

Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de melanoma cutáneo

Diagnostic validity of immunohistochemical markers S100, HMB-45, MITF, tyrosinase, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 for the diagnosis of cutaneous melanoma.

Luis Gabriel Rocha-Rodríguez,¹ Juan Eduardo Rocha-Aguirre,¹ Nathalia Correa-Vélez,² Santiago Ariza³

Resumen

El melanoma cutáneo es un tumor maligno cuya incidencia ha aumentado. El diagnóstico es histopatológico; sin embargo, existen marcadores de inmunohistoquímica que lo apoyan. El objetivo de esta revisión fue evaluar la validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos como ayuda para el diagnóstico del melanoma cutáneo. Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía utilizando términos MeSH, DeCS, Emtree y naturales. Se utilizó la herramienta QUADAS2 para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios. La heterogeneidad se evaluó con inspección visual de los diagramas de bosque y la realización de una curva ROC con los diferentes puntos de corte para cada marcador. Se encontraron 920 artículos, 18 cumplieron criterios de inclusión (1637 pacientes), que fueron evaluados. El marcador S100 evidenció alta sensibilidad, su especificidad varió entre 0 y 77%. Los marcadores HMB-45 y MITF tuvieron sensibilidades entre 88 y 100% y especificidades entre 17 y 98%. La mayor parte de los estudios analizados tuvieron alto o incierto riesgo de sesgo, con alta heterogeneidad por las características de los pacientes y los diferentes puntos de corte para cada marcador. Los marcadores inmunohistoquímicos MITF y el HMB-45 mostraron el mejor rendimiento operativo. La mayor parte de los estudios encontrados muestran fallas metodológicas, alto riesgo de sesgo y alta heterogeneidad, por lo que se sugiere realizar estudios primarios de mejor calidad metodológica.

PALABRAS CLAVE: Melanoma; inmunohistoquímica; biomarcadores; proteína G de unión al calcio S100; antígenos específicos del melanoma; antígeno MART-1; diagnóstico; pacientes; sensibilidad y especificidad.

Abstract

Cutaneous melanoma is a malignant tumor that has increased its incidence. The diagnosis is histopathological; however, there are immunohistochemical markers that support it. The present work aimed to evaluate the diagnostic validity of immunohistochemical markers, as an aid to the diagnosis of cutaneous melanoma. A systematic literature search was performed, using MeSH, DeCS, Emtree and natural terms. The QUADAS2 tool was used to evaluate the methodological quality of the studies. The heterogeneity was evaluated with visual inspection of the forest diagrams and a Roc curve with the different cut points of each marker. We found 920 articles, 18 met admission criteria (1637 patients), which were evaluated. The S100 marker showed a high sensitivity but its specificity varied between 0% and 77%. The HMB-45 and MITF markers reported sensitivities between 88% and 100% and specificities between 17% and 98%. The majority of the studies analyzed showed a high or uncertain risk of bias, with a high heterogeneity due to the characteristics of the patients and the different cut-off points of each marker.

¹ Especialista en Epidemiología Clínica.
² Residente de Dermatología y especialista en Epidemiología Clínica.
³ Dermatólogo, Departamento de Dermatología.
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Recibido: septiembre 2018

Aceptado: diciembre 2018

Correspondencia

Nathalia Correa Vélez
ncorrea@fucsalud.edu.co

Este artículo debe citarse como

Rocha-Rodríguez LG, Rocha-Aguirre JE, Correa-Vélez N, Ariza S. Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de melanoma cutáneo. Dermatol Rev Mex. 2019 mayo-junio;63(3):278-292.

Immunohistochemical markers MITF and HMB-45 showed the best operative performance. Most of the studies found evidenced methodological flaws, high risk of bias and high heterogeneity, so it is suggested to conduct primary studies with better methodological quality.

KEYWORDS: Melanoma; Immunohistochemistry; Biomarkers; s100 Proteins; Melanoma-Specific Antigens; MART-1 Antigen; Diagnosis; Patients; Sensitivity and Specificity.

ANTECEDENTES

El melanoma cutáneo es un tumor maligno originado de los melanocitos, células derivadas de la cresta neural del ectodermo. En los últimos años se ha descrito que su incidencia está aumentando más rápidamente que cualquier otro tipo de cáncer potencialmente prevenible en todo el mundo.¹ Este aumento podría estar relacionado con el seguimiento más exhaustivo que se ha realizado en la población, lo que coincide con los reportes epidemiológicos en los que se ha descrito que la incidencia de melanoma cutáneo en 1990 en hombres y mujeres fue de 2.3 y 2.2 por 100,000 habitantes, respectivamente, en comparación con 2012 que fue de 21.6 por 100,000 habitantes para la población en general.² El retraso en el diagnóstico del melanoma conlleva a la detección de la enfermedad en estadios avanzados, con escasas opciones terapéuticas y pronóstico adverso.³

La sospecha de la enfermedad se realiza a partir de la clínica; sin embargo, su manifestación es heterogénea, lo que dificulta el diagnóstico.⁴ Establecer el diagnóstico a través de un estudio histopatológico únicamente suele ser difícil en la mayoría de los casos,⁵ por tanto, se usan los marcadores inmunohistoquímicos que permiten establecer diagnósticos más precisos para dirigir el tratamiento.⁶ Entre estos marcadores inmunohistoquímicos destacan la proteína

S100, proteína ácida de unión al calcio que fue descubierta en las células de la glía, se expresa en diversos tejidos y ayuda a la regulación de numerosos procesos celulares, como la contracción, la motilidad, diferenciación celular, entre otros.⁷ Existen dos tipos de anticuerpos que reaccionan con esta proteína permitiendo su visualización, policlonal y monoclonal, ambos marcan lesiones melanocíticas con un patrón de tinción fuerte y difuso que puede teñir tanto el citoplasma como el núcleo.⁸

Asimismo se encuentra el marcador HMB-45, un anticuerpo monoclonal que marca la glicoproteína citoplasmática gp100 de la línea celular Mel-1 en el melanoma pigmentado. Se expresa en términos citoplasmáticos en nevos y en melanomas, detectando su patrón de maduración.^{9,10} Otro marcador es el Melan A, también conocido como MART-1, antígeno asociado con el melanoma, que es reconocido por los linfocitos T citotóxicos expresados por la mayor parte de lesiones melanocíticas benignas y malignas, éste es de gran utilidad para detectar la diferenciación melanocítica con tinción citoplasmática.^{8,9} La tirosinasa es la enzima principal requerida para la hidroxilación de la tirosina en la síntesis de melanina. En melanomas su tinción es finamente granular en el citoplasma, siendo fuerte y difusa al dar positiva.⁷ La PNL2 es un anticuerpo monoclonal que reacciona con melanocitos normales y neutrófilos, sin reaccionar a ningún otro tipo celular.⁹

El factor microftálmico de transcripción (MITF) es una proteína nuclear relacionada con el desarrollo de los melanocitos y la regulación de la síntesis de melanina en lesiones melanocíticas, éste también puede expresarse en macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células de Schwann y células del músculo liso.¹⁰ Tiene marcación nuclear y es útil para cuantificar el número de melanocitos intraepidérmicos en áreas con epidermis pigmentada.^{8,10} Por último, el NKI/C3 es un anticuerpo monoclonal que actúa en una glicoproteína localizada en la membrana interna de las vesículas citoplasmática de los melanocitos.⁸ En el melanoma, este marcador muestra una tinción de la membrana periférica cuando es positivo, lo anterior está descrito en melanoma primario y en metástasis.^{8,10}

Pese a la importante ayuda de estos marcadores inmunohistoquímicos en el diagnóstico diferencial del melanoma, su utilización en la rutina diagnóstica es reciente, por tanto, no hay certeza de su desempeño en el melanoma cutáneo. En la actualidad existe poca bibliografía científica que integre el rendimiento operacional de estos marcadores.⁹ Dada la necesidad de generar nuevos conocimientos alrededor de este escenario, se comunica una revisión sistemática en torno a la validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100, HMB-45, Melan A, tirosinasa, MITF, NKI/C3 y PNL2 como ayuda para el diagnóstico del melanoma cutáneo en adultos con estudio histopatológico positivo.

MÉTODO

Fuentes de datos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos COCHRANE CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y LILACS desde 1965 hasta 2017, usando términos indexados (MeSH, DeCS y Emtree) dados por: diagnóstico, melanoma, biomarcadores, biomarcadores de tumor, proteína G de

unión al calcio S100, antígenos específicos del melanoma, antígeno MART-1, sensibilidad y especificidad. Términos naturales dados por: sensibilidad, especificidad, inmunohistoquímica, proteína S100, HMB-45, NKI/betab, Melan A, diagnóstico, melanoma, pacientes y búsqueda en bibliografía gris. Se incluyeron estudios observacionales (de corte transversal, casos y controles y cohorte), independientemente de su estado de publicación, en los idiomas inglés y español, donde se indicara la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas o los datos para el cálculo de estas características. Se excluyeron cartas editoriales y comentarios de expertos.

Selección de estudios

Tres autores (NC, LR y JR) tamizaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los artículos identificados. Posteriormente se recuperó el texto completo de los estudios posiblemente relevantes. Tres revisores (NC, LR y JR) evaluaron de manera independiente los artículos de texto completo. Se realizó un diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios detallando las razones para la exclusión de los mismos (**Figura 1**).

Extracción y manejo de los datos

Dos autores (NC, JR) obtuvieron de forma independiente los datos de cada estudio utilizando un formato de extracción de datos. Un tercer autor (LR) revisó y comprobó la adecuada extracción. Se extrajo información de las características de los estudios, de la población, tipo de prueba índice y de referencia, con sus respectivos puntos de corte, sensibilidad y especificidad para cada marcador inmunohistoquímico reportado. En los estudios en los que no se reportó la sensibilidad, especificidad o se reportaba en combinación con otro tipo de melanoma, se reconstruyeron tablas 2 x 2 con los datos de melanoma cutáneo para el cálculo de las características.

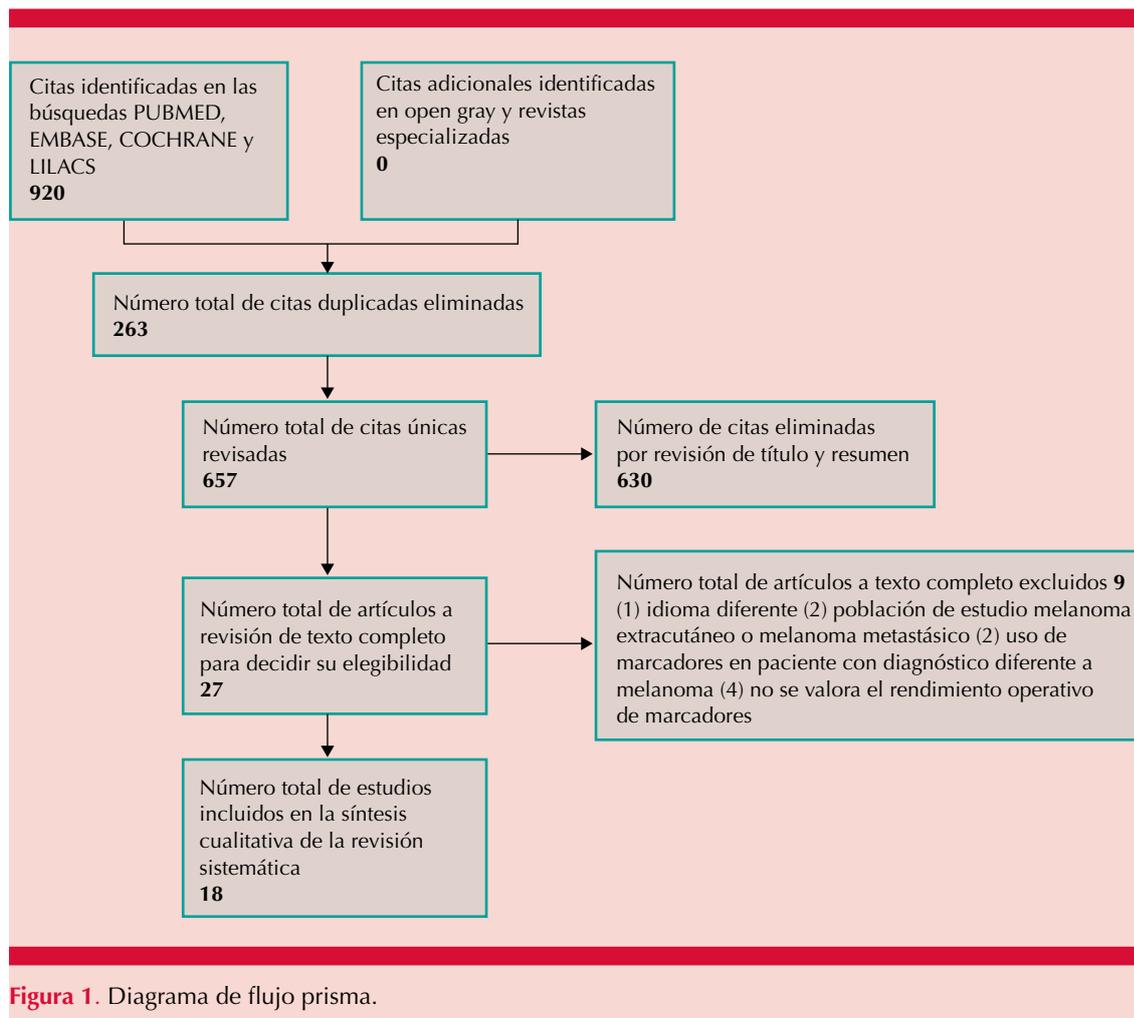


Figura 1. Diagrama de flujo prisma.

Evaluación de la calidad metodológica

Dos autores (NC y JR) evaluaron de manera independiente la calidad metodológica de los estudios seleccionados. Un tercer autor (LR) realizó una revisión adicional de los dominios en que hubo desacuerdo. Se utilizó la herramienta de evaluación para estudios de pruebas diagnósticas (QUADAS-2).^{11,12} En ésta se evaluaron cuatro dominios: selección del paciente, prueba índice, patrón de referencia y flujo y sincronización de la pruebas. Se respondió a cada indicador de calidad en la lista de verificación con una respuesta

“sí”, “no” o “no claro”, proporcionando la razón del juicio emitido por los autores. Los dominios se calificaron como “alto riesgo”, “bajo riesgo” de sesgo o “no claro”, en el programa Review Manager 5 (RevMan versión 5.3).¹³ Las tablas de resúmenes de los datos se realizaron en Word y las tablas 2 x 2 en el programa Excel.

Análisis estadístico y de la heterogeneidad

Se realizó un análisis descriptivo de la información. Se utilizaron diagramas de bosque analizando la variación de la sensibilidad y

especificidad para cada marcador inmunohistoquímico. Posteriormente se desarrolló una curva ROC en la que se analizó la variabilidad de los puntos de corte de la sensibilidad y especificidad, de acuerdo con los resultados de cada uno de los marcadores.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Se identificaron 920 artículos en las bases electrónicas, no se hallaron artículos en revistas especializadas o fuentes de bibliografía gris. Luego de eliminar los duplicados se obtuvieron 657 artículos que fueron revisados por título y resumen, de este modo se seleccionaron 27 artículos para revisión en texto completo, con el fin de determinar su elegibilidad para su inclusión en la revisión final. Se excluyeron 9 artículos tras la revisión de texto completo. Finalmente, se incluyeron 18 artículos en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática (**Figura 1**).

Calidad metodológica de los estudios incluidos

La **Figura 2** muestra el riesgo global de sesgo por cada dominio evaluado y la aplicabilidad como un porcentaje dentro del total de los estudios incluidos. La **Figura 3** representa los resultados de la evaluación de la calidad de cada estudio.

Dominio 1: selección de pacientes

El 70% de los estudios mostró alto riesgo de sesgo porque la forma de selección de los pacientes no se realizó de manera consecutiva o aleatoria, con excepción de cuatro de ellos en los que la selección fue incierta o no se encontraba claramente establecida, lo que genera alta preocupación en su aplicabilidad.¹⁴⁻¹⁷

Dominio 2: prueba índice

Se considera que el riesgo de sesgo es incierto en la mayor parte de los estudios con 70%, a excepción de tres de ellos en los que el riesgo fue bajo. La causa de estos hallazgos se atribuye a que no fue claro si los resultados de la prueba índice se interpretaron sin conocimiento de los resultados del patrón de referencia.^{14,17,18}

Dominio 3: prueba de referencia

En 60% de los estudios evaluados se encontró un riesgo de sesgo incierto porque no se especificó si la interpretación de los patrones de referencia fue llevada a cabo sin conocer los resultados de la prueba índice, lo que conlleva a aplicabilidad incierta.

Dominio 4: flujo y tiempo

Para este dominio se encontró un riesgo bajo de sesgo porque todos los pacientes recibieron los mismos estándares de referencia y se incluyeron al final del análisis.

Hallazgos

Las características de los estudios incluidos se muestran en el **Cuadro 1**. Se analizaron 1637 pacientes, todos los estudios se publicaron en idioma inglés. Se evidenció que el marcador estudiado con más frecuencia fue el MIT,^{15,17,19,20} seguido del HMB-45,^{5,18,21-24} S100,^{5,17,18,21-24} tirosinasa,^{22,23,25-27} Melan A^{17,18,22,24,26} y PNL2.^{14,28} No hubo reporte del uso de NKI/C3 bajo los criterios de elegibilidad establecidos.

Entre las características del grupo de pacientes con diagnóstico de melanoma, en algunos estudios se incluyeron pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo de tipo desmoplásico y fusiforme.^{14,16,23-25,28-30} Respecto a las carac-

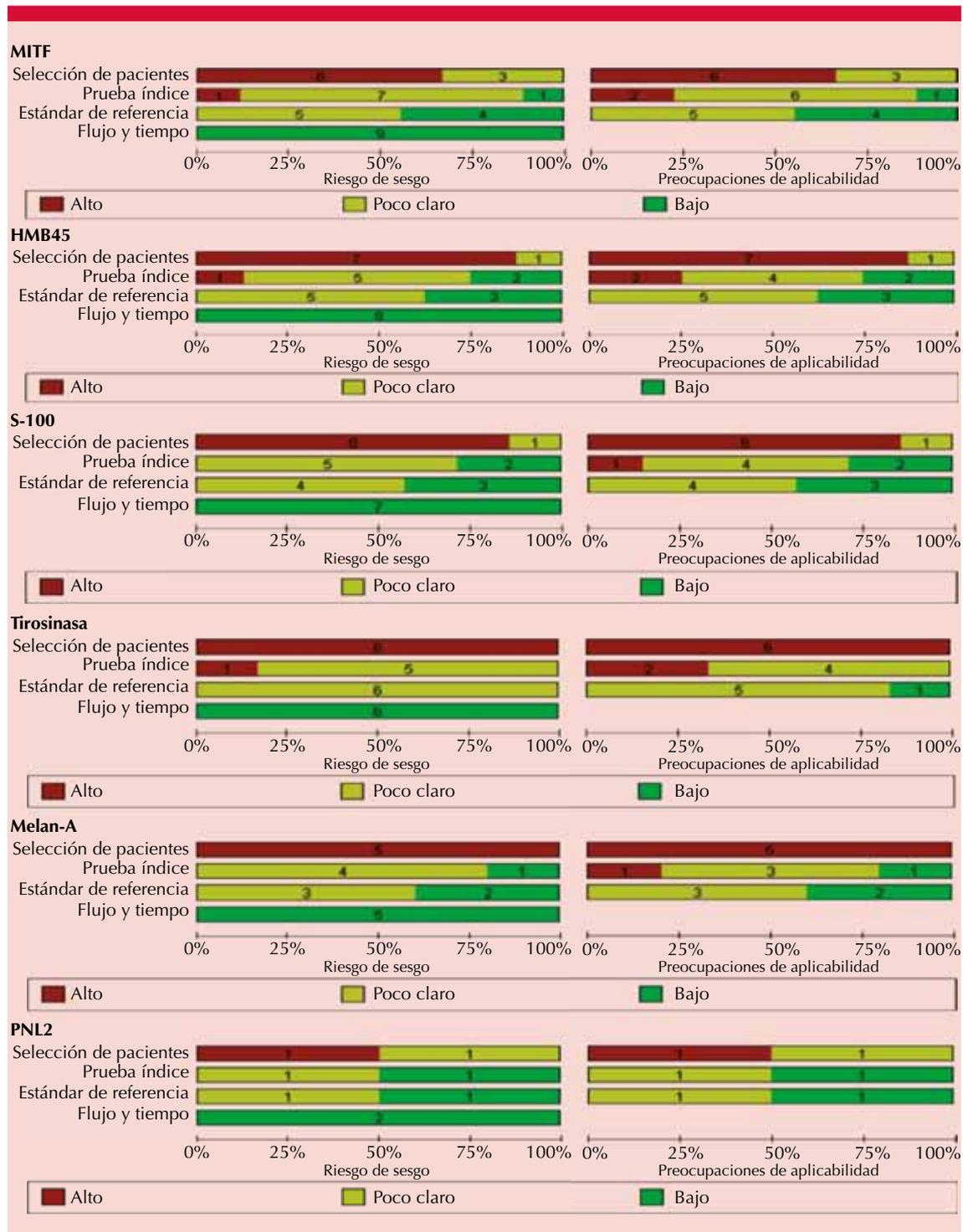
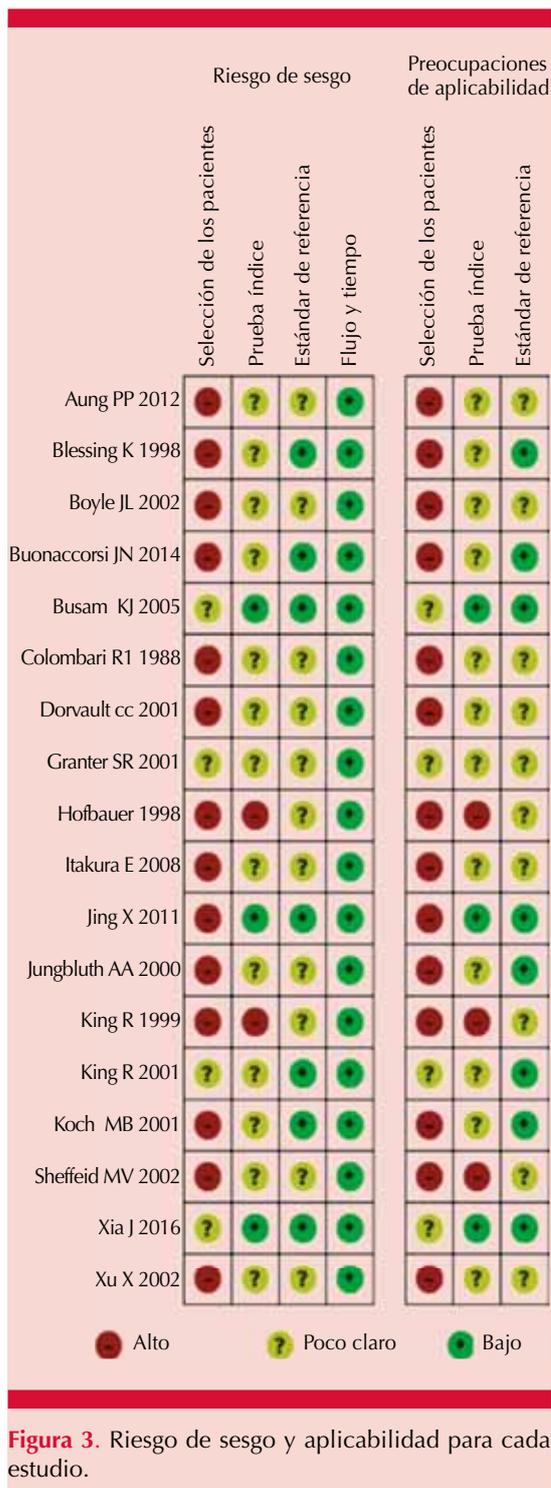


Figura 2. Riesgo de sesgo y aplicabilidad por marcador.



terísticas del grupo control encontradas en los estudios, se evidenció gran variabilidad en los diagnósticos incluidos entre los que destacan diferentes tipos de nevos melanocíticos.^{5,16,17,19,24,26,27-29} En el resto de los estudios se incluyó otro tipo de tumores no melanocíticos entre los que se encontraban: tumores malignos de nervios periféricos, neurofibromas, dermatofibroma, schwannoma, leiomioma, leiomiosarcoma, tumores mesenquimales, tumores neuroectodérmicos y tumores hematopoyéticos.^{14,16,21,22,25,28,30}

El resumen de las características operativas de cada marcador (sensibilidad y especificidad) se describe en la **Figura 4** con su respectivo diagrama bosque.

S100

El desempeño de este marcador en los estudios demostró alta sensibilidad, de 88 (IC95% 73-96) a 100% (IC95% 48-100). Su especificidad fue variable, entre 0% (IC95% 0-19) en el estudio de Blessing (1998) y 77% (IC95% 61-88) en el estudio de Jing (2011). Entre los estudios en los que se incluyó el diagnóstico de melanoma desmoplásico (Boyle, 2002, Blessing, 1998), el desempeño del marcador varió considerablemente con especificidad de 0 (IC95% 0-19) a 33% (IC95% 21-47).

HMB-45

Este marcador mostró tener alta sensibilidad (del 100%, IC95% 48-100) y especificidad de 98% (IC95% 90-100), a excepción del estudio de Blessing (1998) que reportó especificidad de 17% (IC95% 4-41). Además, se observó variación del desempeño en los estudios donde se tuvo en cuenta el diagnóstico de melanoma desmoplásico (Boyle, 2002, Blessing, 1998),

Cuadro 1. Características de los estudios (continúa en la siguiente página)

Autor	Año de publicación	Diseño del estudio	País	Marcador inmunohistoquímico evaluado	Características del grupo de melanoma	Características de grupo del no melanoma	Número total de pacientes analizados
Jungbluth ³⁰	2000	Casos y controles	Estados Unidos	Tirosinasa	Melanoma/melanoma desmoplásico	Tumores no melanocíticos	312
Busam ¹⁴	2005	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	PNL2	Melanoma desmoplásico	Tumores no melanocíticos	89
Dorvault ²¹	2001	Casos y controles	Estados Unidos/Canadá	S100, HMB-45, MITF	Melanoma	Tumores no melanocíticos	81
Itakura ²⁶	2008	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	Tirosinasa, Melan A	Melanoma	Nevo melanocítico, tumores no melanocíticos	38
Granter ¹⁵	2001	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	MITF	Melanoma desmoplásico/fusiforme	Tumores no melanocíticos	45
Hofbauer ²⁷	1998	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Suiza	Tirosinasa	Melanoma	Lentigo maligno, nevo azul, nevo de Spitz	71
Boyle ²³	2002	Casos y controles	Estados Unidos	S100, HMB-45, tirosinasa	Melanoma/melanoma desmoplásico	Neurofibromas, dermatofibromas, dermatofibrosarcoma, schwannomas	60
Blessing ²⁴	1998	Casos y controles	Reino Unido	S100, HMB-45, Melan A	Melanoma/melanoma desmoplásico	Nevo atípico, nevo compuesto	43
Koch ²⁹	2001	Casos y controles	Estados Unidos	MITF	Melanoma desmoplásico/fusiforme	Cicatrices, neurofibroma, tumor maligno de nervio periférico, fibroxantoma atípico, sarcoma de células claras, schwannoma melanótico, nevo azul	79
Sheffield ²²	2002	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan A	Melanoma	Tumores no melanocíticos	72
Buonaccorsi ¹⁹	2014	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	MITF	Melanoma	Queratosis actínica	70
Aung ²⁸	2012	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Finlandia	PNL2	Melanoma desmoplásico	Sarcoma de células claras, nevo cutáneo pigmentado	77

Cuadro 1. Características de los estudios (continuación)

Autor	Año de publicación	Diseño del estudio	País	Marcador inmunohistoquímico evaluado	Características del grupo de melanoma	Características de grupo del no melanoma	Número total de pacientes analizados
Colombari ⁹	1988	Casos y controles	Italia	S100, HMB-45	Melanoma	Lentigo simple, nevos de unión, nevo compuesto, nevo intradérmico, nevo azul, nevo de Spitz	115
King ²⁰	1999	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	HMB-45, MITF	Melanoma	Tumores no melanocíticos	129
King ¹⁶	2001	Casos y controles	Estados Unidos	MITF	Melanoma/melanoma desmoplásico	Nevo displásico, nevo azul, nevo de Spitz, nevus fusiforme, nevo simple	152
Xia ¹⁷	2016	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	China	S100, HMB-45, MITF	Melanoma	Nevo pigmentado, nevo azul, nevo de Spitz	32
Xu ²⁵	2002	Casos y controles	Estados Unidos	S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan A	Melanoma desmoplásico/fusiforme	Tumores malignos del nervio periférico, schwannomas, neurofibromas	62
Jing ¹⁸	2011	Pruebas diagnósticas (corte transversal)	Estados Unidos	S100, HMB-45, Melan A	Melanoma	Tumores no melanocíticos	100

con sensibilidad de 88% (IC95% 69-97) a 100% (IC95% 98-100) y especificidad entre 17% (IC95% 4-41) y 98% (IC95% 90-100).

MITF

El MITF demostró alta sensibilidad (del 100%, IC95% 91-100) y especificidad (del 100%, IC95% 3-100); sin embargo, en los estudios que incluyeron el diagnóstico de melanoma desmoplásico (Granter, 2001, Koch, 2001, King, 2001, Xu, 2002) la sensibilidad fue baja, de 27% (IC95% 12-46) en el estudio de Xu (2002) y 55% (IC95% 95-100) en el estudio de Koch (2001). En cuanto a la especificidad se evidenció variabilidad entre 67% (IC95% 45-84) en el estudio de Granter (2001) y 98% (IC95% 94-100) en el estudio de King (2001).

Melan A

De este marcador se apreció alta sensibilidad a excepción del estudio de Xu (2002) con sensibilidad de 57% (IC95% 37-75). También se apreció gran variabilidad en los resultados de especificidad en todos los estudios, uno de ellos con valor de 0% (Blessing, 1998). Ambos estudios realizados tomaron en cuenta el diagnóstico de melanoma desmoplásico.

Tirosinasa

La tirosinasa reveló gran variabilidad de su desempeño operacional en todos los estudios. Se evidenció baja especificidad (de 2%, IC95% 0-13) en el estudio de Hofbauer (1998), éste tuvo como población de control lesiones melanocí-

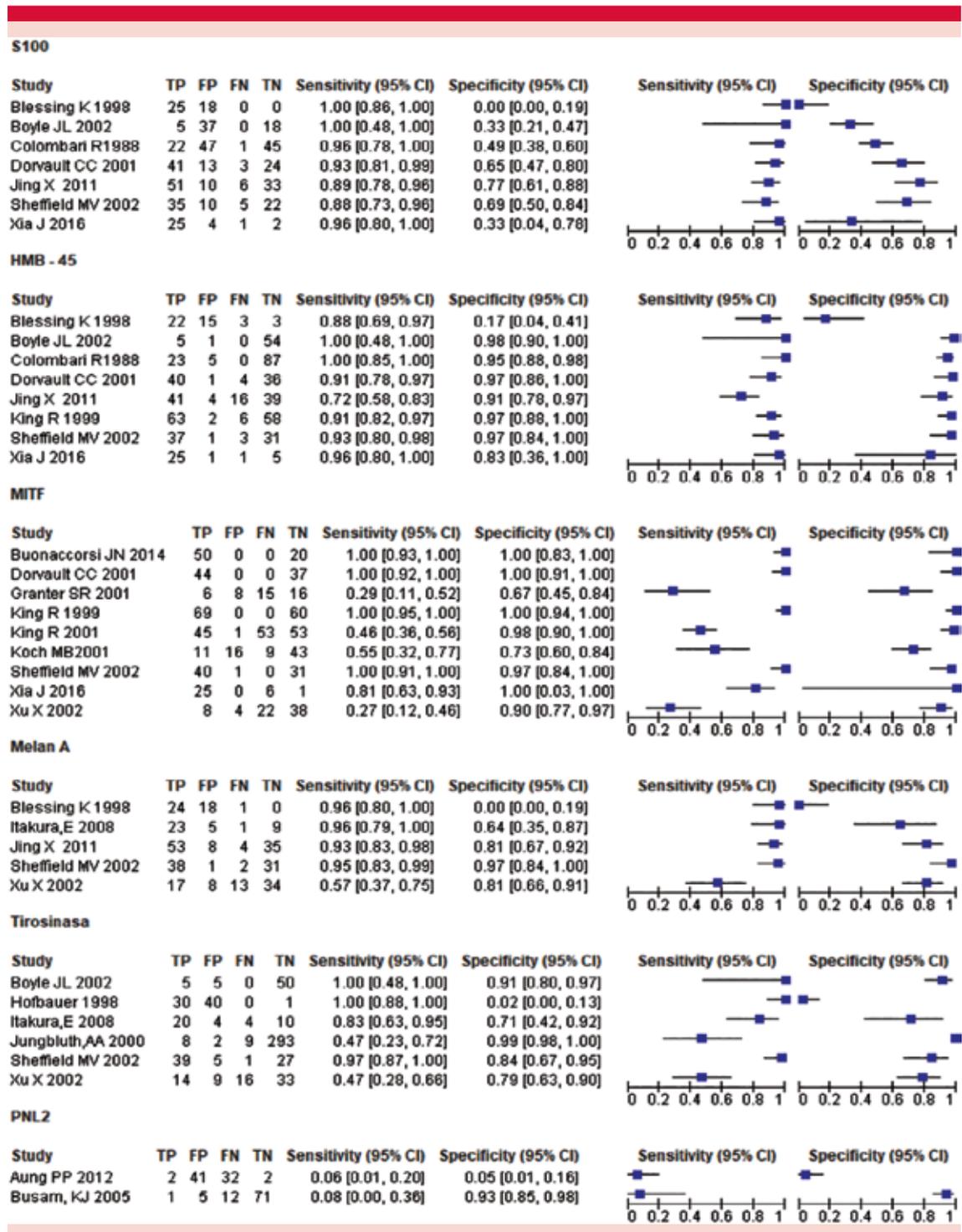


Figura 4. Características operativas de cada marcador.

ticas que incluían lentigo maligno, nevo azul y nevo de Spitz, lo que pudo influir en el resultado por las características de este marcador.

PNL2

Fue el único marcador en el que todos los estudios encontrados tuvieron en cuenta únicamente el diagnóstico de melanoma desmoplásico. La sensibilidad fue muy baja, varió de 6% (IC95% 1-20) en el estudio de Aung (2012) a 8% (IC95% 0-36) en el de Busam (2005). La especificidad fue variable, se encontró entre 5% (IC95% 1-16) y 93% (IC95% 85-98), respectivamente para los estudios descritos.

NKI/C3

No se encontraron estudios de acuerdo con los objetivos planteados en esta revisión sistemática que evaluaran el rendimiento operacional de este marcador para el diagnóstico del melanoma cutáneo.

Heterogeneidad de los estudios

Respecto a la valoración de la heterogeneidad de los estudios, se realizó una inspección visual de los gráficos de bosque obtenidos, en los que se notaba alta variabilidad en los valores reportados de sensibilidad y especificidad en los diferentes estudios para cada uno de los marcadores. Este mismo análisis se aprecia en la **Figura 5**, donde se identifica tendencia a la dispersión de los valores, por lo que se dificulta su unificación para obtener un dato ponderado. Esto parece estar influido en gran parte por los métodos de selección utilizados en los diferentes estudios al momento de escoger los casos que serían parte del grupo control y de melanoma, que en la mayor parte no se describía si se realizó de manera consecutiva o aleatoria. Además, se evidenció un número reducido de pacientes, lo que resultó en intervalos de confianza muy amplios.^{14,16,18,23,26} A pesar de ello, es posible analizar de acuerdo

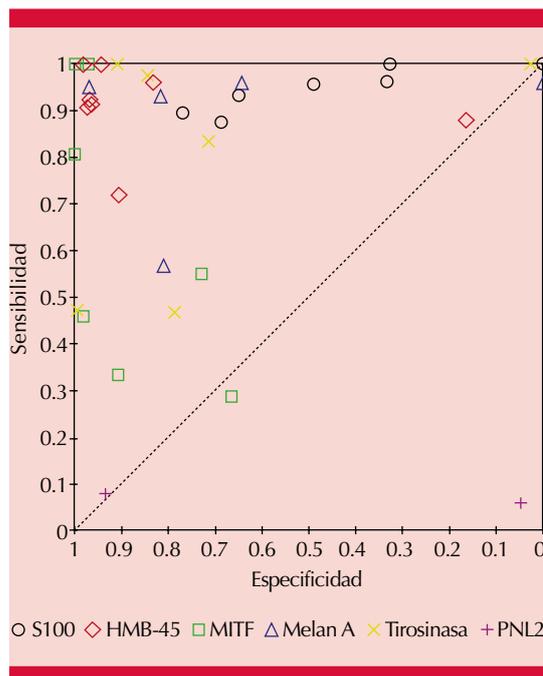


Figura 5. Curva ROC. Puntos de corte de los diferentes estudios para evaluar sensibilidades y especificidades.

con los resultados de la **Figura 6** el desempeño del marcador HMB-45 y el MITF cuyos umbrales son los más altos, con área debajo de la curva un poco más amplia en comparación con la de los demás.

DISCUSIÓN

Los marcadores inmunohistoquímicos son una herramienta que en los últimos años se ha utilizado como complemento del estudio histopatológico en el diagnóstico del melanoma. La sospecha de la enfermedad surge a partir de la clínica; sin embargo, por su manifestación heterogénea, establecer el diagnóstico a través de un estudio histopatológico únicamente suele ser difícil en la mayoría de los casos;⁵ es aquí donde juega un papel importante el uso de los marcadores inmunohistoquímicos para generar información adicional al estudio histopatológico, que es el patrón de referencia.

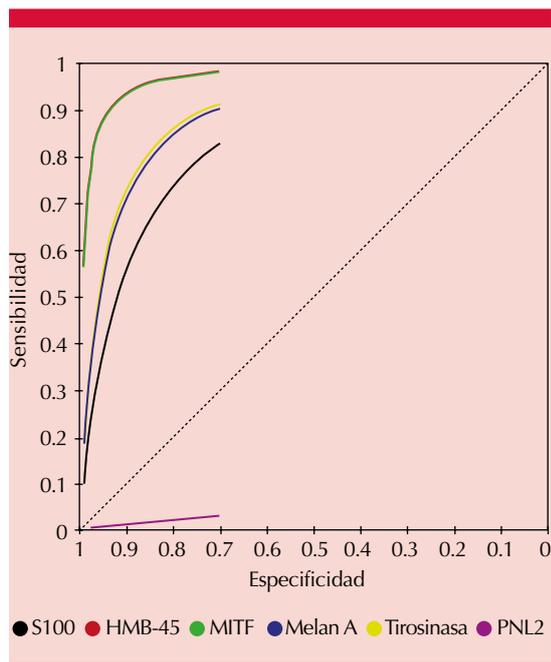


Figura 6. Curva ROC. Umbrales de los marcadores por estudio.

Los marcadores más utilizados en la actualidad para el diagnóstico de melanoma cutáneo y sus diferentes variantes incluyen MITF, PNL2, NKI/C3, HMB-45, tirosinasa y la proteína S100, este último es el más conocido y utilizado en muchos de los servicios de patología.²³ Sin embargo, en la práctica clínica, son pruebas utilizadas como ayuda diagnóstica y en la actualidad no se conoce el desempeño exacto de cada prueba, por lo que no existe un protocolo estandarizado para su utilización.

El marcador HMB-45 demostró sensibilidad alta para melanoma cutáneo incluido el desmoplásico, que es poco frecuente, según los estudios de Boyle (2002) y Blessing (1998), con sensibilidad que varió entre 88 y 100%, además, resalta su alta especificidad en la mayor parte de los estudios.^{5,17,18,20-22,24} El S100 es un marcador muy sensible, pero de poca especificidad, lo

que está relacionado con su expresión en otros tejidos diferentes a la piel, como el sistema nervioso central, las células músculo-epiteliales, adipocitos, condrocitos, histiocitos y células de Langerhans.^{17,18,21} En relación con los marcadores Melan A y tirosinasa, se evidenció variabilidad en sus características operacionales. Además, se reconoció que los marcadores con mayor rendimiento operativo para el diagnóstico de melanoma subtipo desmoplásico y fusiforme fueron el MITF junto con el HMB-45. Sin embargo, en los estudios de Granter (2001), Koch (2001), King (2001) y Xu (2002) la sensibilidad fue baja. El PNL2 fue el marcador con menor rendimiento; sin embargo, para el análisis de este estudio se recomienda tener en cuenta que de acuerdo con los objetivos planteados y estrategia de búsqueda, este marcador sólo se evaluó en dos estudios que únicamente tuvieron en cuenta el subtipo desmoplásico, mostrando sensibilidad muy baja que fue de 6% en el estudio de Aung (2012) a 8% en el de Busam (2005). Sin embargo, la especificidad fue variable: de 5 a 93%, respectivamente para los estudios descritos. Por lo anterior, no se conoce el potencial real de este marcador para el diagnóstico de melanoma cutáneo. No se encontró información ajustada a los objetivos de nuestro estudio para el NKI/C3. Los puntos de corte para el diagnóstico del melanoma en los estudios evaluados no fueron homogéneos, lo que produce un efecto umbral, que puede explicar la variabilidad del rendimiento operacional encontrada en esta revisión, dificultando la realización de un metanálisis (**Cuadro 2**).^{23,24} Además, se evidenció alto riesgo de sesgo en la selección de los pacientes y riesgo incierto en la prueba índice y en la prueba de referencia en el análisis individual de cada marcador.

Durante la búsqueda de la bibliografía, sólo se encontró una revisión sistemática en la que únicamente se valoró el rendimiento operativo del MITF, que reportó sensibilidad y especificidad de 84 y 96%, respectivamente.³¹ En ésta

Cuadro 2. Puntos de corte establecidos por cada estudio

Autor	Marcador inmunohistoquímico evaluado	Punto de corte utilizado
Jungbluth ³⁰	Tirosinasa	Positivo si hay tinción citoplasmática en > 75% del melanoma
Busam ¹⁴	PNL2	Positivo si hay tinción citoplasmática, clasificado por grados en cruces de acuerdo con el porcentaje de células tumorales teñidas: +: 25%; ++: 25-50%; +++: 50-75%; ++++: > 75%
Dorvault ²¹	S100, HMB-45, MITF	Positivo si hay tinción citoplasmática en > 10% de las células tumorales
Itakura ²⁶	Tirosinasa, Melan A	Positivo si hay tinción citoplasmática en > 25% de las células tumorales
Granter ¹⁵	MITF	Positivo si hay respuesta citoplásmica/reacción nuclear, cuantificado como: tinción focal o débil (+), < 5% de las células. Moderada con fuerte positividad en 5 a 50% de células (++). Tinción fuerte difusa (+++) con > 50% de las células inmunorreactivas
Hofbauer ²⁷	Tirosinasa	Positivo si 1% o más de células inmunoestimuladas mostraban tinción
Boyle ²³	S100, HMB-45, tirosinasa	Positivo de acuerdo con el criterio del operador y clasificado como: focal o difusa y débil o fuerte
Blessing ²⁴	S100, HMB-45, Melan A	Positivo de acuerdo con el criterio del operador y clasificado como: fuerte o débil en parche o difusa
Koch ²⁹	MITF	Positivo si > 5% de las células tumorales mostraban tinción
Sheffield ²²	S100, HMB-45, MITF, tirosinasa, Melan A	Positivo si hay tinción citoplasmática > 10% de las células tumorales
Buonaccorsi ¹⁹	MITF	Positivo si nuclear > 1% de las células
Aung ²⁸	PNL2	Positivo si hay tinción membranosa en: < 10% de células tumorales y categorizado como: + (una cruz): de 10 a 30% de las células tumorales positivas: 2+ (dos cruces); > 30% de las células tumorales positivas: 3+ (3 cruces)
Colombari ⁵	S100, HMB-45	Positivo si 1% o más de células inmunoestimuladas mostraban tinción
King	HMB-45, MITF	Positivo si 1% o más de células inmunoestimuladas mostraban tinción
King	MITF	Positivo si 1% o más de células inmunoestimuladas mostraban tinción
Xia ¹⁷	S100, HMB-45, MITF	Las células con tinción citoplasmática fueron consideradas positivas y clasificadas como: > 75% células positivas: (+++); > 50% células positivas, (++) > 25% de células positivas: (+) < 25% de las células se consideraron negativas (-)
Xu ²⁵	S100, HMB-45, MITF, Tirosinasa, Melan A	Positivo si había reactividad en al menos 5% de las células tumorales
Jing ¹⁸	S100, HMB-45, Melan A	Positivo con un puntaje mayor o igual a 1. Se verificaba si había tinción nuclear o citoplasmática, luego se clasificaba mediante un puntaje de acuerdo con el porcentaje de células tumorales con tinción citoplasmática así: 0 (5-25%), 2 (25-50%), 3 (50-75%) y 4 (75-100%)

se logra realizar un metanálisis; sin embargo, se considera que los resultados son poco aplicables y no comparables con los resultados de este estudio porque se analizaron estudios con melanoma cutáneo y metastásico, este último no tenido en cuenta en esta revisión. Además, se detectaron importantes falencias metodológicas relacionadas con la selección de los casos, así como heterogeneidad de sus resultados.^{15,16,19,20,29}

CONCLUSIÓN

Los marcadores inmunohistoquímicos muestran utilidad como ayuda diagnóstica del melanoma cutáneo, el MITF y el HMB-45 mostraron el mejor rendimiento operacional. Sin embargo, la mayor parte de los estudios encontrados tuvieron fallas metodológicas en sus diseños, alto riesgo de sesgo y alta heterogeneidad, por lo que se considera necesario realizar a futuro estudios más robustos y de mejor calidad acerca de la utilización de estos marcadores como ayuda diagnóstica del melanoma cutáneo.

REFERENCIAS

- Bolognia JJ, Rapini R. *Dermatology second edition*. In: Mosby, editor. *Dermatology second edition*. Elsevier; 2008:1751-3.
- Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Jr., Fitzpatrick TB, Sober AJ. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol* 1994;130(8):999-1001.
- Banfalvi T, Boldizsar M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, et al. Comparison of prognostic significance of serum S-S-Cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathology Oncology Res* 2002;8(3):183-7.
- Tandler N, Mosch B, Pietzsch J. Protein and non-protein biomarkers in melanoma: a critical update. *Amino Acids* 2012;43(6):2203-30.
- Colombari R, Bonetti F, Zamboni G, Scarpa A, Marino F, et al. Distribution of melanoma specific antibody (HMB-45) in benign and malignant melanocytic tumours. Springer; 1988.
- Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, Brewer JD, Taylor SC, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):717-23.
- Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008;35(5):433-44.
- Colmenares-Roldán LM, Velásquez Lopera M, Vargas Suaza GA. Melanoma lentiginoso acral: una variante de melanoma maligno de especial interés en Colombia. *Iatreia* 2008;21:386-97.
- Ordonez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Human Pathology* 2014;45(2):191-205.
- Prieto V SC. Immunohistochemistry of Melanocytic proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
- Deeks JJ BP, Gatsonis C (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. The Cochrane Collaboration. 2013.
- Collaboration TC. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version [5,3]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. In: Collaboration TC, editor. *Revman. 5,3 ed*. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre 2014.
- Busam KJ, Kucukgöl D, Sato E, Frosina D, Teruya-Feldstein J, et al. Immunohistochemical analysis of novel monoclonal antibody PNL2 and comparison with other melanocyte differentiation markers. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):400-6.
- Granter SR, Weilbaeher KN, Quigley C, Fletcher CD, Fisher DE. Microphthalmia transcription factor: not a sensitive or specific marker for the diagnosis of desmoplastic melanoma and spindle cell (non-desmoplastic) melanoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23(3):185-9.
- King R, Googe PB, Weilbaeher KN, Mihm Jr MC, Fisher DE. Microphthalmia transcription factor expression in cutaneous benign, malignant melanocytic, and nonmelanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):51-7.
- Xia J, Wang Y, Li F, Wang J, Mu Y, et al. Expression of microphthalmia transcription factor, S100 protein, and HMB-45 in malignant melanoma and pigmented nevi. *Biomed Rep* 2016;5(3):327-31.
- Jing X, Michael CW, Theoharis CG. The use of immunocytochemical study in the cytologic diagnosis of melanoma: evaluation of three antibodies. *Diagnostic Cytopathology* 2011;41(2):126-30.
- Buonaccorsi JN, Prieto VG, Torres-Cabala C, Suster S, Plaza JA. Diagnostic utility and comparative immunohistochemical analysis of MITF-1 and SOX10 to distinguish melanoma in situ and actinic keratosis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 70 cases. *Am J Dermatopathol* 2014;36(2):124-30.
- King R, Weilbaeher KN, McGill G, Cooley E, Mihm M, et al. Microphthalmia transcription factor: a sensitive and specific melanocyte marker for melanoma diagnosis. *Am J Pathol* 1999;155(3):731-8.

21. Dorvault CC, Weilbaeher KN, Yee H, Fisher DE, Chiriboga LA, et al. Microphthalmia transcription factor. *Cancer Cytopathology* 2001;93(5):337-43.
22. Sheffield MV, Yee H, Dorvault CC, Weilbaeher KN, Eltoum IA, et al. Comparison of five antibodies as markers in the diagnosis of melanoma in cytologic preparations. *Am J Clin Pathol* 2002;118(6):930-6.
23. Boyle JL, Haupt HM, Stern JB, Multhaupt HA. Tyrosinase expression in malignant melanoma, desmoplastic melanoma, and peripheral nerve tumors: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(7):816-22.
24. Blessing K, Sanders D, Grant J. Comparison of immunohistochemical staining of the novel antibody melan-A with S100 protein and HMB-45 in malignant melanoma and melanoma variants. *Histopathology* 1998;32(2):139-46.
25. Xu X, Chu AY, Pasha TL, Elder DE, Zhang PJ. Immunoprofile of MITF, tyrosinase, melan-A, and MAGE-1 in HMB45-negative melanomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26(1):82-7.
26. Itakura E, Huang R-R, Wen D-R, Paul E, Wunsch PH, et al. RT in situ PCR detection of MART-1 and TRP-2 mRNA in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues of melanoma and nevi. *Modern Pathology* 2008;21(3):326.
27. Hofbauer GF, Kamarashev J, Geertsen R, Böni R, Dummer R. Tyrosinase immunoreactivity in formalin-fixed, paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *J Cutaneous Pathol* 1998;25(4):204-9.
28. Aung PP, Maarit-Sarlomo-Rikala JL, Lai JP, Wang ZF, Mietinen M. kba62 and pn12: two newer melanoma markers—immunohisto-chemical analysis of 1563 tumors including metastatic, desmoplastic, and mucosal melanomas and their mimics. *Am J Surg Pathol* 2012;36(2):265.
29. Koch MB, Shih I-M, Weiss SW, Folpe AL. Microphthalmia transcription factor and melanoma cell adhesion molecule expression distinguish desmoplastic/spindle cell melanoma from morphologic mimics. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):58-64.
30. Jungbluth AA, Iversen K, Coplan K, Kolb D, Stockert E, et al. T311—an anti-tyrosinase monoclonal antibody for the detection of melanocytic lesions in paraffin embedded tissues. *Pathology-Research Practice* 2000;196(4):235-42.
31. Shen J, Lei QQ, Chen X, Cao C, Cen Y. Diagnostic performance of microphthalmia transcription factor for melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(6):798-805.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

