrgica, con diagnóstico de cáncer de piel, entre marzo del 2017 y marzo del 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la frecuencia de los tipos de cáncer de piel.
2. Determinar el promedio de procedimientos, que se le practica a cada paciente diagnosticado.
3. Describir cuáles son los subtipos histológicos más frecuentes.
4. Establecer cuál es la topografía según frecuencia.
5. Observar la frecuencia de cáncer de piel por sexo.
6. Identificar cuál es el Servicio Médico de referencia, de los pacientes remitidos con cáncer de piel.
7. En pacientes con MM, determinar la realización o no, de BGC.
8. Definir la presencia de invasión perineural, como factor de riesgo negativo.
9. Delimitar la presencia de invasión angiolinfática, como factor de riesgo negativo.
10. Examinar la presencia de márgenes comprometidos, en los pacientes operados.
11. Describir el porcentaje de pacientes, a los que se les realizó una cirugía de Mohs.
12. Establecer el promedio de Estadíos necesarios para alcanzar un margen negativo, en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de Mohs.
13. Analizar la necesidad de realizar Tinsiones especiales con IHQ, para establecer un diagnóstico definitivo.
14. Observar el porcentaje de pacientes reconstruidos en sala menor de cirugía.
15. Determinar el porcentaje de procedimientos analizados por cada Médico Patólogo.
16. Determinar el porcentaje de procedimientos analizados por cada Médico Cirujano.

MARCO TEÓRICO

La piel consiste en dos capas básicas, una es la dermis y otra es la epidermis. La epidermis está compuesta por keratinocitos y melanocitos, células de Langerhans y células de Merckel. La dermis está dividida en una capa reticular y una capa papilar, donde se encuentra la red neurovascular y debajo de la dermis se encuentra el tejido celular subcutáneo. William (2017)

La epidermis, que es la capa más externa, es la responsable del color de la piel, la textura y la humedad. El grosor de esta capa, es más o menos constante, en la piel de la cabeza y el cuello. William (2017)

La Asociación Americana de Dermatología, divide el cuerpo en tres regiones o en tres áreas que les confiere un riesgo menor o mayor de recurrencia en el cáncer de piel. Para definir el riesgo, se han desarrollado los criterios apropiados de uso para orientar al clínico en el tratamiento de cáncer de piel. Connolly AH (2012)

El área H, se refiere a la parte central de la cara incluyendo los párpados en su porción interna y externa, las cejas, la nariz, los labios, la barbilla, la oreja y el área peri auricular. También incluye los genitales en el área anal y perianal, los pezones y la areola, las manos, los tobillos, los pies y la unidad completa de la uña (Anexo 1).

El área H, es la más delicada o bien, a la que se le confiere mayor riesgo.

El área M, incluye las mejillas, la frente, el cuero cabelludo, el cuello y la línea de la mandíbula. También incluye el área pretibial. El área M, es de riesgo intermedio (Anexo2).

El área L, incluye el tronco y las extremidades, excluyendo las indicadas anteriormente que son el área pretibial, las manos y los pies, las unidades de las uñas y los tobillos. Y es el área que tiene menor riesgo (Anexo 3).

El cáncer de piel, se divide para su estudio tradicionalmente, en el cáncer de piel tipo melanoma y no melanoma.

El cáncer de piel no melanoma incluye más de 82 tipos diferentes de cáncer, de los cuales el 99% son cáncer basocelular y espinocelular. Afortunadamente, son los de menor mortalidad. Fitzpatrick (2013)

También hay otros tipos como el carcinoma de células de Merckel, que se estudia como una unidad aparte por su alta mortalidad, contrario a los otros dos.

Además se encuentran, el linfoma cutáneo, la enfermedad de Payet extramamaria, el carcinoma de anexos, el dermatofibrosarcoma protuberans, entre otros.

Carcinoma Espinocelular (CEC)

El carcinoma Espinocelular es menos frecuente que el carcinoma basocelular, pero tiene factores de riesgo comunes.

Es más común en hombres, más en humanos de raza blanca, más en fototipos 1 y 2 (según FitzPatrick). El principal factor de riesgo es el fotodaño, principalmente la radiación ultravioleta Tipo B. Gallagher(1995). A diferencia del CBC, tiene más riesgo de metástasis, un 20%. Lansbury L. (2013). Y también se han identificado factores genéticos como la mutación en el MC1R. De Vita (2013)

Se puede producir sobre zonas de inflamación crónica, por ejemplo, las úlceras de Marjolin, son carcinomas escamocelulares, que se desarrollan en zonas de ulceración crónica o ulceración. Senet P. (2012). Ejemplo de esto es en las quemaduras, en osteomielitis crónica, en radiodermatitis; en condiciones como liquen plano y en condiciones sistémicas que producen inflamación de la piel, como lupus eritematoso sistémico. El mecanismo, todavía es desconocido. Agnieszka K. (2016)

El carcinoma espinocelular, tiene una lesión precursora, que es la queratosis actínica. Queratosis, significa, literalmente, osis –trastorno- y -quera-del- estrato córneo y atkis-inducido por un rayo de sol. Fitzpatrick (2013)

Antiguamente, se les catalogaba como lesiones pre malignas. Sin embargo, actualmente se les incluye dentro de las neoplasias, ya que, es un cáncer en evolución. Dika E. (2016). Tiene un riesgo de progresión de un 20%, que es mayor si son múltiples. Rafael (2017)

La queratosis actínica, es una lesión roja con bordes bien definidos. El tratamiento es tópico, con terapia fotodinámica o con rasurado o curetaje.

La enfermedad de Bowen, es un CEC *in situ*, con potencial de convertirse en invasor. Se asocia a factores comunes de cáncer de piel y a la infección por el virus de HPV. Lellis (2017). Es común en la zona perianal y el tratamiento puede ser tópico, con electro cirugía. Si es en la zona H, se trata con cirugía de Mohs. Conolly (2012)

El Queratoacantoma es un tumor epitelial, de crecimiento rápido, con características histológicas similares al CEC; y también tiene tendencia a la regresión espontánea. Lim YH. (2016). Algunos, lo consideran una variante del CEC. Sin embargo, debe realizarse un tratamiento quirúrgico o con radioterapia, debido a lo incierto de su comportamiento. No se sabe, si va a crecer o si va a regresar.

Los factores de riesgo más importantes para recurrencia de metástasis, se refieren a la localización y el tamaño. Brantsch KD. (2008). Por ejemplo, en el área L, que es la de menor riesgo, se considera un tumor de alto riesgo si es mayor de dos centímetros. En el área M, que es de riesgo intermedio, se considera de alto riesgo un tumor mayor a un centímetro. Y el área H, que es la de mayor riesgo, cualquier tamaño de tumor es de alto riesgo. Son de alto riesgo también, los tumores con bordes pobremente diferenciados y los recurrentes. (Anexo 4).

También son tumores de alto riesgo, los que tienen un huésped susceptible, como los casos de inmunosupresión, sitios de radioterapia previa o procesos inflamatorios crónicos; un tumor de rápido crecimiento y que presente síntomas neurológicos. Jackson JE. (2009)

Desde el punto de vista patológico, hay algunas características también de alto riesgo, como por ejemplo: que sea poco diferenciado, que presente características de acantolisis, mucina, desmoplasia o de carcinosarcoma; una profundidad de Clark, IV o V, o un Breslow mayor de dos milímetros. También, la invasión perineural y angiolinfática. (Anexo 4).

La clasificación de TNM de la AJCC (2018), clasifica los tumores de piel, escamo celulares de cabeza y cuello, según su tamaño, como T1, menor a dos centímetros. T2, de dos a cuatro cm, T3, mayor de 4 cm, con erosión ósea, o con invasión perineural; o invasión a tejidos profundos y T4, que los subdivide en A y B.

- A. Los tumores que invaden la cortical del hueso.
- B. Si invaden base de cráneo, o algún foramen de base de cráneo.

Para los ganglios linfáticos, la clasificación es similar al resto de los tumores de cabeza y cuello, siendo:

N1, una única metástasis de un mismo lado, menor de 3 cm.

N2 se divide en a., b., y c.

- a. Que sea de un mismo lado entre 3 y 6 cm.
- b. Que sea múltiple, también de un mismo lado, pero no mayores a 6 cm.
- c. Que sea, bilateral, o contralateral, pero no mayor a 6 cm.

El N3, se divide en a. y b.

- a. Para una metástasis mayor de 6 cm.
- b. Para cualquier metástasis que tenga extensión extra nodal.

En la nomenclatura, también se pueden encontrar las letras U y L.

U. a una metástasis que está por encima, del borde del cartílago cricoides.

L. a una metástasis que está por debajo, del cartílago cricoides. (Anexo 6)

Márgenes

Los márgenes adecuados para tumores de menos de 2 cm, sin factores de riesgo, son de 6 mm. Schell AE (2013). Para tumores de alto riesgo, si el tumor mide menos de 1cm, el margen debe ser de al menos 4 mm. De 1 a 1,9 cm; el margen debe ser de al menos 6 mm. Y, si el tumor mide más de 2 cm, el margen debe ser de al menos 9 mm. Riml S. (2013) (Anexo 13).

Es importante recalcar, que si los márgenes no se pueden asegurar como negativos intra operatoriamente, no se debe de realizar un colgajo para reparar el defecto, sólo cierre directo o diferir el procedimiento; para poder ampliar adecuadamente en una segunda cirugía.

Manejo del cuello

Hay múltiples estudios, que analizan la posibilidad de realizar una biopsia de ganglio centinela, para CEC de cabeza y cuello.

Sin embargo, los análisis de los estudios que existen hasta hoy, se basan solo en estudios prospectivos observacionales y en meta análisis retrospectivos. Algunas de las

características más importantes de estos estudios, es que se excluyeron pacientes con CEC, anogenital.

Los estudios, encontraron que pacientes con biopsia de ganglio centinela negativa, tienen de un 2 a un 7% de falsos negativos, y que la mayoría de éstos desarrollaron una metástasis o una recurrencia. También se encontró que pacientes con biopsia de ganglio centinela positiva, a pesar de someterse luego a un vaciamiento ganglionar, tienen más altas tasas de recurrencia y de metástasis. Gore SM. (2016)

También se demostró una disminución en la supervivencia a 3 años, con pacientes de ganglio centinela positiva. Durham AB. (2016)

Entonces, podemos concluir, que la biopsia de ganglio centinela en carcinoma escocelular de cabeza y cuello, es de valor pronóstico; no puede utilizarse como tratamiento. No hay indicaciones claras para aplicar el procedimiento. No está demostrado que realizar una disección cervical, después de una biopsia de ganglio centinela positiva, aumente la supervivencia de los pacientes.

Tampoco se ha demostrado, que añadir radioterapia, aumente la supervivencia de los pacientes. La conclusión más importante, es que se necesitan más estudios prospectivos, para establecer las indicaciones y si es o no de utilidad. Sin embargo, es una práctica usual en los centros de referencia de todo el mundo.

Wong *et al* (2013) publicó uno de los estudios más importantes respecto al manejo del cuello, que comparó realizar las disecciones cervicales a pacientes vs realizar disecciones selectivas; que es similar a retirar únicamente el ganglio centinela en pacientes con cuello negativo. Con esto demostró que ser más radical no mejora la sobrevida. Por este y otros estudios similares, el manejo de cuello cada vez es más conservador. (Anexo 7).

Indicaciones de Radio Terapia

Hay indicaciones de radioterapia definitiva en el cuello, pero sólo en casos en que el riesgo beneficio de una cirugía se incline hacia el riesgo; porque el CEC siempre es de manejo quirúrgico primario, y la radioterapia, no se ha comprobado que sea equivalente, como sí lo es en el CBC.

En el caso de radioterapia Adyudante, tiene indicaciones claras que son ganglios linfáticos positivos, después de una disección con extensión extracapsular y ganglios linfáticos positivos sin disección. Sin embargo, clínicamente, tengan riesgo de recurrir. Y las dosis, son diferentes en los diferentes escenarios. Además, la radioterapia se aplica en todo el campo del cuello. Locke J. (2001)

Lo que habíamos hablado antes, se refiere únicamente a cuello. Ahora, vamos a ver respecto a radioterapia adyudante para el primario. Primero, es importante decir que no hay estudios que demuestren su eficacia. Todos los estudios que existen son retrospectivos y con poblaciones muy heterogéneas. La única indicación clara para radioterapia adyudante, es la invasión perineural extensa. Jackson JE (2009). Puede usarse si hay márgenes positivos y

no es imposible ampliarlos. La radioterapia solo es útil para el control local pero no aumenta la sobrevida.

Algunas consideraciones para la radioterapia en cáncer de piel, es que sólo debe considerarse en pacientes mayores de 60 años. En pacientes más jóvenes, tiene pobres resultados estéticos, tiene mayor riesgo de desarrollar nuevos tumores inducidos por radioterapia, riesgo de catarata, de necrosis del cartílago y se reportan úlceras que no sanan hasta en más del 30% de los casos. Martin H. (1970)

Está contraindicada, en pacientes con desordenes del colágeno, y en síndromes genéticos que predisponen a tumores de piel.

No hay estudios que demuestren que la radioterapia adyudante en cuello, aumente la sobrevida. Así como tampoco diseccionar el cuello, ni tampoco realizar parotidectomía.

A partir de lo anterior, hay varias clasificaciones que separan la parótida del cuello para estudiarla.

Históricamente, si un paciente tiene metástasis en cuello, se asume que por el drenaje linfático, la parótida también estaba involucrada y se realizaba parotidectomía junto con disección cervical, radical modificada.

Por ejemplo, la clasificación de OBrien, separa la parótida del cuello y la clasifica como P1, P2 y P3; dependiendo de si hay ganglios o no en la misma y propone un manejo aparte de

la parótida. Siempre, dentro de la misma línea, de ser más conservador, con el manejo del cuello. Czerwonka L. (2017)

La NCCN, propone un algoritmo para el manejo del cuello (Anexo 8).

Nódulos únicos de menos de 3cm se recomienda, una disección cervical selectiva. Si es único pero mayor de 3cm. O múltiples pero de un mismo lado, o sea un N2, se recomienda también disección selectiva. Igual, que si son bilaterales siempre se recomienda que sea selectiva, e indica también que si la parótida está involucrada, se debe realizar parotidectomía superficial y disección selectiva, si está indicada.

Una vez, teniendo la biopsia definitiva, se consideran candidatos para radioterapia, pacientes con nódulos con extensión extracapsular, o, que tengan más de dos nódulos positivos, o, que tenga algún nódulo mayor de 3cm, o, que por alguna razón no se haya podido completar la cirugía.

En los últimos dos puntos, es decir, cualquier paciente con extensión extracapsular o que no haya podido completar la cirugía, son candidatos a terapia sistémica. Jarkowske A. (2016)

Importantísimo en nuestro medio. La NCCN hace hincapié, respecto al manejo conservador del cuello, que dice así: "...en ciertos pacientes de alto riesgo, que tienen múltiples tumores primarios, hay que aumentar la vigilancia y considerar indicar medidas profilácticas..." Eso significa, que si nuestro paciente reside en una zona alejada y no vamos a poder tener un control cercano, como indicado, que es cada 3 meses, y por un radiólogo experto, probablemente a este paciente sea necesario realizarle una disección cervical profiláctica.

Terapia sistémica

No hay estudios RTC que respalden su uso. Cetuximab, puede usarse en contexto de neoadyudancia y adyudancia. Hay otros dos medicamentos, que sí tienen estudios que lo respaldan, que son Nivolumab (CHEKMATE) y Pembrolizumab (KEYNOTE) Show LQ (2016) , que están aprobados para enfermedad metastásica, a pesar de que los estudios se realizaron en pacientes con CEC, pero ninguno de los dos incluyó pacientes con cáncer de piel. Seiwert TY (2016).

En algunos se extrapolan los resultados de los estudios, que respaldan su uso en carcinoma de mucosas a piel.

Seguimiento

Para pacientes curados, se siguen una vez al año de por vida. Con dermatoscopia completa. Los pacientes que tuvieron un cáncer de piel, tienen 10 veces más riesgo de desarrollar otro. Hay que prestar especial atención, en educar en el autoexamen de los ganglios de la piel y foto protección. Shen J. (2008)

Es importante saber, que el 80% de los pacientes, recurren en los primeros 2 años. En pacientes con enfermedad loco regional, se siguen cada tres meses el primer año, con ultrasonido de cuello. Luego cada seis meses por tres años y luego una vez al año, de por vida.

CARCINOMA BASOCELULAR (CBC)

Epidemiología y factores de riesgo

El CBC, es el tipo de cáncer más común en la raza humana. Es más común en hombres, es más común en cabeza y cuello (75%); el sitio más común es la oreja.

Está directamente relacionado a la exposición a la luz UVB, intermitente. Suárez B. (2007)

Está también asociado con síndromes genéticos, como el síndrome de Nevo Basocelular, el síndrome de Basex y el síndrome de Rombo. También está asociado a condiciones de inmunosupresión y exposición laboral con el arsénico.

Histología

Los sub tipos histológicos son el nodular pigmentado, el superficial, el morfeiforme o esclerosante. De Vita (2014). También hay una forma que se conoce como fibroepitelioma de Pinkus y el Basoescamoso.

Las opciones de tratamiento para el CBC son varias, y dependen del tipo de tumor, el grado de riesgo, el paciente, la edad del paciente y el deseo del paciente.

Por ejemplo, el tratamiento de primera línea, siempre es quirúrgico. Sin embargo, para tumores de bajo riesgo y con histologías de bajo riesgo, puede utilizarse cirugía o tratamientos tópicos, como segunda línea.

La NCCN, recomienda para tumores de alto riesgo localizados en la zona H, o de riesgo intermedio localizados en la zona M, recesión con Cirugía Micrográfica de Mohs; para asegurar los márgenes y tratar de conseguir un resultado estético adecuado. Banloo E. (2014)

Cirugía de Mohs, Historia

En 1930 el Dr. Frederick E. Mohs, desarrolló la técnica mientras era estudiante. En ese entonces, trabajaba como asistente de su Profesor de Zoología y encontró, que aplicando cloruro de zinc a los tejidos con cáncer, lograba que el tumor se necrosara, pero manteniendo las características histopatológicas, igual que si el tejido se hubiera fijado en formalina. Mohs F.E. (1989)

Entonces, el Dr. Mohs, extrapoloó este descubrimiento a tumores en vivo. Inicialmente, les colocaba cloruro de zinc al 20%, lo dejaba una noche y al día siguiente, extraía el tumor. El espécimen se preparaba en láminas de parafina y se veía al microscopio. Si se observaba células tumorales al borde del tumor, entonces, volvía a ampliar el margen, y así sucesivamente, hasta que estuviera libre de tumor.

Como esto causaba mucha irritación sobre la cama de la herida en el paciente, la única opción para reparar el defecto, era que cerrara por segunda intención; entonces tenía pobres resultados estéticos, era muy doloroso para el paciente y muy lento para sanar.

En 1941, logró publicar algunos de sus resultados.

Más tarde, en 1953, para tratar de solucionar estas dificultades, continuó modificando su método hasta que al usar criocirugía, descubrió las ventajas de usar la congelación.

Lo que le sucedió por error, fue que en el año 1960, mientras filmaba un documental de educación médica, al quitar un tumor del párpado, se vio forzado a filmar todo el video en un mismo día, ya que no disponía de tiempo para permitir que el tumor se fijara durante una noche. Fue entonces, que descubrió que podía fijarlo con frío en un mismo día y le dio seguimiento a este paciente y comprobó que tenía un 100% de curación durante 5 años.

En los años siguientes, fueron publicados artículos de diferentes médicos con series de pacientes en todo el mundo, donde se comprobó la eficacia y la seguridad de este tipo de procedimiento; que es hoy la técnica estándar para el cáncer de piel.

El Dr. Mohs, falleció a los 92 años en el 2002. Bobak M. (2017)

Consideraciones importantes para la cirugía menor

Profilaxis antibiótica para cirugía menor: Solo se usa en ciertas condiciones como tumores sobreinfectados, pacientes con implantes prostéticos con historia de endocarditis o

enfermedad valvular, o, trasplante cardiaco, o, enfermedad cianótica congénita, o, si han recibido implantes ortopédicos en los dos años previos.

El antibiótico recomendado es Amoxicilina, 2 gramos, vía oral, 60 minutos antes del procedimiento.

Respecto a la anticoagulación, no se recomienda discontinuar, sólo en casos de sobreanticoagulación.

El uso de electrocauterio, está contraindicado en pacientes con marcapaso. En este caso, debe usarse bipolar y en pacientes oxígeno-dependientes. Wilson W. (2007)

Esterilidad

La cirugía de Mohs, es una cirugía limpia, más no estéril. Este tema se presta siempre para cuestionamientos. Sin embargo, existen una meta-análisis con más de 12 mil pacientes que demostró que no hay diferencia entre usar guantes limpios y materiales limpios, más no estéril en la evolución y el resultado de los pacientes. Rhinehart M.B. (2006). Brewer J.D. (2016)

Técnica quirúrgica

El primer paso es identificar el sitio de la lesión, que no siempre, es tan fácil de identificar, porque en muchas ocasiones, se ha resecado con una biopsia previa.

Entonces se recomienda tener un espejo, para que el paciente se vea, o bien, que muestre una fotografía donde tuviera la lesión original. McGinness J.L (2010). También se recomienda frotar el área con una gaza, ya que, la zona con cicatriz se identifica como un área más eritematosa. O también, el uso del Dermatoscopio.

Una vez identificada la lesión, se marca, y se realiza un Debulking; que significa, quitar el área del tumor, ya sea con bisturí o con cureta, ya que se ha demostrado que disminuye el número de estadios. Y que además, le facilita al Patólogo, el trabajo de la fijación a la hora de incluirlo en el criostato. Ratner T.D. (2003)

Luego, se realiza una incisión alrededor de la cama del tumor, en un ángulo de 45 grados que incluya: un borde de piel completo y margen profundo. Depende del área del cuerpo y del grosor de la piel; así será el grosor de la capa.

El tumor se coloca en una gaza y se orienta con las agujas del reloj. En algunos casos, el cirujano hace una marca a las 12 en la piel del paciente para identificar el sitio. Una vez removida la capa, el técnico congela la pieza, la tiñe y el patólogo la analiza en el microscopio y reporta si existe algún margen positivo que necesite ser ampliado. En

muchas partes del mundo, el dermatólogo o el cirujano, está entrenado para ver las láminas en el microscopio.

Las indicaciones para Mohs, son en área H siempre, en área M siempre; y en área L, dependiendo de las características del paciente, como por ejemplo, si hay inmunocompromiso, condiciones genéticas que predispongan, historia previa de radioterapia o comportamiento del tumor agresivo. Connolly A.H. (2012). O también depende, de las características propias del tumor, como los subtipos más agresivos (como el esclerosante) o la historia de márgenes previos positivos, o, recurrencia.

La cirugía de Mohs también tiene indicación en otro tipo de tumores, que puede ser la cirugía de Mohs tradicional, o, la que se conoce como Mohs lento.

Porcentaje de éxito

El porcentaje de éxito a 5 años, ha sido estudiado, por volumen, únicamente en el CBC y en el CEC. Y depende del tamaño del tumor. En tumores menores a dos centímetros, el porcentaje de éxito es de un 99%. En tumores de 2 a 3 cm, es de 82%. Y, en mayores de 3 cm, baja a 59%. Vanloo E. (2014)

Recurrencia

Algunos factores de riesgo para recurrencia, son el tamaño: mayores de 2 cm en el área L, mayores de 1 cm en el área M; y cualquier tamaño en el área H. Bordes pobremente

definidos, el antecedente de radioterapia o inmunosupresión, subtipo histológico agresivo y la presencia de infiltración perineural.

Si comparamos el porcentaje de recurrencia a 5 años entre las cirugías tradicionales, la radioterapia y la cirugía de Mohs; podemos ver que: la cirugía de Mohs es la que tiene mayor porcentaje de éxito, seguida de la Radioterapia (9,8% de recurrencia a 5 años)
Mendenhal WM (2009)

Terapia Sistémica

Para todos nosotros, médicos, es muy fácil entender y saber qué hacerle a un paciente con un tumor pequeño. La dificultad, es qué hacer, con un paciente con compromiso de órganos y de estructuras óseas.

Aquí es donde entra la terapia sistémica, basada en inmunoterapia, para terapia blanco. El Hedgehog, es el ligando mejor estudiado de la vía de señalización, que juega un papel esencial en la regulación de la organogénesis de los vertebrados. Tiene diferentes efectos en las células del embrión en desarrollo y es importante en el adulto, controlando la división celular de las células madre adultas y en la formación de ciertos cánceres.

El Vismodegib, es un medicamento que inhibe la SMO, que es una de las encimas que participan en la cascada de señalización, en la vida del Hedgehog. Se promociona en cápsulas vía oral de 150 mg y se toma 1 vez /día. Hay varios estudios que respaldan su uso en CBC.

Los tres más importantes son el ERIVANCE. Sekulic A. (2015), El SONIC. Lacouture M.E. (2015) y EL STEVIE. Basset-Seguin N. (2015)

El estudio ERIVANCE, analizó pacientes con CBC localmente avanzado y también metastásico, por aproximadamente 21 meses y los puntos a estudiar, eran: respuesta clínica objetiva, tiempo en que se da esa respuesta, duración y vida libre de enfermedad. No aplica en ninguno de los estudios, sobrevida. En este estudio, así como en los otros dos que menciono arriba, se concluyó que, el tiempo aproximado de la toma de medicamento es de 1,5 año a 2 años, dependiendo del estudio. La respuesta clínica fue de aproximadamente un 60 a un 70%, para cáncer localmente avanzado y alrededor de un 40%, para cáncer metastásico. Y la duración de esta respuesta, fue de aproximadamente, de 22 meses.

Los principales problemas de estos medicamentos son los efectos secundarios. Entre los más importantes están, los espasmos musculares y la disminución de peso, por disgeusia, y todos estos síntomas son reversibles, con la discontinuación del medicamento.

No se reporta ninguna muerte; sin embargo, los efectos adversos son tan molestos para los pacientes que en algunos casos hasta la mitad de estos discontinúan el tratamiento. Sekulic A. (2012)

En este momento en el mercado hay tres medicamentos disponibles para el tratamiento de CBC localmente avanzado y metastásico. El Vismodegib, el Sonideguib y el Itraconazol; que es un atintimicótico viejo que se encontró que también inhibe la vía de señalización.

Los tres medicamentos actúan en diferentes partes de la cascada, por lo tanto, si no se encuentra respuesta clínica en uno de los medicamentos, se puede intentar con otro, porque puede ser que una enzima específica esté mutada.

También, hay estudios en curso, con otras dos enzimas que son las GANT-61 y el ANTIPD-1. En el algoritmo de la NCCN, se muestran los inhibidores del Hedghog, como una opción a tumores avanzados (Anexo 8).

En conclusión, el Vismodegib y Sonidegib, son inhibidores de la SMO, aprobados para tratamiento del CBC, localmente avanzado y metastásico. Pacientes que generan resistencia a uno de los dos componentes, se puede intentar con otro, porque actúan sobre aminoácidos diferentes.

Itraconazol, está aprobado en combinación con alguno de los compuestos y existen estudios en curso, respecto a su uso como medicamento único.

La tolerancia de los pacientes a los efectos secundarios de estos medicamentos, es limitada. Sin embargo, no se han reportado muertes por efectos adversos a los mismos.

MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO

El melanoma surge de la transformación maligna de los melanocitos. Los melanocitos, se originan en el período embrionario de la cresta neural y migran a la piel, a las meninges, a las membranas mucosas, al esófago superior y a los ojos. De Vita. (2013)

Por lo tanto, puede presentarse melanoma, en cualquiera de estos sitios anatómicos. El lugar más común, es en la piel, justo en la unión dermo-epidérmica. El 91,2% de los melanomas, son cutáneos; 5.3% son oculares, 1.3% son mucosos y 2.2% son de origen desconocido. De Vita. (2013)

La transición de los melanocitos a melanoma metastásico, implica varios intermedios histológicos, incluyendo la Atipia Melanocítica, la Hiperplasia Melanocítica Atípica. Luego una fase de crecimiento radial, después, una fase de crecimiento vertical y por último; Melanoma Metastásico. De Vita. (2013)

Un Melanoma, en fase de crecimiento radial, puede ser un Melanoma In Situ, o una invasión superficial de la dermis papilar, o bien, ambos. Naeyaert JM (2003)

Una lesión en fase de crecimiento radial, clínicamente, es una Mácula, o una lesión Papular mínima; que usualmente es pigmentada, pero no siempre y éste es el momento más importante para reconocerla y darle un tratamiento oportuno.

Los Melanomas, tienen 15 veces más mutaciones en el ADN, que por ejemplo, el cáncer colorectal. La mutación más estudiada y más importante es la BRAF. Davies H. (2002).

Epidemiología

El MM, es el sexto diagnóstico más común de cáncer en Estados Unidos. En la primera parte del Siglo XX, el riesgo de que una persona desarrollara Melanoma, era sólo de 1 en 1.500. En la actualidad es de 1 de cada 49. Y su incidencia, está en segundo lugar, sólo después del cáncer de Mama para mujeres menores de 39 años; y para hombres menores de 39 años, después de la Leucemia. Es una enfermedad que afecta de manera desproporcionada a los blancos sobre los afroamericanos, los asiáticos y los hispanos. Jemal A. (2011)

El lugar de más alta incidencia en el mundo per cápita es Australia, y de manera interesante y en relación al riesgo de exposición, las personas que nacieron en otra parte del mundo y se trasladan a Australia, tienen el mismo riesgo que los nativos de Australia, tema que ha sido estudiado en los casos de adopción. Ivry GB. (2006)

En poblaciones no blancas, la localización más común es acral o mucosa y existen diferencias moleculares significativas entre los melanomas acrales y los melanomas que surgen en la piel por daño solar crónico. Gordon D. (2015)

Es una enfermedad de gente joven y es más común en hombres: dos hombres por una mujer. Hay varios factores que dificultan tener bases de datos en pacientes menores.

Debido a que las biopsias, bajo anestesia local, no es posible realizarlas en bebés, y que además hay varias lesiones pigmentadas en la piel de los bebés, que pueden tener un comportamiento benigno. Por lo que en este tema, no se cuenta con muchos datos.

La distribución anatómica más común es: Hombres, cabeza y cuello; Mujeres, en extremidades inferiores. Gordon D. (2015)

Factores de riesgo

El más importante es la exposición a la luz ultravioleta Tipo B. Es interesante mencionar, que hay estudios que demuestran una asociación más importante con la exposición solar intermitente que el riesgo ocupacional. Además de la Radiación B, el uso de cámaras de bronceado, ha sido formalmente clasificado como un carcinógeno, así como las lámparas de secado para uñas. Ivry GB. (2006), Colantonio S. (2013)

Rasgos físicos como cabello rubio o rojo y ojos verdes o azules; así como la presencia de múltiples nevos melanosíticos, más de 100. Naeyaert JM. (2003)

Cinco por ciento de los melanomas, se producen en familias de alto riesgo, con una herencia autosómica dominante, de penetrancia incompleta. Algunos síndromes, como el síndrome de nevo-displásico y xeroderma pigmentoso, y síndrome de Li Fraumeni, tienen una incidencia mayor de melanoma. De Vita. (2013)

Antiguamente, se creía que el embarazo y el uso de estrógenos tenían alguna relación con la aparición y peor pronóstico del melanoma, sin embargo, ya se ha estudiado que se asocia

porque el melanoma es la segunda causa de cáncer en mujeres en edad fértil. Y, en ocasiones el tratamiento se retrasa, por el embarazo, asunto que no debería ocurrir, porque casi cualquier melanoma puede ser extirpado con anestesia local.

El uso de protección solar, ha sido ampliamente estudiado. En estudios que comparan usar correctamente protección solar Factor 30 o +, VS Factor 0; y con un seguimiento de 10 años, se ha demostrado menor incidencia de melanoma. Sin embargo, las barreras físicas y de infraestructura, son mejores y son las que se deben recomendar a los pacientes entre la franja horaria de 11:00 a.m. a 3:00 p.m.

Importancia del Tamizaje

La importancia del Tamizaje se demostró a través del Proyecto de Schleswig-Holstein, que fue un proyecto observacional que comparó las tendencias de mortalidad por melanoma en Alemania, con regiones vecinas y Dinamarca. 360.288 personas mayores de 20 años fueron seleccionadas para un examen de piel completo. Se reportó una disminución en la mortalidad en las personas tamizadas de un 48%, comparado con cero en las regiones vecinas. A Waldmann (2012)

Manejo del paciente. Los pacientes con Síndrome de Nevo displásico con antecedentes familiares de melanoma, tienen un riesgo cercano al 100%. Por lo tanto, requieren atención especial. Naeyaert JM. (2003)

Se recomienda, Dermatoscopía cada 3 meses, y Técnica de Fotografía digital, para facilitar la detección de cambios sutiles en algún lunar y usar la Técnica del “Patito Feo” que quiere decir, que lunar que llame la atención se biopsia. Sin embargo, no se ha demostrado que quitar todos los lunares, aumente la sobrevida.

Diagnóstico del Melanoma Primario. El diagnóstico clínico se basa en la ya conocidísima nemotecnia de A-B-C-D-E, de asimetría, bordes irregulares, color no homogéneo, dos o más tonos, diámetro mayor a 6 milímetros y evolución; que se refiere a cambio en el tiempo.

La biopsia es diferente, dependiendo de la zona del cuerpo. Por ejemplo, en la zona L, con tumores pequeños menores a dos centímetros, es aceptable una biopsia excisional con margen estrecho. Tsao H. (2004)

En las zonas M y H; y en tumores grandes que requieran reconstrucción con colgajo, se acepta una biopsia inscicional que atraviese toda la lesión que incluya piel sana, la parte más oscura del tumor y zonas de regresión (que son las zonas que se ven blancas) y toda biopsia para melanoma, debe incluir las tres capas de la piel, hasta tejido subcutáneo, para que el Patólogo pueda reportar la profundidad del tumor y así, podamos tomar buenas decisiones, para poder saber cuál es el margen que es necesario darle a ese tumor, si es o no candidato para biopsia de ganglio centinela y si los estudios de extensión están indicados o no. En el caso de los melanomas en las uñas, la biopsia, debe incluir matriz Ungüeal.

Existen muchos tipos histológicos de Melanoma. El más común, es el de tipo Nodular, que representa un 30% y es importante saber que un melanoma nodular por definición, se encuentra en la fase de crecimiento vertical; por lo que ya es un melanoma que tiene capacidad de hacer metástasis. Un melanoma nodular, NUNCA puede ser *In Situ*. De Vita. (2013)

Los melanomas de extensión superficial y lentigo maligno, son los más frecuentes en cabeza y cuello y es importante distinguir, la palabra lentigo solar, que es una mancha benigna de un melanoma lentigo maligno. Y los melanomas lentiginosos acrales, que son los más frecuentes en miembros inferiores y más frecuentes en mujeres.

Los melanomas desmoplásicos son subtipos histológicos localmente agresivos. Que recurren con facilidad, pero que tienen una capacidad muy baja de metástasis. Menos del 2% De Vita. (2013)

Factores pronóstico

El factor pronóstico más importante, es la profundidad, porque es la que determina el potencial metastásico del tumor. Olivieira (2003)

La profundidad se mide de dos maneras: Por medio de la Escala de Breslow, en donde los Patólogos miden con un micrómetro ocular desde la capa granular a la base de la lesión primaria, la medida se da en micras y es la más importante para determinar el pronóstico y la que se utiliza para clasificar el TMN de piel.

El otro método de medición, es la Clasificación de Clark. El Nivel de Clark, en el melanoma, define cuál capa de la piel está involucrada, pero no tiene tanta utilidad pronóstica.

Los niveles de Clark, van del 1 al 5, siendo los niveles 1 los melanomas In Situ, los que están localizados solo en la epidermis o en la unión dermo-epidérmica.

Los melanomas Clark-2, invaden la dermis superficial y por lo general son melanomas que están en fase de crecimiento radial.

Los melanomas Niveles 3 de Clark, llegan hasta la dermis papilar, los Nivel 4, invaden la dermis reticular y tienen más riesgo metastásico que todos los anteriores.

Y los melanomas Nivel 5 de Clark, son muy poco comunes e infiltran hasta la grasa subcutánea.

Otro factor pronóstico importante, es la ulceración. Éste es tan importante, que está incluido en la clasificación de TNM. Los tumores que se encuentran ulcerados, usualmente se clasifican como B, por ejemplo, un Tumor T1A, es un tumor que no está ulcerado y un Tumor T1B, es un tumor, que está ulcerado, y por lo tanto, tiene mayor riesgo de hacer metástasis. In'tHout FE. (2013)

Otro factor pronóstico es el género, que es peor en hombres. La ubicación, que es peor, por ejemplo, tenerlo en la zona H de la cara.

La edad, que es peor tenerlo a mayor edad; Balch CM. (2013); el patrón de crecimiento, por ejemplo, que es peor tenerlo en una fase de crecimiento vertical que en una fase de

crecimiento radial. La tasa Mitótica, es un factor pronóstico negativo, tenerla aumentada; y la Tasa Mitótica antiguamente estaba en la clasificación del TNM, pero desde el año pasado se sacó de la clasificación. Sin embargo, constituye un factor pronóstico negativo.

La expresión cutánea de un KI-67 que es un marcador molecular de proliferación, se asocia con un mayor riesgo de metástasis. Por último, la invasión angiolímfática, también es un factor pronóstico negativo.

La clasificación de TNM, se basa en la profundidad del tumor, medido en milímetros, según la Clasificación de Breslow, siendo los tumores T1, los que son menores a 1; los T2, los que están entre 1 y 2, los T3, los que están entre 2 y 4; y por último los T4, los que son mayores a 4. NCCN (2017)

Visto de otra manera, los melanomas se clasifican en tres diferentes formas, dependiendo del grosor. Se clasifican en melanomas finos, los que son T1, o sea, menor a 1 milímetro, en melanomas de grosor intermedio, que corresponden a T2 y T3, que son los que van desde 1 a 4 milímetros y los melanomas gruesos que son los mayores a 4 milímetros. Y esto es importante porque los melanomas finos no son candidatos a biopsia de ganglio centinela, a no ser que tengan algún factor de riesgo adicional, como por ejemplo que estén ulcerados. Y los melanomas gruesos, tampoco son los mejores candidatos a biopsia de ganglio centinela, porque son tumores que ya se presume hicieron metástasis, sin embargo tiene valor pronóstico.

Los tumores que son candidatos a biopsia de ganglio centinela son los melanomas de grosor intermedio, o sea son los que van de 1 mm a 4 mm; o los que son de T2 o T3.

La clasificación de los nódulos linfáticos en melanoma, es de la siguiente manera: los tumores N1, pueden ser tumores que involucren, un nódulo linfático, o también, metástasis en tránsito. Y así se clasifican en A., B., o C. Por ejemplo, los tumores N1-A, son tumores que se les encontró, por una biopsia de ganglio centinela, un nódulo positivo, es decir, que clínicamente, la metástasis está oculta. AJCC (2017) Meyers MO. (2010)

Un N1-B, es un tumor que tiene una metástasis clínicamente detectable, o sea, que se palpa; y un N1-C, es un tumor que puede o no tener clínicamente metástasis, pero, que tiene metástasis en tránsito.

Un N-2, es un tumor que tiene 2 o 3 nódulos linfáticos, localizados de la misma manera. Por lo tanto, un A., es que fue descubierto por una biopsia de ganglio centinela; un B. es uno que fue clínicamente detectado y un C., es que tiene metástasis en tránsito.

Esta clasificación tiene algunos problemas, que autores han descrito, como por ejemplo, no incluye los melanomas que quedaron con un margen profundo positivo, a quienes se le hizo una biopsia escisional y se reporta el margen profundo positivo, entonces, ¿qué tipo de melanoma sería este? Un T4, o, ¿cuál?. Tampoco clasifica los tumores que son recurrentes, después de una escisión, y tampoco clasifica los tumores, que están localizados como un nódulo en la piel subcutánea, sin primario conocido.

Las clasificaciones de las metástasis, para el TNM, la clasifica en A, B, o, C y también D., siendo A, una metástasis a pie del tejido blando o ganglios que no sean regionales, porque si fueran regionales, serían un N-positivo; las B., las clasifica a pulmón y las C., a un sitio

no visceral, por ejemplo, hueso; y las D., las clasifica a SNC, que son justamente los sitios donde más común hace metástasis el melanoma. Y también incluye el nivel de LDH, como parte de la clasificación. Siendo, por ejemplo, un tumor metastásico a cerebro, que sería un M1D, se le agrega un 1, si tiene la LDH, elevada.

Respecto a los estadios clínicos, lo más importante, es saber cuando un tumor ya es Estadio III en el momento en que tengan ganglios positivos; o un Estadio IV, en el momento en que tenga una metástasis (Anexo 12)

Manejo y estudios radiológicos

El melanoma In Situ, no está indicado pedirle ningún estudio radiológico; a un Estadio I o II, sólo si el paciente tiene síntomas específicos, pero no para estadiaje y ya a partir de un Estadio III, es decir, de un paciente que tenga enfermedad ganglionar locoregional, se le pide radiografía de tórax y TAC. Romano E. (2010)

Hay muchísimos ensayos clínicos que se han realizado, para definir el margen de escisión para melanomas primarios. Antiguamente se creía que el melanoma había que hacerle un margen de 5cms; sin embargo, este margen creaba defectos estéticos y funcionales bastante importantes; y no había ningún estudio que respaldara su uso.

En una serie de estudios se compara a cuáles les recurría el tumor, si se les hacía un margen de 1 cm, o de 3 cm, a otros de 2 cm vs 5 cm.; y todos demostraron que no había ninguna

diferencia en la supervivencia global, haciéndole un margen más grande que uno más pequeño. Hayes AJ. (2016)

Por lo tanto, a nivel general, y sin tomar en cuenta el Estadio del Melanoma, se recomienda que a los melanomas se les haga un margen de al menos 2 cm. Sin embargo, dependiendo del Estadio del melanoma, se recomienda un margen diferente que puede ser aún más estrecho, dependiendo de la Zona, por ejemplo, si es en la Zona H, para los diferentes tipos de melanoma.

Entonces, según la NCCN, el margen recomendado ya como un consenso de todos los estudios anteriores, es para un melanoma *In Situ*, un margen de 0.5 a 1 cm. Para un melanoma con un Breslow de menos de 1, 1 cm de margen. Para un melanoma con un Breslow de 1 a 2, de 1 a 2 cm de margen; para un melanoma con un Breslow de 2 a 4 –o sea con un margen intermedio- 2 cm de margen; y para un melanoma grueso (Anexo 13).

Es imposible hablar de ganglio centinela, sin mencionar a D. Morton, que fue el primero que desarrolló la técnica y que propuso un mapeo para pacientes con melanoma. Desde que varios autores, en los 80 y antes, recomendaban una disección electiva completa para los pacientes que tenían melanoma, independientemente de su estado ganglionar y de si tenían o no metástasis; muchos estaba inconformes con esta situación. Les parecía también muy riesgos observar el paciente por la agresividad del tumor. Entonces, Morton propuso, hacer un mapeo de una biopsia de ganglio centinela en los pacientes con melanoma. Y empezó a estudiar a cuáles pacientes con melanoma se beneficiaban más de esta técnica.

Entonces de múltiples estudios anteriores, se documentó que los melanomas que mejor se beneficiaban de la técnica, eran los melanomas con grosor intermedio, o sea, los que tienen un Breslow definido, como entre 1.2 mm y 3.5 mm. De ahí surge el MSLT-1, primer estudio randomizado y controlado que se hizo para pacientes con melanoma.

Los criterios para selección de los pacientes, eran para pacientes de cualquier edad, que tuvieran un melanoma maligno cutáneo, localizado, que fuera Nivel Clark III o que tuviera un grosor de Breslow de 1 milímetro o más; o si tenía un Clark IV o V, con cualquier nivel de Breslow. Morton (20015)

Los pacientes con melanoma de grosor intermedio eran el objeto del estudio. Los pacientes fueron randomizados, un 60%, se sometieron a una biopsia de ganglio centinela y una escisión amplia y los otros 40% se sometieron a una recesión amplia de melanoma primario y a observación, sin ningún procedimiento quirúrgico.

Los pacientes que estaban en este grupo observacional se les hizo una linfadenectomía en el momento en que estuvieran siendo observados y desarrollaran una metástasis ganglionar.

Y los pacientes que se sometieron a biopsia de ganglio centinela, también se sometieron a una linfadenectomía, si la biopsia de ganglio centinela resultaba positiva o con alguna metástasis ya fuera en la tinción de Hematoxilina Eosina, o en algunos de los estudios de los estudios de IHQ, ya sea, S100, HMB45 o MART-1 que también se le llama Melan-A, que es el antígeno del melanoma (son sinónimos).

A estos pacientes se les dio un seguimiento por 10 años. ¿Cómo se siguieron? Se siguieron con examen clínico, examen de sangre que media básicamente HDL , Radiografía de Tórax, cada tres meses durante los primeros dos años, luego cada cuatro meses durante los siguientes 3 años y luego cada seis meses durante el tercero y el quinto año y anual hasta completar un período de 10 años.

De los pacientes reclutados 1.661 fueron los que se reclutaron, de los cuales 1.347 tenían melanoma de grosor intermedio y 314 tenían melanomas gruesos, o sea, Breslow de más de 3.5mm.

Los melanomas finos, o sea, los menores de 1 milímetro no se incluyeron en este estudio.

De esos 1.347 que tenían melanomas intermedios 814, se asignaron para biopsia de ganglio centinela y 533 se asignaron para observación.

Los resultados del estudio arrojaron que la sobrevida específica por melanoma, en los melanomas de grosor intermedio y también en los melanomas gruesos, no se modificó por hacerles biopsia de ganglio centinela vs observarlos.

Sin embargo, la vida libre de enfermedad si fue significativamente mejor para los pacientes a los que se les realizó biopsia de ganglio centinela vs los que se observaron únicamente.

A partir de lo anterior, se concluyó que el factor predictivo más importante para un paciente y para tener sobrevida libre de enfermedad es el estatus del ganglio centinela.

Las frecuencias de metástasis ganglionares en los pacientes con melanoma de grosor intermedio, fue de aproximadamente un 20%. Y, en los pacientes con melanomas gruesos fue de aproximadamente un 40%.

El éxito de la biopsia de ganglio centinela, o sea, de los pacientes a los que se les logró encontrar un ganglio centinela, en los melanomas de grosor intermedio fue de un 99.4%, o sea, cercano a un 100%. Y de estos 99%, se les encontraron metástasis solamente a un 16% . Morton (2015)

De estos pacientes, a los que no se les encontraron metástasis, los que luego desarrollaron una metástasis ganglionar, cuando inicialmente la biopsia decía que era negativa, fue solamente a un 4.8%, o sea, un porcentaje muy bajo de la población.

En los melanomas gruesos, se les encontró metástasis en casi un 40% de los pacientes. Y a los pacientes a los que no se les encontró metástasis y que sí desarrollaron una metástasis ganglionar posterior, o sea que fue un falso negativo, fue a un 10%, o sea, el doble que a los pacientes con melanoma de grosor intermedio. Morton (2015)

Después de que se incluyeron los pacientes que positivaros , a pesar de que tenían un ganglio centinela negativo inicialmente, la diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo tanto, se mantiene que a los pacientes a los que se les hace biopsia, tienen una vida libre de enfermedad mayor que a los que no se les hace biopsia.

Un punto importante de este estudio que después vamos a ver qué cambió con el estudio más actual es que ellos demostraron que a los pacientes a los que se les hacía linfadenectomía inmediata, después de haberles encontrado una metástasis, ya sea, oculta por un ganglio centinela o clínica, tenían mejor vida libre de enfermedad que a los que se les retrasaba.

Este estudio demostró que tanto la vida libre de enfermedad como la vida libre de enfermedad a distancia, es mejor en los pacientes a los que se les hace biopsia de ganglio centinela que a los que no. Y esta diferencia fue de un 60%.

Las nuevas Guías recomiendan la Biopsia de Ganglio Centinela para pacientes con melanoma de grosor intermedio, y también que debe considerarse para pacientes con melanomas gruesos. NCCN. (2017)

La Biopsia de Ganglio Centinela estadifica correctamente a 99.4 de los pacientes que tienen melanomas de grosor intermedio y confirman que el estatus patológico, es correcto en el 96% de los casos. Morton (2015)

Esta información es pronóstica para el paciente y es particularmente importante para incluir a estos pacientes, con biopsia de ganglio centinela positiva dentro de los regímenes de inmunoterapia de adyuvante que hay actualmente.

Un tercer punto concluyente es que biopsia de ganglio centinela, protege al paciente contra recurrencias, particularmente recurrencias nodales locoregionales, que se pueden remover a tiempo y que se asocian con una mejor calidad de vida y una menor morbilidad a futuro.

La última conclusión es que los resultados, claramente, sí confirman que la biopsia de ganglio centinela no tiene impacto en la sobrevida de los pacientes únicamente en la vida libre de enfermedad locoregional y a distancia.

Otro punto importante fue determinar cuáles fueron los factores pronósticos más importantes para la morbi-mortalidad que son: el grosor de Breslow, la ulceración, el sexo, y adónde está el primario. O sea, en qué sitio anatómico está el primario.

Y todo esto valida que el uso de la Biopsia de Ganglio Centinela en los pacientes con melanoma cuyo grosor intermedio es un procedimiento que provee al clínico información importante el estatus locoregional del paciente, sobre sus metástasis regionales y aparentemente, aumenta la sobrevida libre de enfermedad. Morton (2015)

El MSLT-2 se publicó en el New England Journal of Medicine en pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo.

Recordemos, que en la randomización del primer estudio del MSLT-1 todos los pacientes que tenían biopsia de ganglio centinela positivo, se pasaban de una vez a una biopsia

ganglionar, o, si después alguno de los pacientes desarrollaba una metástasis ganglionar, se sometían a una disección ganglionar.

Sin embargo, esta práctica no tiene ningún estudio que la respalde.

Entonces el MSLT-2, es un estudio internacional multicéntrico ramdomizado Fase III que evalúa la utilidad de disecarle a los pacientes los ganglios linfáticos pero después de tener una metástasis ganglionar documentada por un ganglio centinela.

Para que los pacientes fueran elegibles, eran pacientes que estuvieran entre un rango de edad de 18 y 75 años, que tuvieran un melanoma maligno cutáneo, localizado en la piel y que tuvieran una expectativa de vida de al menos 10 años.

Los pacientes se ramdomizaron y se asignaron a un grupo de observación que los evaluaba, igual que en el estudio anterior, cada tres meses el primer año, después cada cuatro meses durante los segundos dos años; luego cada seis meses durante los siguientes tres años y luego anualmente. Y se seguían con ultrasonido bajo un ultrasonografista experto.

Los criterios radiológicos para diagnosticar que un ganglio estaba positivizando eran que: tuvieran un tamaño mayor de 2 cm, un centro hipoecoico, que tuviera ausencia de hilio , que tuviera un nodularidad focal, que tuviera vascularidad aumentada; y cualquiera de estos criterios ya se estaba considerando que fuera un ganglio metastásico.

El primer punto a estudiar fue la sobrevida libre de enfermedad específica por melanoma y los puntos secundarios fueron sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida sin recurrencia nodular metastásica locoregional y sobrevida sin metástasis a distancia.

Respecto a los resultados desde diciembre del 2004 a marzo del 2014, se recolectaron 3.531 pacientes, de los cuales sólo 1939, pudieron randomizarse. Luego el resto fueron excluidos por múltiples razones; muchos de los cuales rechazaron ser observados y prefirieron que se les realizara una disección inguinal por miedo a una recurrencia. M.B. Faries (2017)

Los resultados arrojaron que no hubo diferencia en la sobrevida entre el grupo que se observó y el grupo al que se sometió a disección ganglionar.

Se analizaron por aparte los ganglios que fueron detectados por PCR que los detectados por Hematoxilina eosina. Ambas curvas sin embargo se mantuvieron iguales, sin diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida.

Respecto a los Factores Pronósticos, una cosa importante, es que como no se puede determinar el estatus de los ganglios en los pacientes a los que se les observaba, porque no se podían analizar, ya que no estaban recibiendo una disección, entonces este punto no se tomó como un Factor Pronóstico.

La profundidad del Breslow, sí fue uno de los Factores Pronósticos negativos más importantes y el sexo masculino.

No se demostró, que el número de ganglios positivos en el grupo al que se le hizo la disección, fuera un Factor Pronóstico negativo; es decir, es lo mismo tener un ganglio positivo a tres ganglios positivos.

Otro punto que se encontró fue que a los pacientes que desarrollaron metástasis ganglionares, luego de recibir un vaciamiento ganglionar, fue de aproximadamente de un 20% a cinco años consistente con los números que se encontraron en el MSTL-I.

Sin embargo, en el grupo de observación, los pacientes que desarrollaron metástasis ultrasonográficas o por examen físico, fue un poco mayor, de un 26% contra un 20% del grupo a los que sí se les realizaron disección.

Por supuesto, los efectos adversos que se encontraron, se encontraron solo en los pacientes a los que se les sometió a una disección ganglionar a los del grupo observacional no presentaron ningún efecto adverso y el más importante fue el linfedema, leve en el 64% de los casos, de moderado en un 33% y severo en un 3%. M.B. Faries (2017)

A pesar de que no demostró cambios en la sobrevida, sí demostró que un efecto terapéutico temprano a las metástasis nodales en pacientes con melanoma de grosor intermedio aumenta la vida libre de enfermedad.

Este estudio muy posiblemente va a cambiar algunos puntos en las guías de manejo del MM, sin embargo aún no está incluido en las nuevas guías.

Manejo de la recurrencia local

La recurrencia local se define como la recurrencia a la par de la cicatriz, o alrededor del injerto que se usó para reparar. De Vita (2015) Las recurrencias pueden estar separadas hasta por 2 o 5 cm.

Las que están separadas por más de 5 cm, se consideran metástasis en tránsito. Se deben manejar con resección con un margen adecuado según el grosor inicial del primario; y si son metástasis en tránsito se acepta una resección con un margen de 5 a 10 milímetros. Eleonora N. (2018). Yao K. (2003). También se puede considerar realizar una biopsia de ganglio centinela, si no se hizo anteriormente.

Es ampliamente conocido que las metástasis en tránsito confieren un pronóstico negativo, igual que si se palparan nódulos ganglionares regionales. La gran mayoría de estos pacientes, continúan desarrollando metástasis en tránsito a través del tiempo y no existe terapia sistémica para controlarlas, por lo tanto, la cirugía es la primera opción.

La radioterapia, puede ser considerada después de la resección quirúrgica. También se han descrito tratamientos intra-lesionales con Interferón-Alfa, BCG, y la inyección con virus oncolíticos, como la Rosa de Bengala.

Antiguamente, se utilizaba la perfusión regional e infusiones en el miembro afectado, cuando las recurrencias eran inoperables. Sin embargo, los estudios clínicos no han demostrado que sean de utilidad y que tengan respuesta positiva. Moreno R. (2010)

Manejo de las metástasis regionales

Como ya vimos, en los resultados del MSTL-2, el manejo de un paciente con un ganglio centinela positivo, es controversial. Y en ausencia de metástasis ganglionares clínicamente palpables, a este paciente en particular, se le puede observar, si se tiene la opción institucional de controlar la zona con ultrasonido cada tres meses. Esto es particularmente útil, en la ingle, que es la zona en la que se reportan más complicaciones, principalmente Linfedema. Van A. (2007)

En el caso de la axila, no es tan controversial, porque es menos mórbida. Y en el caso del cuello, dependiendo de las condiciones del paciente y de la institución, podría también observarse.

Cuando las metástasis son clínicamente palpables, o cuando se reporta progresión por ultrasonido, es claro que hay que someter al paciente a una cirugía. No porque esto aumente su sobrevida, sino por vida libre de enfermedad y calidad de vida.

La disección axilar incluye los Niveles I, II y III; sin embargo, diferente al tratamiento del cáncer de mama, debe de incluirse, el fondo de la vena axilar y del plexo, sustancialmente por encima de la vena axilar. En ocasiones, cuando hay compromiso de la vena axilar, ésta puede ser sacrificada y bien tolerada por el paciente. Tsutsumida A. (2016)

En el caso de afectación del plexo braquial, la opción menos mórbida, es preservarlo y añadir radio terapia.

La disección inguinal, se define como la inclusión de la región superficial inguinal, que es superficial a la fascia y que es superficial a los vasos femorales y en la región inguinal profunda. El Nudo De Cloquet, es el Nudo inguinal profundo que se considera el punto de transición, entre la región inguinal y la región iliaca. Éste debe de localizarse para la evaluación histológica y si éste es positivo, está indicada también una disección iliaca y de obturador. Sheng (2000). Cuando se esqueletiza la arteria y vena femoral, con frecuencia se realiza un colgajo de musculo Sartorio, para cubrir los vasos.

La región iliaca profunda implica, la disección de los ganglios iliacos de los vasos iliacos externos, y de la grasa obturadora; se extiende desde el ligamento inguinal y se puede acceder por vía abdominal o por un abordaje retroperitoneal.

Todos los pacientes con metástasis inguinales, deberían estadiarse con TAC y con PET.

Disección cervical

En cuello, se puede aplicar las mismas directrices del MSTL-2. En caso de ser necesaria una disección cervical, debe de realizarse una disección cervical radical modificada Tipo III. Sin embargo, si una de las tres estructuras están invadidas, pueden ser resecadas. Y, en caso de estar invadida la parótida, también está indicada una parotidectomía superficial. Pathak I. (2001)

Radioterapia en melanoma

La controversia en torno a la radio sensibilidad del melanoma, empezó en la década de los 70, cuando se publicaron por primera vez algunos estudios que demostraban respuesta. Luego, numerosos investigadores, publicaron mejores resultados clínicos con dosis fraccionadas, lo que llevó al RTOG, a desarrollar un estudio prospectivo aleatorizado. El estudio se cerró temprano, cuando el análisis estadístico provisional sugiere, que más acumulación de radioterapia no genera una diferencia estadística en los brazos. Shang DT. (2006)

A pesar de los resultados de este estudio y de otros, muchos investigadores aún sostienen que el melanoma, es una patología radio resistente. La radioterapia es particularmente apropiada para pacientes con enfermedad generalizada y expectativa de vida corta, porque provee un alivio rápido, pero tiene mucha toxicidad tardía. Agrawal S. (2009)

Radioterapia en la metástasis locoregional

Está indicada en pacientes con ganglios de más de 3cms de diámetro con 4 o más ganglios linfáticos involucrados, o con enfermedad recurrente. Los informes retrospectivos, reportan tasas de control locoregional de 80 a 93%, pero no aporta un beneficio a la supervivencia. La mayoría de los informes citan tasas de supervivencia a 5 años del 33 al 0%.

La radioterapia, es particularmente útil, para el control local del melanoma desmoplásico. No así, para los demás subtipos histológicos. Strom T. (2014)

Terapia sistémica

La terapia sistémica es el campo que está en mayor popularidad. En este momento están en curso muchos estudios. En el presente documento, sólo vamos a mencionar las opciones que hay disponibles y las indicaciones que nos competen.

La terapia adyudante sistémica está indicada para estadios III o mayores, y en pacientes con melanoma ulcerados (IIb y IIc), es decir, un paciente con biopsia de ganglio centinela positivo, tiene indicada terapia adyudante. Las opciones de medicamento se dividen en tres grandes grupos:

Inmunoterapia: se basa en dos medicamentos y ambos son Agentes Anti-PD-1, que son Pembrolizumab o Nivolumab. Ribas A. (2015)

Agentes Citotóxicos que han caído en desuso por su toxicidad y su poco efecto positivo.

Terapia Blanco Específica: está dirigida a varias mutaciones específicas; Drabafenib y Trametinib y Bemurafenib. Están dirigidos a pacientes con mutaciones en el BRAF. Imatinib, está dirigido a pacientes con mutaciones en el KIT. Larkin J. (2014)

El interferón, que era hasta hace poco el medicamento de referencia para el melanoma, ya no se usa, porque está comprobado que su efecto positivo es de apenas un 4%, contra muchos efectos secundarios deletéreos para el paciente.

Los resultados del MSTL-II, deben de analizarse en los próximos años, para determinar las indicaciones de adyudancia en los pacientes con melanoma maligno localmente avanzado. Debido a que todo el material publicado hasta el año 2017, en términos de adyudancia,

implicaba que los pacientes habían sido sometidos a un vaciamiento ganglionar. Por tanto, es necesario analizar, si la eficacia de los tratamientos será la misma, o no, en los pacientes a los que no se les practique un vaciamiento ganglionar, previo a la utilización de los medicamentos descritos en este documento.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Tipo de Estudio.

Este es un estudio transversal descriptivo, en pacientes con diagnóstico de cáncer de piel, realizado entre marzo del 2017 y marzo 2018.

2. Selección de los individuos.

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de cáncer de piel, atendidos en Cirugía Menor Oncológica, del Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital San Juan de Dios, en San José de Costa Rica.

2.1 Criterios de Inclusión.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de piel que tuvieran una biopsia formal definitiva.

2.2 Criterios de Exclusión.

Se excluyeron todos los pacientes en cuya biopsia definitiva el diagnóstico fuera diferente a cáncer de piel, a pesar de que el diagnóstico inicial, fuera ése. De un total de 130 pacientes, se excluyen 30, porque el diagnóstico no coincide con el objetivo a analizar. No se discriminaron pacientes por edad, sexo, localización, ni ninguna otra variable.

3. Fuentes y Recopilación de los Datos.

Se revisaron las biopsias formales de cada paciente, para adquirir los datos histopatológicos. También, el registro de la cirugía menor, para obtener datos del

perfil de la población. Se incluyeron en un formulario preestablecido en Formato Excel.

Se construyó una base de datos con los siguientes indicadores:

- a) Nombre.
- b) Cédula de identidad.
- c) Diagnóstico.
- d) Número de teléfono.
- e) Número de procedimientos.
- f) Tipo histológico.
- g) Topografía.
- h) Sexo.
- i) Edad.
- j) Servicio de Referencia.
- k) Ganglios comprometidos.
- l) Ganglio centinela.
- m) Invasión perineural.
- n) Invasión angiolinfática.
- o) Márgenes comprometidos.
- p) Número de estadíos.
- q) Mohs.
- r) Médico Cirujano.
- s) IHQ.
- t) Reconstrucción en Sala Menor.
- u) Médico Patólogo.

4. Procesamiento de datos

Posterior al llenado de los formularios los datos fueron ingresados en un formulario diseñado en Limesurvey para su posterior análisis.

5. Análisis de datos

Para el análisis de datos se estimó las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de la media para las variables cuantitativas. Tanto para los porcentajes como para las medias se estimó el intervalo de confianza al 95%(IC95%).

La determinación de frecuencias y porcentajes se realizó para la distribución según sexo, grupo de edad, tipo de cáncer, tipo histológico por tipo de cáncer, topografía, presencia de invasión perineural y angiolifática, determinación de ganglio centinela, compromiso de márgenes, número de estadios, servicio de referencia, compromiso ganglionar, indicación de tinción con IHQ y necesidad de reconstrucción en sala de cirugía menor. Además se determinó la media del número de procedimientos realizados, número de estadios, número de procedimientos atendidos por médico cirujano y médico patólogo.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 10.1 (Stata Corp, 2009 Texas, USA)

6. Aspectos Éticos

El presente trabajo respeta los principios de autonomía, beneficencia/no maleficencia y justicia.

Además, no representa ningún conflicto de interés. No está financiado por ningún ente, más que el de la estudiante para fines educativos.

RESULTADOS

Un total de 100 pacientes con diagnóstico de cáncer de piel fueron evaluados durante el periodo atendidos en el Servicio de Oncología Quirúrgica, cuya distribución según sexo fue de 50% (IC95%:40.20-59.80) para cada uno de los sexos. *Cuadro 1*

Cuadro 1: Distribución de pacientes con cáncer de piel según sexo. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Sexo	n	%	IC95%
Femenino	50	50.00	40.20-59.80
Masculino	50	50.00	40.20-59.80

La distribución según grupo de edad evidenció que el grupo más frecuente fue el de mayor a 69 años que se presentó en el 54.00%(IC95%:44.23-63.77), seguido del grupo de 60 a 69 años con un 20.00%(IC95%:12.16-27.84) y el grupo de 50 a 59 años en menor porcentaje.

Cuadro 2

Cuadro 2: Distribución de pacientes con cáncer de piel según grupo de edad. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Grupo de Edad (años)	n	%	IC95%
De 20 a 29	1	1.00	-0.95-2.95
De 30 a 39	4	4.00	0.16-7.84
De 40 a 49	6	6.00	1.35-10.65
De 50 a 59	15	15.00	8.00-22.00
De 60 a 69	20	20.00	12.16-27.84
Mayor a 69	54	54.00	44.23-63.77

Al evaluar los diversos tipos de cáncer se evidenció que el tipo de cáncer más frecuente fue el CBC en el 68.00%(IC95%:58.86-77.14), seguido del CEC en el 17.00%(IC95%:9.64-24.36) y el melanoma maligno en el 13.00% (IC95%:6.41-19.59) de los casos estudiados.

Cuadro 3

Cuadro 3: Distribución de pacientes con cáncer de piel según tipo de cáncer de piel. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Tipo de Cáncer de Piel	n	%	IC95%
CBC	68	68.00	58.86-77.14
CEC	17	17.00	9.64-24.36
Melanoma maligno	13	13.00	6.41-19.59
Tumor anexial	1	1.00	-0.95-2.95
DFSP	1	1.00	-0.95-2.95

Con respecto a la evaluación según tipo histológico de cada uno de los tipos de cáncer se evidenció que para el CEC los dos tipos histológicos más frecuentes fueron in situ y bien diferenciado, presentes en el 47.06%(IC95%:23.33-70.79) y 23.53%(IC95%:3.37-43.69), respectivamente. Para el tipo tumoral CBC se evidenció que el tipo más frecuente fue el nodular en el 58.82%(IC95%:47.13-70.52) y el acral lentiginoso para los casos de melanoma maligno en el 38.46%(IC95:12.01-64.91). *Cuadro 4*

Cuadro 4: Distribución de pacientes con cáncer de piel según tipo de cáncer y tipo histológico. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

	n	%	IC95%
CEC			
Bien diferenciado	8	47.06	23.33-70.79
In Situ	4	23.53	3.37-43.69
Moderadodiferenciado	2	11.76	-3.55-27.08
Indiferenciado	1	5.88	-5.30-17.07
Moderadamentediferenciado	1	5.88	-5.30-17.07
Invasor	1	5.88	-5.30-17.07
CBC			
Nodular	40	58.82	47.13-70.52
Mixto	15	22.06	12.20-31.91
Trabecular	4	5.88	0.29-11.47
In Situ	2	2.94	-1.07-6.96
In Situ	2	2.94	-1.07-6.96
Superficial	2	2.94	-1.07-6.96
Adenoide	1	1.47	-1.39-4.33
Nodular	1	1.47	-1.39-4.33
Mixto	1	1.47	-1.39-4.33
Melanoma maligno			
Acrallentiginoso	5	38.46	12.01-64.91
In Situ	2	15.38	-4.23-35.00
Extensión superficial	2	15.38	-4.23-35.00
Displasia	1	7.69	-6.79-22.18
Superficial	1	7.69	-6.79-22.18
Lentiginoso	1	7.69	-6.79-22.18
Léntigo maligno	1	7.69	-6.79-22.18

Al evaluar la distribución según topografía se evidenció que las dos más frecuentes fueron H en el 60.00%(IC95%:50.40-69.60) y M en el 24.00%(IC95%:15.63-32.37) *Cuadro 5*

Cuadro 5: Distribución de pacientes con cáncer de piel según topografía. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Topografía	n	%	IC95%
H	60	60.00	50.40-69.60
M	24	24.00	15.63-32.37
L	16	16.00	8.81-23.19

El número de procedimientos medio fue de 2.87 (IC95%2.52-3.22) procedimientos por paciente.

Con respecto a la invasión perineural se evidenció que el 9.00%(IC95%:3.39-14.61) la documentó como positiva e invasión angiolinfática en el 7.00% (IC95%:2.00-12.00).

Cuadro 6

Cuadro 6: Distribución de pacientes con cáncer de piel según presencia de invasión. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

	n	%	IC95%
Invasiónperineural	9	9.00	3.39-14.61
Invasiónangiolinfática	7	7.00	2.00-12.00

La determinación de ganglio centinela se realizó en un caso dentro de los casos de melanoma maligno estudiados que corresponde al 7.69%(IC95%:-9.06-24.45).

Con respecto al compromiso de márgenes se evidenció que estuvo presente en el 14.00% (IC95%:7.20-20.80).

La determinación en el número de estadios se evidenció que el 24.00%(IC95%:15.63-32.37) presentó un estadio, seguido del 19.00%(IC95%:11.31-26.69) dos estadios y un 11.00%(IC95%:4.87-17.13) tres estadios. La determinación de estadios no fue aplicable en el 37.00%(IC95%:27.54-46.46) *Cuadro 7*.

El promedio en el número de estadios fue de 2.11 (IC95%:1.82-2.39)

Cuadro 7: Distribución de pacientes con cáncer de piel según número de estadios. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Número de estadios	n	%	IC95%
1	24	24.00	15.63-32.37
2	19	19.00	11.31-26.69
3	11	11.00	4.87-17.13
4	7	7.00	2.00-12.00
5	2	2.00	-0.74-4.74
No aplica	37	37.00	27.54-46.46

Con respecto al servicio de referencia se evidenció que el servicio con mayor frecuencia de referencias fue el de oncología en 77.00%(IC95%:68.75-85.25), seguido del servicios de dermatología en el 22.00%(IC95%:13.88-30.12) y en menor porcentaje del servicios de cirugía general. *Cuadro 8*

Cuadro 8: Distribución de pacientes con cáncer de piel según servicio de referencia. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Servicio de Referencia	n	%	IC95%
Oncología	77	77.00	68.75-85.25
Dermatología	22	22.00	13.88-30.12
Cirugía General	1	1.00	-0.95-2.95

La presencia de compromiso ganglionar se documentó en el 7.00%(IC95%:2.00-12.00) de los casos estudiados. *Cuadro 9*

Cuadro 9: Distribución de pacientes con cáncer de piel según compromiso ganglionar. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Presencia de compromisoganglionar	n	%	IC95%
No	93	93.00	88.00-98.00
SI	7	7.00	2.00-12.00

Al evaluar la realización de cirugía de Mohs se evidenció que fue aplicada en el 35.00%(IC95%:25.65-44.35) de los casos bajo estudio. *Cuadro 10*

Cuadro 10: Distribución de pacientes con cáncer de piel según realización de cirugía de Mohs. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Cirugía de Mohs	n	%	IC95%
No	35	35.00	25.65-44.35
Sí	64	64.00	54.59-73.41
Desconocido	1	1.00	-0.95-2.95

Con respecto a la confirmación diagnóstica la tinción con IHQ fue requerida en el 9.00%(IC95%:3.39-14.61) de los casos, 90.00% (IC95%:84.12-95.88) no lo requirió y un caso no fue documentado. *Cuadro 11*

Cuadro 11: Distribución de pacientes con cáncer de piel según requerimiento de tinción con IHQ para confirmación diagnóstica. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

IHQ	n	%	IC95%
No	90	90.00	84.12-95.88
Sí	9	9.00	3.39-14.61
Desconocido	1	1.00	-0.95-2.95

Dentro de los casos estudiados se requirió la reconstrucción en sala de cirugía menor en el 83.00%(IC95%:75.64-90.36) y la misma no fue requerida en el 14.00%(IC95%:7.20-20.80)

Cuadro 12

Cuadro 12: Distribución de pacientes con cáncer de piel según indicación de reconstrucción en sala de cirugía menor. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Reconstrucción en Sala de Cirugía Menor	n	%	IC95%
Sí	83	83.00	75.64-90.36
No	14	14.00	7.20-20.80
Desconocido	1	1.00	-0.95-2.95
No aplica	2	2.00	-0.74-4.74

La evaluación del número medio de procedimientos según el médico cirujano se evidenció que los tres médicos con mayor media fueron D con 3.53(IC95%:2.74-4.32), seguido de G3.50(IC95%:-28.26-35.26) y el médico J con un promedio de 3.27 (IC95%:1.89-4.65) procedimientos. *Cuadro 13*

Cuadro 13: Determinación media de procedimientos para cáncer de piel según médico cirujano. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Médico Cirujano	n	Media	IC95%
A	42	2.47	2.01-2.93
D	30	3.53	2.74-4.32
J	11	3.27	1.89-4.65
ACH	4	2.00	0.70-3.29
G	2	3.50	-28.26-35.26
C	1	2.00	--
M	1	4.00	--
R	1	2.00	--
Desconocido	2	2.50	-29.36-38.76
Ignorado	4	2.75	1.95-3.54
No aplica	2	1.00	--

La evaluación media de procedimientos según médico patólogo evidenció que el Dr. Peña fue el que más valoraciones realizó en el 3.21 (IC95%:2.31-4.12) procedimientos, seguido por el Dr. Zúñiga con 2.98 (IC95%:2.49-3.47) procedimientos. *Cuadro 14*

Cuadro 14: Determinación media de procedimientos para cáncer de piel según médico patólogo. Servicio de Oncología Quirúrgica. Marzo, 2017 - Marzo, 2018.

Médico Patólogo	n	Media	IC95%
Dr. Zúñiga	59	2.98	2.49-3.47
Dr. Peña	23	3.21	2.31-4.12
Dr. Alpizar	12	2.08	1.57-2.58
Dr. Villalobos	5	2.60	0.71-4.48
Dr. Guzmán	1	1.00	-

DISCUSIÓN

Inicialmente, se recolectaron 130 pacientes. Luego de depurar la base de datos se excluyeron 30, porque tenían un diagnóstico diferente a cáncer de piel. Un total de 100 pacientes con diagnóstico de cáncer de piel fueron evaluados en un periodo de un año. Fueron atendidos en el Servicio de Oncología Quirúrgica, cuya distribución según sexo fue de 50% (IC95%:40.20-59.80) para cada uno de los sexos. Cuadro 1

Este resultado difiere de las estadísticas mundiales, donde el cáncer de piel es más frecuente en hombres. Dos hombres por cada mujer.

En nuestro país, según las estadísticas del Ministerio de Salud, para la última publicación se encontraba una incidencia casi igual para hombre y para mujeres.

La distribución según grupo de edad, evidenció que el grupo más frecuente fue el del grupo etario mayor a 69 años, que se presentó en el 54.00% (IC95%:44.23-63.77), seguido del grupo de 60 a 69 años con un 20.00% (IC95%:12.16-27.84) y por último, el grupo de 50 a 59 años en menor porcentaje. Cuadro 2

Como se puede observar, la edad sí respeta las estadísticas mundiales y nacionales, donde el cáncer de piel es más frecuente a mayor edad. Además es consecuente con la acumulación del fotodaño y con la mayor aparición de mutaciones genéticas propias de la edad.

Sin embargo, debemos cuestionarnos, si es costo efectivo tratar de forma tan agresiva pacientes de tan alta edad con tumores basocelulares, de histologías no tan agresivas, y con expectativa de vida menor a 10 años.

En paneles internacionales se ha discutido sobre el uso y abuso de la Cirugía de Mohs y también, se ha discutido el tema de las guías sobre el “Apropiate Use Criteria” (AUC). Esto debido a que estas guías carecen de estudios clínicos que respalden su uso.

Sería de utilidad establecer Guías para definir qué pacientes no tienen indicación quirúrgica y pueden observarse, con base en la situación descrita anteriormente.

Debido a que la expectativa de vida ha aumentado, debe de valorarse también la condición clínica de cada paciente. De igual forma, es muy importante evaluar la localización del tumor y si tiene factores de riesgo adicionales. Factores de riesgo como ulceración, que se encuentren cerca de estructuras como el canto interno o el conducto auditivo interno, en cuyo caso la progresión local puede convertir el caso en todo un reto, un asunto difícil de operar si no se hace de primera intención. También debe de tomarse en cuenta el tipo histológico. Por ejemplo, los tumores con variante esclerosante, que no responden a radioterapia adyudante.

En la prescripción en los que la cirugía no sea la mejor opción para pacientes mayores, puede ofrecerse la observación y la radioterapia como tratamiento definitivo.

Para pacientes menores de 60 años, la cirugía sí debe de ser la primera opción. Pues, se fundamenta en esta Tesis que este porcentaje representa al menos un 40 de los pacientes.

Al evaluar los diversos tipos de cáncer se evidenció que el tipo de cáncer más frecuente fue el CBC, en el 68.00% (IC95%: 58.86-77.14); seguido del CEC en el 17.00% (IC95%:9.64-24.36) y el melanoma maligno en el 13.00% (IC95%:6.41-19.59) de todos los casos estudiados. Cuadro 3

Según los tipos de tumores, corresponde a los CBC la mayoría de los casos, lo cual coincide consecuentemente, con las estadísticas mundiales y nacionales.

El CEC, es el segundo en frecuencia y afortunadamente, el MM, es el tumor de piel menos frecuente entre nuestros pacientes. Además, los datos arrojan resultados que muestran tumores poco frecuentes, como los carcinomas de anexos, que también son tumores raros a nivel mundial, pero son agresivos por la destrucción local.

La evaluación según tipo histológico de cada uno de los tipos de cáncer, evidencia que para el CEC los dos tipos histológicos más frecuentes, son *in situ* y bien diferenciado, presentes en el 47.06% (IC95%:23.33-70.79) y 23.53% (IC95%:3.37-43.69), respectivamente.

Afortunadamente, la mayoría de los cáncer tipo epidermoide, se encuentran en estadios tempranos (*in situ*) o son bien diferenciados, ya que es un tumor mucho más agresivo que el tipo CBC y que además no responde adecuadamente a RT.

Para el tipo tumoral CBC, se demostró que el tipo más frecuente fue el nodular en el 58.82% (IC95%:47.13-70.52). Estos datos coinciden de manera afirmativa con las estadísticas del resto del mundo, siendo el subtipo histológico nodular el más frecuente.

En MM, el tipo acral lentiginoso es el más frecuente, 38.46% (IC95:12.01-64.91). Cuadro 4.

La frecuencia del tipo histológico acral lentiginoso, es diferente a la frecuencia que se reporta en el resto del mundo, siendo el más frecuente el nodular. Esto es interesante porque el melanoma acral, tiene una genética totalmente diferente a la del resto de los MM. Es caracterizado por ser mucho más agresivo y no se relaciona tan fuertemente a la exposición solar, como por ejemplo, el tipo léntigo maligno en cabeza y cuello.

Además, tumores acrales lentiginosos, que son más frecuentes en miembros inferiores, se relacionan más con metástasis inguinales, que representan justo el punto de controversia a raíz de los resultados del MSLT II. Debido a que este vaciamiento ganglionar por localización anatómica, es mucho más mórbido que el resto.

La determinación de ganglio centinela se realizó en un caso dentro de los casos de melanoma maligno estudiados que corresponde al 7.69% (IC95%:-9.06-24.45). Lo anterior corresponde probablemente a que este procedimiento se hace habitualmente en sala mayor, y no tenemos registros en la cirugía menor de estos casos.

Al evaluar la distribución según topografía, se evidenció que las dos más frecuentes fueron, H, en el 60.00% (IC95%:50.40-69.60), y M, en el 24.00% (IC95%:15.63-32.37). Cuadro 5.

Dicho de forma natural, esto indica que la mayoría de los tumores se localizan en la cara, las orejas, el cuello o el cuero cabelludo. Este hecho comprueba el soporte teórico-práctico que sustenta este estudio, y en el que se fundamenta la ejecución de la medida médica para realizar procedimientos Mohs, ya que como se expuso en el marco teórico, la zona H es a la que se le confiere mayor riesgo.

Al evaluar la realización de cirugía de Mohs, se evidenció que fue aplicada en el 35.00% (IC95%:25.65-44.35), de los casos bajo estudio. Cuadro 10

Con respecto a la invasión perineural, se demostró que el 9.00% (IC95%:3.39-14.61) la documentó como positiva, con invasión angiolímfática en el 7.00% (IC95%:2.00-12.00).

Esto es un claro indicador de tumores poco agresivos, de los que en la mayoría de los casos se prevé que la cirugía va a constituir su único tratamiento sin que el paciente requiera ayuda. Cuadro 6.

La presencia de compromiso ganglionar, se documentó en el 7.00% (IC95%:2.00-12.00) de los casos estudiados. Cuadro 9. Lo cual señala que, al menos en el caso del CEC y el MM, se diagnostican en estadios tempranos.

Con respecto al compromiso de márgenes, se evidenció que estuvo presente en el 14.00% (IC95%:7.20-20.80).

La determinación en el número de estadios se evidenció que en el 24.00% (IC95%:15.63-32.37), presentó un estadio; seguido del 19.00% (IC95%:11.31-26.69), dos estadios y un 11.00% (IC95%:4.87-17.13), tres estadios. La determinación de estadios no fue aplicable

en el 37.00% (IC95%:27.54-46.46). Cuadro 7. Mientras que en el promedio en el número de estadios, fue de 2.11 (IC95%:1.82-2.39).

Como se puede ver en el resultado de los datos de pacientes recolectados en el trabajo de campo, el número de Estadios está directamente vinculado al tiempo quirúrgico, a que se aumenten los costos de las biopsias y al tiempo que se usa la Sala de Cirugía Menor. Este número puede disminuirse de dos maneras. La primera, es sistematizando el uso del “*debulking*” antes de enviar la capa al Médico Patólogo, ya que está demostrado que realizar esta práctica, disminuye el número de Estadios.

La segunda técnica que puede utilizarse, es desarrollar el hábito del uso del dermatoscopio, para definir los márgenes del tumor. Esto tiene su dificultad. El dermatoscopio no es un instrumento que habitualmente usemos los Cirujanos Oncólogos, puesto que, no estamos entrenados para esta tarea. Sin embargo, si un paciente ya tiene una biopsia confirmatoria del sitio de la lesión, es posible intentar observar las características de los márgenes. Luego, los especialistas que se dedican a manejar este tipo de tumores, debemos de esforzarnos en formar y agudizar el ojo clínico.

Con respecto al Servicio de Referencia se evidenció que el servicio con mayor frecuencia de referencias fue el de Oncología, en 77.00%, (IC95%:68.75-85.25); seguido del Servicio de Dermatología, en el 22.00%, (IC95%:13.88-30.12), y en menor porcentaje del Servicios de Cirugía General. Cuadro 8

Resulta interesante destacar que la mayoría de los pacientes enviados sean de nuestro propio Servicio, ya que los Oncólogos Quirúrgicos no nos dedicamos al diagnóstico de los tumores de la piel. Sin embargo, se observó que en muchos de los pacientes que lo padecen, coexisten otros tumores sólidos. Como todos sabemos, es ampliamente sabido que la inmunidad y también los antecedentes de radioterapia son factores de riesgo conocidos que como consecuencia de su uso y aplicación, desarrollan cáncer de piel. Es por eso que el paciente al que le damos seguimiento por otro tipo de tumor, frecuentemente podría consultar por lesiones en piel, que también terminan siendo cáncer.

El número de procedimientos medio fue de 2.87, (IC95%2.52-3.22), procedimientos por paciente. En algunos pacientes solo se realizaron 1 o 2 procedimientos, en otros incluso hasta 6. Recordemos que los pacientes que tuvieron un cáncer de piel tienen 10 veces más riesgo de desarrollar otro. Por lo tanto, no es infrecuente tratar a un mismo paciente varias veces por este padecimiento.

La evaluación media de procedimientos según Médico Patólogo evidenció que el Dr. Peña, fue el que más valoraciones realizó, en el 3.21 %, (IC95%:2.31-4.12) procedimientos; seguido por el Dr. Zúñiga, con 2.98 % (IC95%:2.49-3.47) procedimientos. Cuadro 14

Análisis de Costos

Según datos obtenidos del Departamento de Validación de Derechos del Hospital San Juan de Dios, actualizados al mes de Junio de 2018, una hora de Sala de Operaciones en la Cirugía Menor Ambulatoria tiene un costo de **₡126.667.⁰⁰**. Este es un monto que representa tan solo el 31,6% del costo/hora en Sala Mayor, que tiene un costo de **₡400.923.⁰⁰**. Se añade además, que un paciente con un procedimiento en Sala Mayor, requiere al menos dos horas en sala y dos días de hospitalización; este último rubro con un costo de **₡693.522.⁰⁰** por día.

En Cirugía Menor Ambulatoria, el promedio de tiempo por paciente es aproximadamente de 1.67 h. Esto refleja un costo por paciente de **₡211.112.⁰⁰** aproximadamente.

En el caso de la Cirugía Mayor el costo mínimo por paciente es de **₡2.188.890.⁰⁰**

En nuestra muestra, si se hubieran operado todos los pacientes en Sala mayor, eso hubiera tenido un costo de **₡218.889.000.⁰⁰**, cuando lo que realmente se invirtió fue **₡54.733.426.⁰⁰**, generando un ahorro de **₡164.155.574.⁰⁰**.

Es importante tener en cuenta que los costos anteriores son aproximados, y que no se tomó en cuenta el costo que añade los exámenes preoperatorios y valoraciones médicas que requieren la mayoría de los pacientes para recibir una anestesia general.

CONCLUSIONES

1. El tipo histológico más frecuente de cáncer de piel, es el Carinoma Basocelular.
2. Cada paciente, recibe un promedio de 2.87 procedimientos.
3. En el Carcinoma Basocelular, el subtipo histológico más frecuente, es el nodular.
4. En el Carcinoma Espinocelular, el tipo de diferenciación más frecuente, es Bien-Diferenciado; y en el Melanoma Maligno, el subtipo histológico más frecuente es el Tipo Acral-Lentiginoso.
5. La topografía más frecuente en donde se presenta el cáncer de piel en nuestra población, es en la Zona H.
6. La frecuencia de cáncer de piel por sexo, es igual para hombres y mujeres.
7. Según edad, el grupo etáreo más importante, fueron los pacientes mayores a 69 años, con una muestra de un 54%. Un 30% de los pacientes, es menor de 50 años.
8. En pacientes con Melanoma Maligno, la frecuencia de realización de ganglio centinela, es baja. Apenas un 7% de los casos analizados.
9. El compromiso ganglionar, en los pacientes con cáncer de piel, es muy bajo, de sólo un 7%.
10. La frecuencia de invasión perineural, en la muestra estudiada, y de invasión angiolímfática; es baja y corresponde a un 7% y a un 9%, respectivamente.
11. La presencia de márgenes comprometidos, ocurrió, en un 14% de los casos.
12. De un total de 100 pacientes, a 64, se les realizó un Procedimiento de Mohs.
13. A 24% de los pacientes, requirieron únicamente, un Estadío, para alcanzar Márgenes Negativos. A 19%, se les practicó dos Estadíos y a un 11%, tres Estadíos. En casos raros, en nuestra muestra, dos, requirieron, cinco Estadíos, o más.

14. Únicamente un 9% de los pacientes, requirieron Tinsiones especiales, para alcanzar un Diagnóstico definitivo, en la Biopsia Formal.
15. El 83% de los pacientes, fueron reconstruidos en Sala Menor. Sólo un 14% de los pacientes, requirieron reconstrucción en Sala de Operaciones.
16. El Dr. Zúñiga, realizó la mayoría de las biopsias en nuestro Servicio (59%).
17. El 77% de los pacientes, fueron captados por el Servicio de Oncología Quirúrgica. Seguido por el Servicio de Dermatología, que refiere a un 22% de los pacientes.
18. El costo de realizar las reconstrucciones en Cirugía menor es un 68.4% menor que en Sala mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. William, 2017, Anatomy of the Skin and Pathogenesis of Non Melanoma Skin Cancer, *Facial PlastSurgClin N Am* 25 283–289.
2. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K, 1997 *Dermatología en Medicina General* 4ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires., 2890. 7.
3. DeVita, Hellman, and Rosenberg's 2014 *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 10th edition.
4. Connolly AH, Baker DR, Coldiron BM, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *DermatolSurg* 2012;38:1582-1603.
5. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of non melanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:164-169
6. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non- metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
7. Suarez B, Lopez-Abente G, Martinez C, et al. Occupation and skin cancer: the results of the HELIOS-I multicenter case-control study. *BMC Public Health* 2007;7:180.
8. Senet P, Combemale P, Debure C, et al. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2012;148:704-708.
9. Khullar G, Saikia UN, De D, et al. Predisposing factors and histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: Experience from a North Indian teaching hospital. *Indian J DermatolVenereolLeprol* 2016;82:273-278.
10. Eroglu A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J SurgOncol* 1996.

11. Mullen JT, Feng L, Xing Y, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann SurgOncol* 2006;13:902- 909.
12. de Lima Vazquez V, Sachetto T, Perpetuo NM, Carvalho AL. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. *World J SurgOncol* 2008;6:73.
13. Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR, et al. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg* 1989;124:115-117.
14. Dika E, Fanti PA, Misciali C, et al. Risk of skin cancer development in 672 patients affected by actinic keratosis. *G ItalDermatolVenereol* 2016;151:628-633
15. Eimpunth S, Goldenberg A, Hamman MS, et al. Squamous Cell Carcinoma In Situ Upstaged to Invasive Squamous Cell Carcinoma: A 5-Year, Single Institution Retrospective Review. *DermatolSurg* 2017;43:698-703.
16. Wermker K, Roknic N, Goessling K, et al. Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression. *Neoplasia* 2015;17:301-305.
17. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol* 2014;150:19-24.
18. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-720.
19. Harris BN, Bayoumi A, Rao S, et al. Factors Associated with Recurrence and Regional Adenopathy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:863- 869.
20. Palme CE, O'Brien CJ, Veness MJ, et al. Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:750-753.
21. Durham AB, Lowe L, Malloy KM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:1171-1176.

22. Gore SM, Shaw D, Martin RC, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38Suppl1:E884-889.
23. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009;31:604-610.
24. almon PJ, Hussain W, Geisse JK, et al. Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggressive variant: a 20-year experience. *DermatolSurg* 2011;37:664-670.
25. Chren MM, Linos E, Torres JS, et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013;133:1188-119.
26. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial PlastSurg* 2013;15:337-343.
27. Lellis RF, Veasey JV, Gonçalves RDJ. Pigmented Bowen's disease associated with high-risk HPV simulating melanoma of the hand. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(5):686-688. doi:10.1590/abd1806-4841.20176331.
28. Lim, Young H. Keratoacanthoma Shares Driver Mutations with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 136(8):1737-41, 2016 08.
29. Riml S, Larcher L, Kompatscher P. Complete excision of non melanotic skin cancer: a matter of surgical experience. *Ann PlastSurg* 2013;70:66-69.
30. Wang et al (2013) In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J LaryngolOtol*. 2013 Jan;127Suppl1:S2-7.
31. Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2001;51:748-755
32. Martin H, Strong E, Spiro RH. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer* 1970;25:61-71

33. Jarkowski A, 3rd, Hare R, Loud P, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J ClinOncol* 2016;39:545-548.
34. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J ClinOncol* 2016;34:3838-3845.
35. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-965.
36. Czerwonka L, De Santis RJ, Horowitz G, et al. Staging cutaneous squamous cell carcinoma metastases to the parotid gland. *Laryngoscope* 2017;127:2063-2069.
37. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998- 2012. *JAMA Dermatol* 2015;151:976-981.
38. Chen JG, Fleischer AB, Jr., Smith ED, et al. Cost of non melanoma skin cancer treatment in the United States. *DermatolSurg* 2001;27:1035-1038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849266>.
39. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-494.
40. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014.
41. BobbakMansouri. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial PlastSurgClin N Am* 25 (2017) 291–301
42. Mohs FE. Mohs micrographic surgery. A historical perspective. *DermatolClin* 1989;7(4):609–11.

43. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Inter-disciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116(15):1736–54.
44. Rhinehart MB, Murphy MM, Farley MF, et al. Sterile versus non sterile gloves during Mohs micrographic surgery: infection rate is not affected. *DermatolSurg* 2006;32(2):170–6.
45. Brewer JD, Gonzalez AB, Baum CL, et al. Comparison of sterile vs non sterile gloves in cutaneous surgery and common outpatient dental procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152(9):1008–14.
46. McGinness JL, Goldstein G. The value of preoperative biopsy-site photography for identifying cutaneous lesions. *DermatolSurg* 2010;36(2):194–7.
47. Ratner D, Bagiella E. The efficacy of curettage in delineating margins of basal cell carcinoma before Mohs micrographic surgery. *DermatolSurg* 2003.
48. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, et al. Non melanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1215- 1222.
49. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009;119:1994-1999.
50. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am AcadDermatol* 2015;72:1021-1026 e1028.
51. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16:729-736.

52. Lacouture ME, Tang JY, Rogers GS, et al. The RegiSONIC disease registry: Preliminary effectiveness and safety in the first 66 newly diagnosed locally advanced basal cell carcinoma (BCC) patients treated with vismodegib. ASCO Meeting Abstracts 2015.
53. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-2179.
54. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233-2240.
55. Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S17-25e11-13.
56. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32:481-492.
57. Gordon D, Gillgren P, Eloranta S, et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study. *Melanoma Res* 2015;25:348-356.
58. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:847-857 e841-818.
59. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
60. A Waldmann, S Nolte, M A Weinstock, E W Breitbart, N Eisemann, A C Geller, R Greinert, B Volkmer & A Katalinic Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening *British Journal of Cancer* 2012 volume 106, pages970–974
61. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012
62. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, et al. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:347-350.

63. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, et al. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255:1165-1170.
64. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann SurgOncol* 2013;20:3961-3968.
65. Meyers MO, Yeh JJ, Deal AM, et al. Age and Breslow depth are associated with a positive sentinel lymph node in patients with cutaneous melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *J Am CollSurg* 2010;211:744-748.
66. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J ClinOncol* 2010;28:3042-3047
67. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long- term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:184-192.
68. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-311; discussion 311-303.
69. M.B. Faries, J.F. Thompson, A.J. Cochran, R.H. Andtbacka, N. Mozzilloet all. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.
70. Eleonora Nacchiero, MD, MichelangeloVestita, MD* , Fabio Robusto, MD, MicheleMaruccia, MD, Paolo Annoscia, MD, Giuseppe Giudice, MD. Surgical management of tumorpositive interval node in melanoma patients an observational study. *Medicine* (2018) 97:18(e0584).
71. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15:416-427.
72. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747.

73. vanAkkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J SurgOncol* 2007;33:102-108.
74. Tsutsumida A, Takahashi A, Namikawa K, et al. Frequency of level II and III axillary nodes metastases in patients with positive sentinel lymph nodes in melanoma: a multi-institutional study in Japan. *Int J ClinOncol* 2016.
75. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000;6:93- 97.
76. Pathak I, O'Brien CJ, Petersen-Schaeffer K, et al. Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern? *Head Neck* 2001;23:785-790.
77. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2006;66:1051- 1055.
78. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844.
79. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1369-1378.
80. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumabrefractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918.
81. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867- 1876.

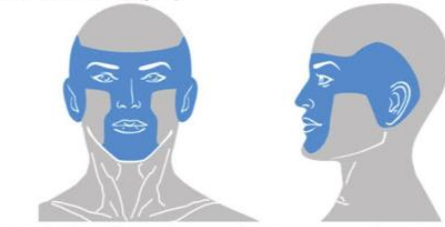
ANEXOS

Anexo 1. Connolly AH (2012)

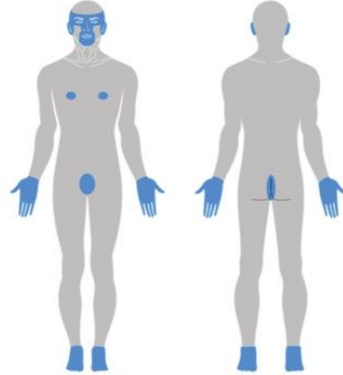
Area H



Face (central face, eyelids [including inner/outer canthi], eyebrows, nose, lips [cutaneous/mucosal/vermillion], chin, ear and periauricular skin/sulci, temple)



Genitalia (including perineal and perianal),
Nipples/areola, Hands, Feet, Ankles, Nail units

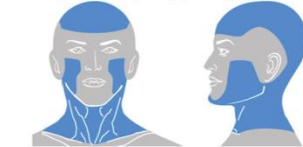


Anexo 2. Connolly AH (2012)

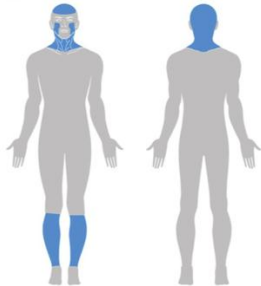
Area M



Cheeks, forehead, scalp, neck, jawline,



Pretibial surface

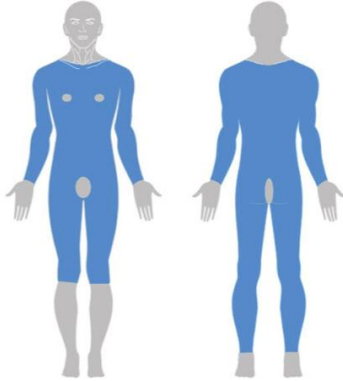


Anexo 3. Connolly AH (2012)

Area L



Trunk, Extremities (excluding pretibial surface, hands, feet, nail units, and ankles)



Anexo 4. NCCN (2018)

RISK FACTORS FOR LOCAL RECURRENCE OR METASTASES

	<u>Low Risk</u>	<u>High Risk</u>
H&P Location/size ¹	Area L <20 mm Area M <10 mm ⁴	Area L ≥20 mm Area M ≥10 mm Area H ⁵
Borders Primary vs. recurrent Immunosuppression Site of prior RT or chronic inflammatory process Rapidly growing tumor Neurologic symptoms	Well-defined Primary (-) (-) (-) (-)	Poorly defined Recurrent (+) (+) (+) (+)
Pathology Degree of differentiation Acantholytic (adenoid), adenosquamous (showing mucin production), desmoplastic, or metaplastic (carcinosarcomatous) subtypes Depth ^{2,3} : Thickness or Clark level Perineural, lymphatic, or vascular involvement	Well or moderately differentiated (-) <2 mm or I, II, III (-)	Poorly differentiated (+) ≥2 mm or IV, V (+)

Anexo 5. NCCN (2018)

Staging

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM Staging Classification for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCC) (8th ed., 2016)

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor smaller than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor 2 cm or larger, but smaller than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor 4 cm or larger in maximum dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*
T4	Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion
T4b	Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen involvement

*Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor); perineural invasion for T3 classification is defined as tumor cells within the nerve sheath of a nerve lying deeper than the dermis or measuring 0.1 mm or larger in caliber, or presenting with clinical or radiographic involvement of named nerves without skull base invasion or transgression.

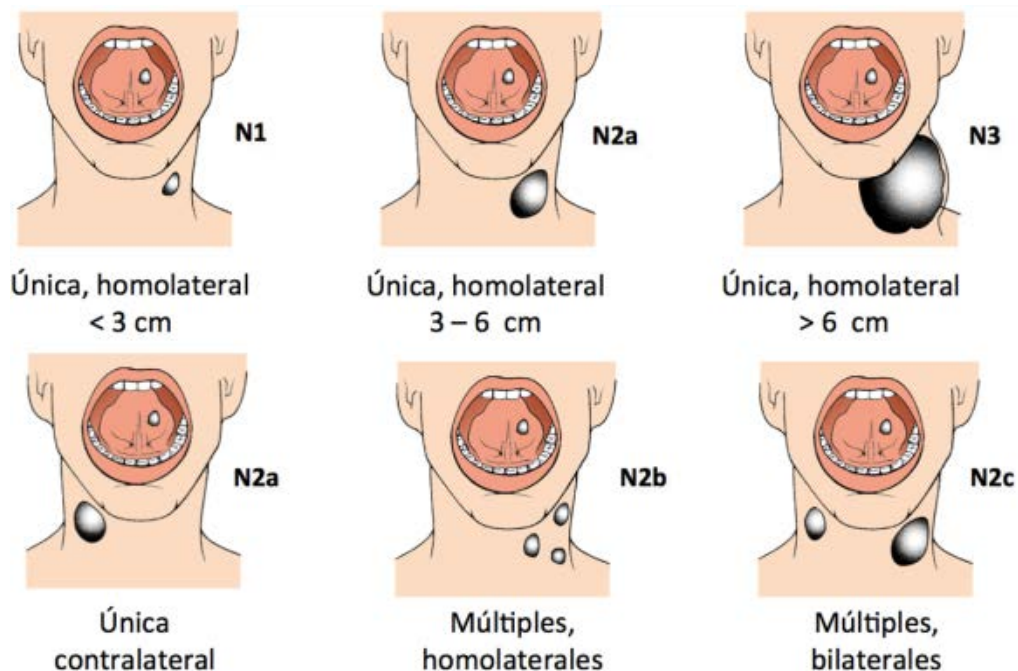
Regional Lymph Node (N)

Clinical N (cN)

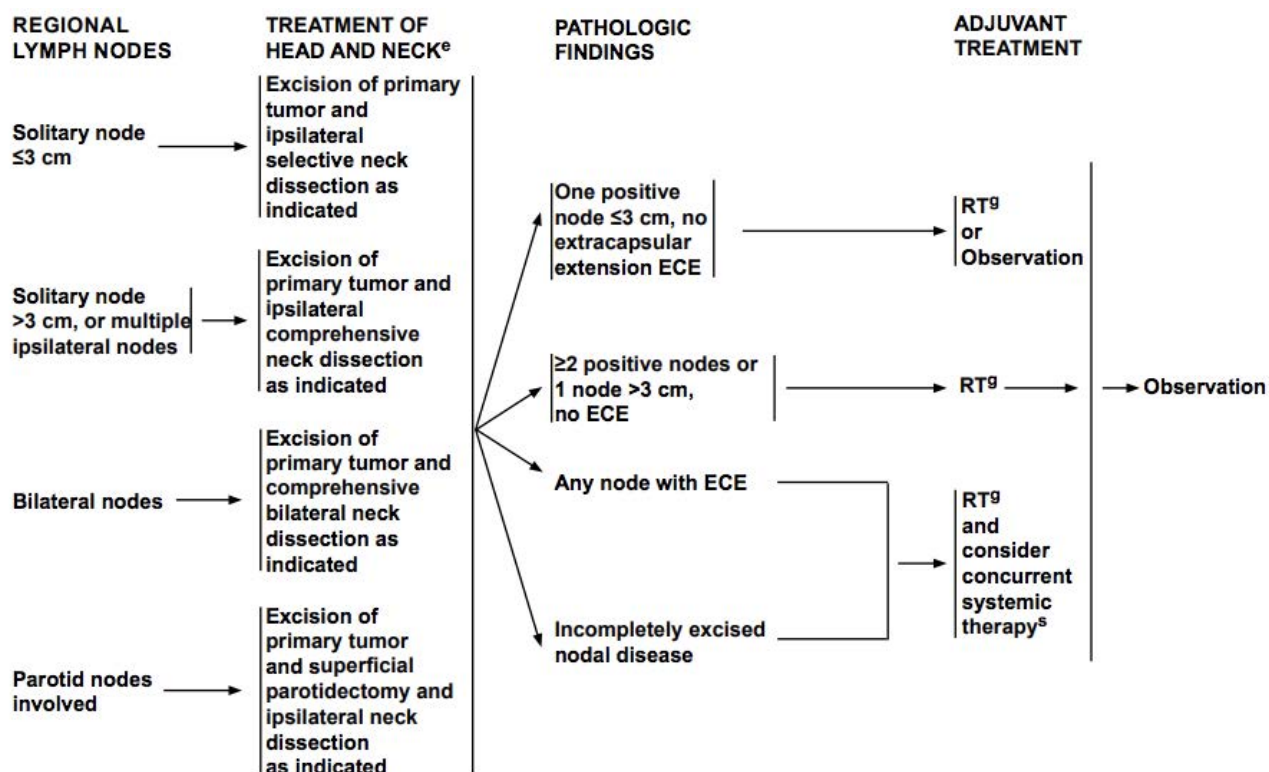
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in any node(s) and ENE (+)

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

Anexo 6. De Vita. (2013)



Anexo 7 NCCN (2018)



Anexo 8 NCCN (2018)

Table 1

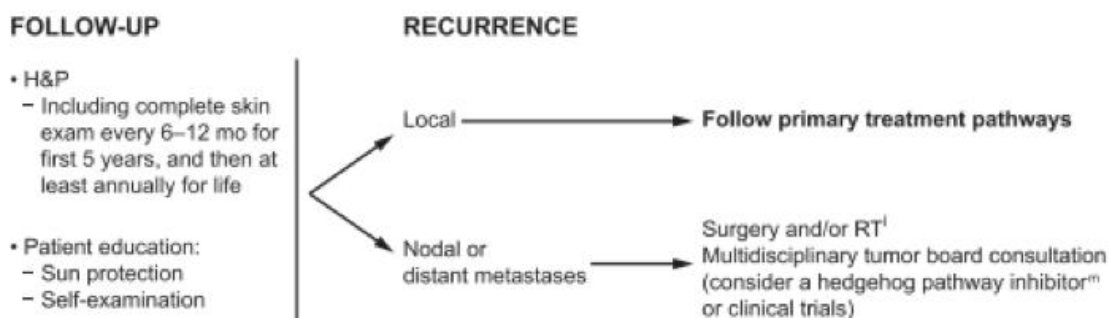
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Definitions of TNM for Melanoma (8th ed., 2016)

Definition of Primary Tumor (T)

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

Anexo 9 NCCN (2018)

Follow-up pathway



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Anexo 10 NCCN (2018)

Definition of Regional Lymph Node (N)

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

Anexo 11 NCCN (2018)

Definition of Distant Metastasis (M)

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

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

Anexo 12 NCCN (2018)

Clinical Staging (cTNM)*

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

Anexo 13 NCCN (2018)

PRINCIPLES OF SURGICAL MARGINS FOR WIDE EXCISION OF PRIMARY MELANOMA

<u>Tumor Thickness</u>	<u>Recommended Clinical Margins²</u>
In situ ¹	0.5–1.0 cm
≤1.0 mm	1.0 cm (category 1)
>1.0–2 mm	1–2 cm (category 1)
>2.0–4 mm	2.0 cm (category 1)
>4 mm	2.0 cm (category 1)

• Margins may be modified to accommodate individual anatomic or functional considerations.