



# **INFILTRACIÓN DE CÉLULAS INMUNES EN TUMORES DE MELANOMA MALIGNO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL  
GRADO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA**

**MARIO SALOMON CHAMBI QUISPE**

**LUIS ANGEL LOPEZ CORNEJO**

**LIMA – PERÚ**

**2025**



**ASESOR**

DR. IVAN KARLOS BEST CUBA

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

PRESIDENTE (A)

MG. JOSE LUIS AGUILAR OLANO

VOCAL

DR. JOHNY CESAR PONCE CANCHIHUAMAN

SECRETARIO (A)

MG. MILAGROS MARIANN PINTO DIAZ

### **DEDICATORIA**

A nuestras familias y maestros por animarnos a culminar este trabajo

### **AGRADECIMIENTO**

A la unidad de posgrado de la UPCH por el apoyo  
constante

### **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Trabajo de investigación autofinanciado

<b>DECLARACIÓN DE AUTOR</b>			
<b>FECHA</b>	24	FEBRERO	2025
<b>APELLIDOS Y NOMBRE DEL EGRESADO</b>	CHAMBI QUISPE MARIO SALOMON		
<b>PROGRAMA DE POSGRADO</b>	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
<b>AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS</b>	2020		
<b>TÍTULO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO</b>	“INFILTRACIÓN DE CÉLULAS INMUNES EN TUMORES DE MELANOMA MALIGNO”		
<b>MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO</b>	TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
<b>Declaración del autor</b>			
El presente trabajo de grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto, no ha sido ni enviado ni sometido, a la evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea la presente.			
<b>TELÉFONO DE CONTACTO (FIJO / MÓVIL)</b>	964839937		
<b>E - MAIL</b>	mario.chambi@upch.pe		



Firma del egresado  
DNI: 42216856

<b>DECLARACIÓN DE AUTOR</b>			
<b>FECHA</b>	24	FEBRERO	2025
<b>APELLIDOS Y NOMBRE DEL EGRESADO</b>	LUIS ANGEL LOPEZ CORNEJO		
<b>PROGRAMA DE POSGRADO</b>	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
<b>AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS</b>	2020		
<b>TITULO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO</b>	“INFILTRACIÓN DE CÉLULAS INMUNES EN TUMORES DE MELANOMA MALIGNO”		
<b>MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO</b>	TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
<b>Declaración del autor</b>			
El presente trabajo de grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto, no ha sido ni enviado ni sometido, a la evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea la presente.			
<b>TELÉFONO DE CONTACTO (FIJO / MÓVIL)</b>	954765785		
<b>E - MAIL</b>	luis.lopez.c@upch.pe		

Firma del egresado  
DNI : 41540310



# INFILTRACIÓN DE CÉLULAS INMUNES EN TUMORES DE MELANOMA MALIGNO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL  
GRADO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA

MARIO SALOMON CHAMBI QUISPE  
LUIS ANGEL LOPEZ CORNEJO

Informe estándar ⓘ  
Informe en inglés no disponible Más

**8% Similitud estándar**

Fuentes  
Mostrar las fuentes solapadas ⓘ

1 Trabajos del estudiante  
Universidad Nacional del Chim  
2 bloques de texto 199 palabra q coincider

2 Internet  
repositorio.upch.edu.pe  
6 bloques de texto 77 palabra q coinciden

3 Internet  
hdl.handle.net  
5 bloques de texto 58 palabra q coinciden

4 Publicación

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVOS.....	12
III. DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	12
Diseño, periodo y lugar de estudio.....	12
Estrategias de búsqueda.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Consideraciones éticas.....	13
Resultados.....	14
IV. DISCUSIÓN.....	23
Neutrófilos.....	23
Macrófagos.....	24
Células NK.....	26
Células dendríticas.....	27
Células plasmáticas.....	28
Mastocitos.....	29
Linfocitos B.....	31
Linfocitos T.....	33
V. CONCLUSIONES.....	35
VI. RECOMENDACIONES.....	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

## **RESUMEN**

El melanoma maligno tiene su origen en la transformación de los melanocitos epiteliales relacionados en la gran mayoría a la mutación de oncogenes afectados por factores ambientales como la irradiación ultravioleta y casos de melanomas con mutaciones hereditarias cuyos tratamientos multidisciplinarios incluyen inmunoterapia. Con la caracterización del microambiente tumoral y descripción de células inmunes en el infiltrado tumoral tales como granulocitos neutrófilos (GN), células T citotóxicas (CTC), macrófagos asociados a tumores (MAT), linfocitos B (LB), células dendríticas (CD), células dendríticas plasmacitoides (CDP), linfocitos NK (LNK) y células plasmáticas (CP), se puede explicar el papel de las células del sistema inmunológico que contribuye al desarrollo de la enfermedad. Esta revisión exploratoria busca detallar y conocer los tipos celulares inmunes que infiltran el tumor en el melanoma maligno utilizando las bases de datos electrónicas Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, ScienceDirect y Cochrane

## **PALABRAS CLAVES**

Infiltración de linfocitos, infiltración de granulocitos, infiltración de macrófagos, melanoma maligno, tumor

## **ABSTRACT**

Malignant melanoma originates from the transformation of epithelial melanocytes, which are mostly related to mutations of oncogenes affected by environmental factors such as ultraviolet irradiation and cases of melanomas with hereditary mutations whose multidisciplinary treatments include immunotherapy. With the characterization of the tumor microenvironment and description of immune cells in the tumor infiltrate, such as neutrophil granulocytes (GN), cytotoxic T cells (CTC), tumor-associated macrophages (MAT), B lymphocytes (LB), dendritic cells (DC), plasmacytoid dendritic cells (PDC), NK lymphocytes (LNK) and plasma cells (PC), the role of immune system cells that contribute to the development of the disease can be explained. This exploratory review detail and understand the immune cell types that infiltrate the tumor in malignant melanoma using the electronic databases Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, ScienceDirect and Cochrane.

## **KEYWORDS**

Lymphocyte infiltration, granulocyte infiltration, macrophage infiltration, malignant melanoma, tumor.

## I. INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno es una neoplasia maligna que tiene su origen en la transformación de los melanocitos epiteliales y en la gran mayoría están involucrados la mutación del oncogén BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) y otros oncogenes NRAS (proteína protooncogénica P21), CDKN2A (Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A) NF1 (neurofibromatosis 1) , C-KIT (receptor tirosina quinasa), asociados a la irradiación ultravioleta del medio ambiente, además de casos de melanomas con mutaciones hereditarias (12, 13). Las aproximaciones estadísticas actuales datan que 1 de cada 28 varones y 1 de cada 44 mujeres desarrollaran un melanoma invasivo en su vida (1), frente a esta situación, al pasar los años se han implementado tratamientos multidisciplinarios, que incluye cirugías radicales, quimioterapia limitada, radioterapia e inmunoterapia que presenta una supervivencia libre de metástasis a distancia luego de la adyuvancia a los 3,5 años de solo el 65,3% (2).

Existen múltiples factores pronósticos que se relacionan a la supervivencia de una persona con melanoma maligno tales como: el grosor del tumor (grosor de Breslow), ulceración, tasa mitótica del tumor primario, aumento del nivel de invasión (nivel de Clark), la invasión linfovascular, la presencia de satélites microscópicos, lugar anatómico del tumor primario, la afectación ganglionar y los linfocitos infiltrantes de tumor (LIT) (3). Siendo este último el que nos recalca el componente inmunológico trascendente en esta neoplasia, que representa un marcador pronóstico independiente.

En la inmunología tumoral, la caracterización celular del microambiente tumoral inflamatorio o no inflamatorio indica que la mayor presencia de ciertos tipos de células y sus moléculas relacionadas, tales como: neutrófilos, linfocitos o macrófagos relacionado a su respuesta humoral y celular en el microambiente tumoral está asociada

con una mayor o menor supervivencia en pacientes con diversas neoplasias (4). Estos antecedentes nos ayudan a entender que un sistema inmunológico saludable elimina regularmente las células pro carcinogénicas y puede desencadenar respuestas a neoplasias establecidas que de forma eventual escapan al control inmunológico y progresan, lo que hoy en día llamamos “inmunoedición del cáncer” (5) . Los pasos a través de los cuales el sistema inmune restringe y promueve la carcinogénesis continúa siendo un punto clave de la investigación inmunológica contemporánea (6).

Las investigaciones sobre células inmunes en el infiltrado tumoral han confirmado los roles de las células T citotóxicas (CTC) y macrófagos asociados a tumores (MAT) (7, 8). Pero el impacto clínico de otras células inmunes como linfocitos B (LB), linfocitos NK, células dendríticas (CDs), mastocitos, granulocitos neutrófilos (GN), células plasmáticas (CPs), aún es un tema en desarrollo (9). Por lo que es necesario una revisión de estas y así dilucidar mejor la respuesta inmune anticancerosa multicelular.

Por consiguiente, una evaluación de las células inmunes infiltrantes de tumores, en particular los LIT, es de importancia crítica en la investigación biomédica, que se traduciría en una mayor perspectiva terapéutica oncológica(10). La lista de LIT en la literatura se basa principalmente por los hallazgos de inmunohistoquímica de marcadores de los principales subconjuntos de linfocitos, como las células T convencionales (CD3, CD4, CD8), las células T reguladoras (FOXP3) y las células B (CD20) (11). El proyecto pretende compilar la bibliografía disponible sobre los estudios realizados y lograr un mayor entendimiento ligado a la infiltración de células inmunes en el melanoma maligno

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo General.**

- Detallar y conocer los tipos celulares inmunes que infiltran el tumor en el melanoma maligno.

**Objetivos específicos.**

- Describir la presencia de las diferentes células inmunes en el infiltrado tumoral tales como macrófagos asociados a tumores (MAT), linfocitos B (LB), linfocitos T (LT), linfocitos NK, células plasmáticas, células dendríticas (CD), mastocitos y granulocitos neutrófilos (GN).
- Asociar la presencia de células inmunes en el infiltrado tumoral, con el pronóstico de la enfermedad.
- Identificar los marcadores moleculares de las células inmunes en el infiltrado tumoral en melanoma maligno.

### **III. DESARROLLO DEL ESTUDIO**

**Diseño, periodo y lugar de estudio.**

El protocolo fue redactado utilizando la estructura sugerida por las guías PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y el manual del instituto Joanna Briggs 2015 para la realización de Scoping Reviews.

Este es un estudio tipo Scoping Reviews que se utiliza para localizar la evidencia científica sobre un suceso determinado y hallar sus faltantes relacionados. Aquí los criterios de selección están relacionados a la relevancia del tema.

Se efectuaron búsquedas en diversas bases de datos: Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane central, Lilacs, Embase, para recopilar estudios relacionados a la infiltración de células inmunes en tumores de melanoma maligno publicados entre los años 2015 a

2024. Se incluyó estudios extras de las referencias citadas en los artículos hallados de fuentes primarias.

### **Estrategias de búsqueda**

Sé realizó la búsqueda utilizando términos MeHS: “Infiltration of immune cells and Malignant melanoma tumors”, en combinación con términos relacionados hacia nuestros objetivos específicos como “macrophages”, “B lymphocytes”, “T cells”, “dendritic cells”, “Neutrophils”, “NK cells”, “Plasma cells” y “Mast cells”.

Posteriormente se ordenó los artículos, depurando los duplicados, los no disponibles y luego se realizó la revisión.

### **Criterios de inclusión**

- Investigaciones originales, acerca del conocimiento de la infiltración de células inmunes de tumor en melanoma maligno.
- Estudios de la infiltración de linfocitos de tumor en melanoma maligno, sin restricciones de edad, sexo y ubicación geográfica.
- Investigaciones que informan sobre las características propias de la infiltración de linfocitos de tumor en melanoma maligno

### **Criterios de exclusión**

- Publicaciones duplicadas.
- Estudios a los que no se pueda obtener acceso completo

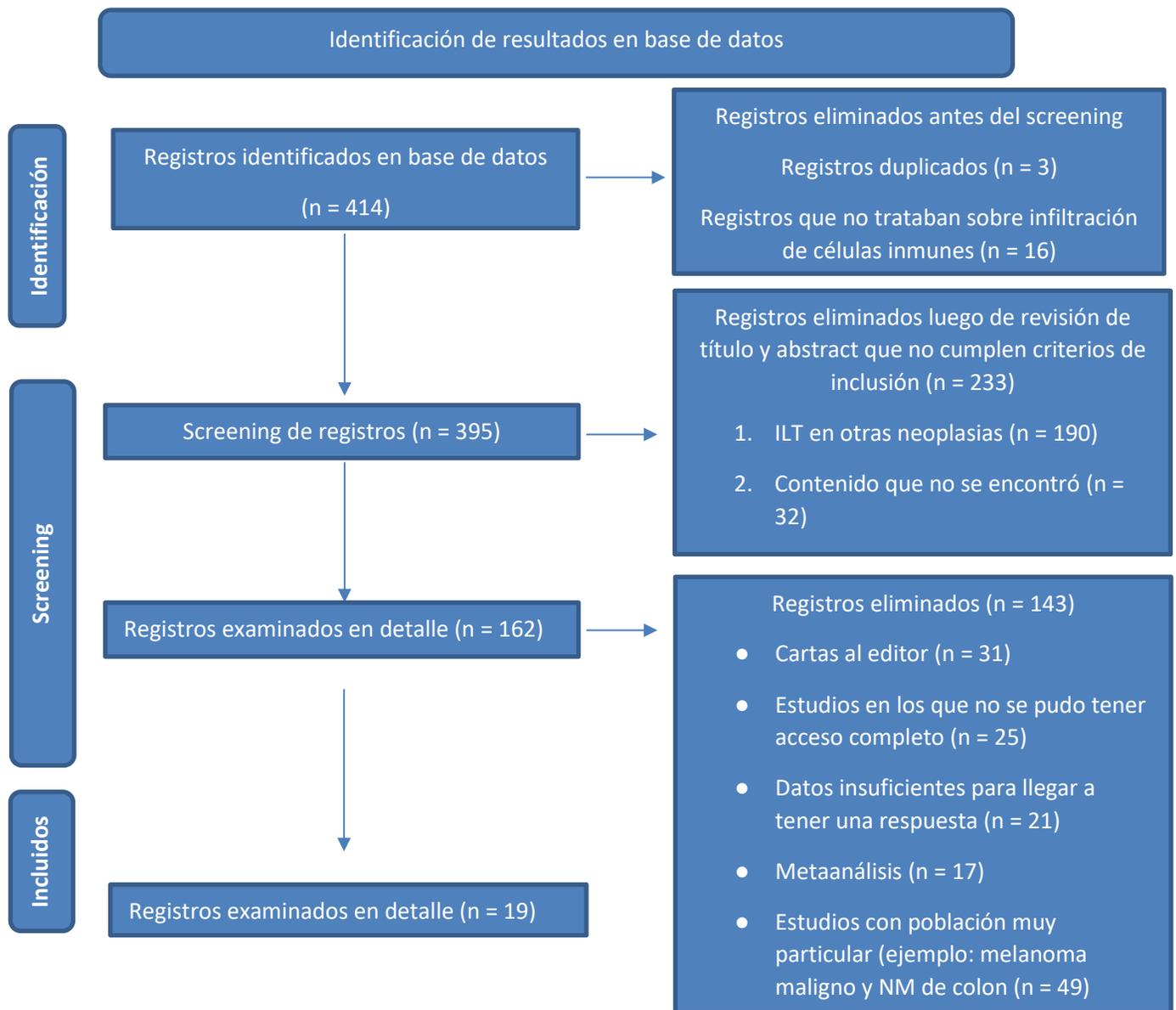
### **Consideraciones éticas**

El estudio no reclutó sujetos a investigar. El proyecto fue aprobado por la ORVEI/Comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con documento N° CAR-DUARI-O-378-24.

## Resultados

La búsqueda en bases de datos identificó 414 artículos, de los cuales 19 constituyeron la muestra final que cumplieron adecuadamente con los criterios de estudio, tal como se muestra en la Figura 1.

**Figura 1. Diagrama de flujo prisma para identificación y selección final de artículos.**



Todos los estudios primarios incluidos en la revisión se publicaron en inglés, con publicaciones sobre el tema desde 2015 hasta EL 2024. Los estudios se llevaron a cabo

principalmente en Italia (5 – 26,1 %), incluidas 2 publicaciones de USA, 2 de Bélgica y 2 de Finlandia (10,5 % cada una), además de 1 de Republica Checa, 1 de Hungría, 1 de Austria, 1 de Australia, 1 de Dinamarca, 1 de China, 1 de Reino Unido y 1 de México (5,3 % cada una).

Sumando todos los participantes en el estudio, fueron abordados 2211 muestras de biopsia o pieza quirúrgica. En el Cuadro 1 se describen las características de los estudios incluidos en el análisis.

**Cuadro N°1: Descripción de artículos selectos (linfocitos y subpoblaciones de linfocitos en melanoma maligno)**

N°	Título	País / Año	Objetivos	Diseño / Número de participantes	Resultados
1	CD73 intratumoral: un punto de control inmunológico que configura un microambiente tumoral inhibitorio y que implica un mal pronóstico en cohortes de melanoma chino. (14)	China, 2022	Revelar el impacto del CD73 en el microambiente tumoral (TME) y el pronóstico de los pacientes	Estudio experimental. Dos cohortes chinas independientes de 194 pacientes con melanoma.	La expresión elevada de CD73 mostró peores resultados clínicos y se identificó como un indicador pronóstico independiente de supervivencia en dos cohortes.  Los tumores con expresión elevada de CD73 mostraron un microambiente con menos infiltración de células T CD8 + y células NK CD56 +, que mostraron un fenotipo disfuncional.
2	Caracterización fenotípica de células inmunes asociadas a regresión histológica en melanoma cutáneo. (15)	Italia, 2019	Investigar la relación entre la regresión histológica y los linfocitos infiltrantes del tumor	Estudio experimental. 70 melanomas consecutivos con regresión	Las áreas en regresión estaban menos infiltradas por CD4/CD25, FOXP3/CD4 o PD1/CD4 en comparación con las áreas no en regresión.  Los controles no en regresión estaban significativamente más infiltrados por estos subconjuntos de células inmunitarias anérgicas en comparación con los casos en regresión.
3	Los perfiles de células B, el repertorio de anticuerpos y la reactividad revelan respuestas desreguladas con características autoinmunes en el melanoma. (16)	Reino Unido, 2023	Mostrar un fenotipo completo en muestras de células B circulantes y residentes en tumores, así como anticuerpos séricos en pacientes con melanoma.	Estudio experimental. Se obtuvieron 17 muestras de melanoma (17 metástasis cutáneas y subcutáneas)	Se evidenció desregulación del linaje de células B con un repertorio de anticuerpos y especificidad distintos.  Se halló que células B infiltradas en tumores expandidas clonalmente tuvieron características similares a las autoinmunes  Los anticuerpos derivados de tumores son polirreactivos y se caracterizan por el reconocimiento de autoantígenos  Los niveles séricos de anticuerpos séricos son más altos en pacientes con

					enfermedad activa en comparación con el estado posterior a la resección.
4	Cambios en la angiogénesis y la infiltración de células inmunes en el microambiente intra y peritumoral del melanoma. (17)	Republica checa, 2015	Evaluar la densidad microvascular (DMV), los linfocitos CD3+ (LIT) y los linfocitos T reguladores FOXP3+ (Tregs)	Estudio experimental. Se analizó 82 melanomas malignos y 25 nevos pigmentados compuestos o intradérmico benignos.	Hubo correlación positiva entre DMV, LIT, Tregs FOXP3+ y la fase de crecimiento vertical.  Se determinó un aumento significativo de linfocitos T CD3 + infiltrantes en el tumor en melanomas pT2, pT3 y pT4 versus pT1  Los resultados muestran que DMV, TIL y Tregs FOXP3+ influyen sustancialmente en el microambiente del melanoma cutáneo.
§	Células inmunes que se infiltran en tumores como posibles biomarcadores que predicen la respuesta al tratamiento y la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico que reciben terapia con ipilimumab. (18)	Hungría, 2018	Identificar biomarcadores que predigan la eficacia de estas terapias.	Estudio experimental. Muestras de tejido quirúrgico de 30 pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab	Se observó mayor prevalencia de varios tipos de células inmunes en las metástasis de los ganglios linfáticos de los respondedores en comparación con los no respondedores, particularmente células FOXP3 + y linfocitos T CD8 +.  En las metástasis subcutáneas o cutáneas, solo se pudo observar una diferencia significativa en el caso de CD16 y CD68.  Se halló asociaciones de densidades de células marcadas con la supervivencia para la mayoría de los tipos de células estudiados en metástasis ganglionares, y para células CD16 + y CD68 + en casos metastásicos de piel/sc.
6	Los biomarcadores inmunes son más precisos en la predicción de supervivencia en melanomas primarios ulcerados que en melanomas no ulcerados. (19)	USA, 2015	Analizamos si los marcadores de infiltración inmunitaria se correlacionan con el resultado clínico en tumores de melanoma primario ulcerados en comparación con los no ulcerados.	Estudio experimental. Se analizaron 62 melanomas cutáneos en estadio II-III, 32 ulcerados y 30 no ulcerados, en busca de linfocitos infiltrantes de tumores .	La presencia de TIL se asoció con una mejoría en la supervivencia general y supervivencia libre de recaídas en los tumores de melanoma ulcerado, pero no en el melanoma no ulcerado.  La expresión de CD2 se correlacionó con una mejoría en la supervivencia general, la supervivencia libre de recaídas en el melanoma ulcerado, pero no en el melanoma no ulcerado
7	La inmunofenotipificación espacial detallada de los melanomas primarios revela subpoblaciones de células inmunes asociadas con el pronóstico del paciente. (20)	Australia, 2022	Caracterizar el microambiente inmunitario tumoral de los melanomas primarios e identificar predictores del resultado del paciente	Estudio experimental. Se recogió tejido de melanoma primario resecado de 66 pacientes diagnosticados con melanoma primario.	Una población de células T CD8+ CD39+CD103+PD-1- (P2) comprendía una proporción mayor de células T CD8+ intratumorales y estromales en pacientes con supervivencia libre de recurrencia (SLR) ≥5 años frente a aquellos con SLR <5 años  las células B intratumorales y una densidad de células B mayor en la interfaz tumor/estromal se asociaron con la SLR. Tanto las células P2 como las células B se localizaron en una proximidad significativamente más cercana a las células de melanoma en pacientes que permanecieron libres de recurrencia

8	Células B asociadas a tumores en el melanoma cutáneo primario y mejor pronóstico clínico. (21)	Austria, 2016	Determinar la asociación de los números de células B asociadas a tumores (CBAT) en muestras de tejido de melanoma primario cutáneo y la supervivencia general de las personas	Estudio experimental. Se analizaron secciones de tejido completo de 98 melanomas primarios cutáneos humanos	<p>Los melanomas primarios cutáneos sin metástasis contienen significativamente más CBAT que los melanomas primarios que habían hecho metástasis</p> <p>Al realizar el primer diagnóstico, una mayor cantidad de CBAT se relaciona con una mejor supervivencia general en personas con melanomas primarios cutáneos de &gt; 1 mm de profundidad de Breslow .</p> <p>También, los niveles más altos de ARNm tumoral CD20/CD19 se relacionó con una supervivencia general mejor</p>
9	La proximidad espacial y la distribución relativa de los linfocitos y macrófagos infiltrados en el tumor predicen la supervivencia en el melanoma. (22)	Italia, 2023	Investigar la proximidad espacial entre las células tumorales y las células inmunitarias y su correlación con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).	Estudio descriptivo, Se estudió 113 muestras de melanoma cutáneos primario (MCP)	<p>Los pacientes con células de melanoma SOX10+ con alta proximidad a (linfocitos infiltrantes de tumores) LIT CD8+ en un radio de 20 µm mostraron una SLE más prolongada y una SG.</p> <p>Los pacientes con células de melanoma SOX10+ con alta proximidad a LIT CD8+ o baja proximidad a macrófagos asociados a tumores (MAT) CD163+ en un radio de 20 µm mostraron una SG aumentada en comparación con los pacientes con baja proximidad a TIL CD8+ o alta proximidad a MAT CD163+.</p> <p>Se observó un impacto negativo significativo en la SLE y la SG en pacientes con ganglio linfático centinela (GLC) negativo con una alta proximidad de MAT CD163+ a LIT CD8+</p>
10	Los subconjuntos de células T CD8 de memoria residente en el tejido (TRM) TCF1-positivas y TCF1-negativas y las células dendríticas clásicas tipo 1 (cDC1) orquestan la protección contra el melanoma y la respuesta a la inmunoterapia. (23)	México, 2024	Identificar dos subconjuntos de CD8+TRM, TCF1+ y TCF1-, que se correlacionan con la protección frente al melanoma	Estudio descriptivo, 45 muestras en parafina de melanoma maligno	<p>Las células TCF1+TRM muestran una mayor expresión de IFN-γ y Ki67, mientras que las células TCF1- TRM exhiben una mayor expresión de moléculas citotóxicas.</p> <p>los subconjuntos TRM experimentan un cambio en la expresión de marcadores, y el subconjunto TCF1- muestra una mayor expresión de marcadores de agotamiento.</p>

**Cuadro N°2: Descripción de artículos selectos (otras células inmunes en melanoma maligno)**

N°	Titulo	País / Año	Objetivos	Diseño / Número de participantes	Resultados
1	Infiltración de células inmunes innatas en las metástasis de melanoma afecta la supervivencia y está asociada con el estado de mutación BRAFV600E. (24)	Dinamarca, 2018	Caracterizar el microambiente inflamatorio en melanomas primarios ulcerados (MPU) y no ulcerados (MPNU) y metástasis pareadas e investigar la relación entre la inflamación y la mutación BRAF en melanoma primario y metástasis pareadas, y evaluar el efecto de los biomarcadores analizados en la supervivencia específica del melanoma.	Estudio descriptivo, 385 tumores primarios y 96 metástasis pareadas	<p>En metástasis de MPNU se halló mayor número de neutrófilos y macrófagos.</p> <p>En metástasis de melanomas ulcerados, se halló mayor número de macrófagos.</p> <p>El mayor número de neutrófilos en metástasis se asoció con una mala supervivencia luego de la primera recaída.</p> <p>Los tumores primarios BRAF-positivos y las metástasis mostraron un mayor número de células dendríticas plasmocitoides en comparación con los tumores BRAF-negativos.</p> <p>los melanomas primarios en hombres presentaron un mayor número de neutrófilos que en mujeres, y los hombres tuvieron una peor supervivencia específica.</p>
2	Descubrimiento de poblaciones de células NK especializadas que se infiltran en metástasis de melanoma humano. (25)	USA, 2019	Identificar las características claves de las células NK e identificar sus poblaciones con programas de expresión génica especializados	Estudio experimental, se realizó un análisis de secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq) de células NK de metástasis de melanoma maligno de 5 pacientes.	<p>Las células NK infiltrantes de tumor representaron 7 grupos con programas de expresión génica diferentes lo que indica una especialización funcional como citotoxicidad y síntesis de quimiocinas.</p> <p>las células NK de 3 grupos expresaron altos niveles de XCL1 y XCL2, que codifican 2 quimiocinas conocidas por reclutar células dendríticas de presentación cruzada XCR1+ en tumores.</p> <p>Las células NK de otros 2 grupos mostraron un mayor nivel de expresión de genes de citotoxicidad</p>
3	Células plasmáticas en el melanoma primario. Importancia pronostica y posible papel de la IgA. (26)	Bélgica, 2016	Dar a conocer las características patológicas y el resultado clínico de los melanomas cutáneos primarios asociados con células plasmáticas (CP)	Estudio experimental, Revisamos 710 melanomas para correlacionar la presencia de CP con marcadores pronósticos histológicos	<p>Cuarenta y un casos (3,7%) mostraron cúmulos/láminas de CP.</p> <p>Los melanomas ricos en CP aparecieron a una edad más avanzada y eran más gruesos, más frecuentemente ulcerados y más activos mitóticamente.</p> <p>Los CP eran policlonales y a menudo expresaban IgA además de IgG.</p> <p>En linfonodos locoregionales, se encontraron cúmulos/láminas de CP IgA+ tanto en los senos como en las áreas subcapsulares.</p>

					Los melanomas con cúmulos/láminas de CP tuvieron una supervivencia significativamente peor en comparación con los melanomas sin PC mientras que, curiosamente, los melanomas con PC escasos se asociaron con un mejor resultado clínico
4	Importancia clínica de las células dendríticas plasmocitoides y de las células supresoras derivadas de mieloides en el melanoma. (27)	Bélgica, 2015	Evaluar las células supresoras derivadas de mieloides (CSDM), las células dendríticas (DC), las células T citotóxicas y las células T reguladoras (Treg)	Estudio experimental, Se realizó citometría de flujo en células mononucleares de sangre periférica de 69 pacientes con melanoma en estadio I a IV	<p>Los niveles circulantes de pDC disminuyeron en pacientes con enfermedad avanzada o activa.</p> <p>Los niveles bajos de pDC confirieron un impacto negativo independiente en la supervivencia general y libre de progresión.</p> <p>Los niveles altos de CSDM circulantes (&gt;4,13%) tienen un impacto pronóstico negativo independiente en la SG.</p> <p>Los niveles de CSDM se asociaron con niveles disminuidos de células T CD3+ y CD3 + CD8+.</p> <p>Los pacientes con niveles altos de CSDM tenían más células T PD-L1+ y más expresión de CTLA-4 por Tregs.</p> <p>Los pDC y los CSDM se correlacionaron inversamente.</p> <p>El impacto de los niveles de pDC en el pronóstico y la predicción de la presencia de enfermedad sistémica fue más fuerte que el de los niveles de CSDM</p>
5	Importancia clinicopatológica de los macrófagos M1 y M2 en el melanoma cutáneo. (28)	Italia, 2018	Evaluar la cantidad de macrófagos asociados a tumor (MAT) M1 y M2 y la distribución intratumoral en una gran serie de melanoma maligno (MM) de la piel.	Estudio descriptivo, 94 melanomas maligns de piel en estadio I-IV con una larga duración de seguimiento	<p>Desde la etapa temprana de los MM, los macrófagos intratumorales M1 fueron menos que la población M2; su reclutamiento fue superado rápida y progresivamente por un aumento de los MAT M2 durante la progresión del MM.</p> <p>Independientemente de su distribución intratumoral, la acumulación de MAT tanto M1 como M2 se asocia con malos indicadores de pronóstico y supervivencia</p> <p>Los macrófagos reclutados por M1 cambian al fenotipo M2 en etapas tempranas del desarrollo del MM.</p> <p>Los macrófagos tumorales activos reclutados por M2 superan la acumulación de M1 en todas las etapas de la progresión del MM, lo que favorece el crecimiento y la diseminación neoplásica.</p>

6	El número y localización de los macrófagos CD68+ y CD163+ en diferentes estadios del melanoma cutáneo. (29)	Finlandia, 2019	Investigar los macrófagos asociados a tumor (MAT) en lesiones melanocíticas benignas, premalignas y malignas para determinar posibles asociaciones con la progresión del tumor y las características clínico-patológicas	Estudio descriptivo, 184 muestras de tejido, incluidos nevos benignos y displásicos, melanomas in situ, melanomas invasivos superficiales y metástasis en los ganglios linfáticos	<p>Los TAM CD68+ y CD163+ fueron más abundantes en los melanomas invasivos.</p> <p>La proporción de MAT en los nidos tumorales fue mayor en los melanomas profundos y las metástasis en los ganglios linfáticos.</p> <p>Cantidades elevadas de macrófagos CD68+ en los nidos de células tumorales se asociaron con la recurrencia, mientras que una proporción baja de macrófagos CD163+ en el estroma tumoral se asoció con la recurrencia y en los melanomas primarios también con una supervivencia general deficiente.</p> <p>Los MAT parecen promover la progresión tumoral en el melanoma cutáneo. En particular, los MAT CD68+ y su abundancia en los nidos tumorales se asociaron con factores de mal pronóstico</p>
7	Inflamación y polarización de macrófagos en el melanoma cutáneo: estudio histopatológico e inmunohistoquímico. (30)	Italia, 2016	Caracterizar el fenotipo de los MAT presentes en diferentes subtipos de melanoma cutáneo de extensión superficial y su relación con el infiltrado linfocítico	Estudio descriptivo, muestras histopatológicas, de un total de 72 pacientes no tratados	Los MAT M1 tienen un papel impulsor en la regulación de la densidad de LIT, que constituye un factor pronóstico importante en los informes histopatológicos.
8	El ciclo autocrino / paracrino entre SCF + /c-Kit + mastocitos promueve la progresión del melanoma cutáneo. (31)	Italia, 2022	Evaluar la angiogénesis en lesiones cutáneas normales, premalignas y malignas, en relación con la infiltración de mastocitos alrededor de los microvasos y así identificar una posible relación con la distribución de mastocitos, la expresión de SCF/c-Kit por mastocitos y la formación de microvasos	Estudio descriptivo, Biopsias de piel 35 pacientes normales, con lesiones premalignas y melanoma que se sometieron a resección curativa	En las lesiones de melanoma, SCF y c-Kit se expresaban en los mastocitos y se liberaban por sí mismos, lo que sugiere que un circuito autocrino/paracrino podría estar implicado en los mecanismos reguladores de la neoangiogénesis y la progresión tumoral
9	Un número bajo de mastocitos triptasa+ y quimasa+ se asocia con una supervivencia reducida y un estadio tumoral avanzado en el melanoma. (32)	Finlandia, 2015	Investigar la presencia de mastocitos triptasa y quimasa en lesiones melanocíticas cutáneas benignas y malignas y en metástasis de ganglios linfáticos de melanomas	Estudio descriptivo, 28 nevos benignos, 26 nevos displásicos, 15 melanomas in situ, 36 melanomas invasivos superficiales y 49 profundos y 30 metástasis de ganglios linfáticos	<p>El recuento medio de mastocitos con triptasa y quimasa fue menor en los melanomas invasivos en comparación con los melanomas in situ y los nevos displásicos y benignos.</p> <p>Un bajo número de mastocitos triptasa se asoció con una supervivencia general deficiente en los melanomas profundamente invasivos y con un estadio más avanzado en los melanomas superficialmente invasivos.</p> <p>Un bajo número de mastocitos quimasa se asoció con microsatélites en los melanomas profundamente invasivos.</p>

**Cuadro 3: Células inmunes y su respectivo pronóstico en melanoma maligno**

<b>CÉLULA</b>	<b>MOLÉCULAS RELACIONADAS</b>	<b>PRONÓSTICO</b>
Linfocitos T citotóxicos	CD 8 +	Buen pronóstico
Linfocitos T reguladores	FOXP3	Buen pronóstico
Linfocitos B	CD 20 +	Buen pronóstico
Mastocitos	SCF y c-Kit	Mal pronóstico
	triptasa + y quimasa +	Buen pronóstico
Células plasmáticas	Ig A+	Mal pronóstico
Células dendríticas plasmocitoides	CD123+ CD11c-	Buen pronóstico
células supresoras derivadas de mieloides (MDSC)	monocíticas (CD14+)	Mal pronóstico
	polimorfonucleares (CD14-CD15+)	Mal pronóstico
Células NK	CD45 + CD56 + CD3 – CD4 – CD8a – CD14 – CD15 – CD163 – CD19 –	Buen pronóstico
Macrófagos	CD68+ y CD163+	Mal pronóstico
	CD68+	Mal pronóstico
Neutrófilos	CD66b+ y E-cadherina	Mal pronóstico

**Cuadro 4 : Otras moléculas y su respectivo pronóstico en melanoma maligno**

<b>MOLÉCULA</b>	<b>CÉLULA ASOCIADA</b>	<b>PRONÓSTICO</b>
CD73	Melanocito tumoral	Mal pronóstico
CD2	Linfocitos T	Solo correlación con el estadiaje
TCF1	Linfocitos T perifericos	Mal pronóstico
CD 3	Linfocitos T	Buen pronóstico
SOX10+	Melanocito tumoral	Buen pronóstico
CD20	Linfocitos B	Buen pronóstico

Todos los estudios incluidos en la revisión aplicaron instrumentos específicos para medir las variables de interés. Para la recolección de datos sobre infiltración de células inmunes, el más utilizado fue la extirpación quirúrgica (11 estudios – 58 %), además de la biopsia (6 estudios – 32 %) y ambas (2 estudios – 10 %).

Los estudios utilizaron diferentes métodos para estudiar la infiltración de células inmunes como la Inmunohistoquímica (10 – 52,3 %), citometría de flujo y análisis de secuenciación de ARN (1 en cada uno de estos respectivamente – 5,3 % cada una), Inmunohistoquímica + citometría de flujo (2 – 10,6 %) , inmunohistoquímica + análisis de secuenciación de ARN, citometría de flujo + inmunofluorescencia + análisis de secuenciación de ARN, algoritmos CIBERSORT y ESTIMATE, Inmunohistoquímica + reordenamiento VDJ mediante análisis de escaneo genético, Inmunohistoquímica + análisis de expresión génica utilizando tecnología Nanostring (1 en cada uno de estos respectivamente – 5,3% % cada una)

En cuanto a los resultados de los estudios analizados se halló que las células más trascendentes en cuanto al estudio de la infiltración de células inmunes en melanoma maligno fueron: los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células NK, linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas y mastocitos

#### **IV. Discusión.**

##### **Neutrófilos**

Existe la hipótesis de que la ulceración reúne células inflamatorias que fomentan la enfermedad metastásica, ya que la ulceración reclutaría células inflamatorias que promueven la metástasis mediante la reactivación de procesos migratorios en el melanocito (33). Los neutrófilos pueden mostrar conducta antitumoral o protumoral dependiendo de los factores liberados en el microambiente tumoral (33). La infiltración densa es citotóxica, mientras que una densidad pobre de neutrófilos favorece la progresión. Las mutaciones BRAF se dan en aproximadamente el 50% de muestras de melanoma primario y metastásico, conllevando a mayor proliferación celular, aumento de la supervivencia de células cancerosas y mejora en la metástasis (34).

Los resultados de nuestra revisión exploratoria respecto a los neutrófilos como parte del infiltrado celular tumoral son dadas a conocer en el cuadro 2, donde se exponen resultados controvertidos respecto a lo mencionado inicialmente. Los neutrófilos en íntimo contacto con las células neoplásicas en el nicho premetastásico pueden eliminarlas generando grandes cantidades de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y, por ende, disminuir la diseminación oncológica (35). En este estudio, proporcionamos evidencia de que los neutrófilos son menores en las metástasis en comparación con los tumores primarios en el grupo ulcerado, pero mayores en el grupo no ulcerado. Se ha demostrado previamente que la extensión de la ulceración en el melanoma primario se correlacionaba con el aumento del número de

neutrófilos, lo que sugiere que la ulceración es una fuerte atrayente para los neutrófilos (36). lo que sugiere que la ulceración es atrayente para los neutrófilos. Por lo tanto, el bajo número de neutrófilos en las metástasis en el grupo ulcerado puede no ser indicativo de una pobre inflamación, sino un fenómeno natural debido a la falta de ulceración y al estroma diferente en el nicho metastásico. En razón de esto observamos que el aumento del número de neutrófilos en las metástasis provocó una baja supervivencia del paciente. Establecimos que el sexo masculino exhibió una supervivencia específica del melanoma peor, esto puede deberse a su a su falta de atención o resistencia a buscar atención médica, por lo que pueden presentar melanomas más gruesos. Las células inmunitarias presentan receptores de estrógeno, mostrando diferencias en la gravedad dependiendo de los niveles de estrógeno; los hombres tenían una densidad de neutrófilos 2,8 veces mayor en sus tumores primarios que el sexo femenino (37). Pero se requieren más estudios para dilucidar dichas diferencias sexuales.

### **Macrófagos**

El valor pronóstico de la infiltración de macrófagos asociados a tumores (MAT) en el melanoma cutáneo primario continúa siendo poco claro. El microambiente tumoral se caracteriza por un gran espectro de productos moleculares tanto de células malignas como de células estromales, y los MAT reaccionan con un cambio de fenotipo en M1, macrófagos antitumorales y activados clásicamente, o M2 macrófagos protumorales activados alternativamente (38). Otros estudios vieron que la cantidad total de MAT CD68+ y el conteo de células CD163+ (CD68 y CD163, que representan todos los MAT y macrófagos M2, respectivamente) se correlacionaron con resultados desfavorables, lo que mantiene su papel controvertido (38). La distribución de proximidad espacial relativa de las células tumorales

y los LIT y MAT y su asociación con la supervivencia en el melanoma cutáneo primario continúan siendo poco exploradas.

Entre nuestros hallazgos de acuerdo al cuadro 2, se evidenció que en metástasis de melanomas ulcerados, se encontró mayor número de macrófagos. Desde la etapa temprana del melanoma maligno, los macrófagos intratumorales M1 fueron menos que la población M2; su reclutamiento fue superado rápida y progresivamente por un incremento de los MAT M2 mientras se daba la progresión del melanoma maligno. Sin importar su distribución intratumoral, el reclutamiento de MAT tanto M1 como M2 se relacionan con malos indicadores de pronóstico y supervivencia. Los macrófagos atraídos por M1 cambian al fenotipo M2 en etapas precoces del progreso del melanoma maligno. Los macrófagos tumorales activos reclutados por M2 superan la acumulación de M1 en todas las etapas de la progresión del melanoma maligno, lo que favorece el crecimiento y la diseminación neoplásica. Los MAT CD68+ y CD163+ fueron más abundantes en los melanomas invasivos. La proporción de MAT en los nidos tumorales fue mayor en los melanomas profundos y las metástasis en los ganglios linfáticos. Cantidades elevadas de macrófagos CD68+ en los nidos de células tumorales se asociaron con la recurrencia, mientras que una proporción baja de macrófagos CD163+ en el estroma tumoral se asoció con la recurrencia y en los melanomas primarios también con una supervivencia general pobre. Los MAT parecen promover la progresión tumoral en el melanoma cutáneo. En particular, los MAT CD68+ y su abundancia en los nidos tumorales se asociaron con factores de mal pronóstico. Los MAT M1 tienen un rol impulsor en la regulación de la densidad de LIT, que configura un factor pronóstico crucial en los informes histopatológicos.

Al respecto, los macrófagos parecen ser determinantes en este proceso: las células cancerígenas metastásicas sintetizan el ligando 2 de la quimiocina con motivo C-C que atraen

monocitos al nicho metastásico (39), donde siguen juntándose y madurando hasta transformarse en macrófagos asociados a la metástasis. Estas células son una población distinta que promueve la extravasación y el crecimiento metastásico en parte a través del factor de crecimiento endotelial vascular A (39). Se ha informado que los macrófagos inducían resistencia a los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib), mediante la fabricación del factor de crecimiento endotelial vascular y que la presencia de macrófagos antecedió una recaída precoz (40). El melanoma maligno cutáneo se desencadena de los melanocitos, que son células con función inmunológica específica y una gran capacidad para acumular altos índices de especies reactivas de oxígeno (ROS) en melanosomas tanto en condiciones basales como oncológicas, estas ROS favorecen la continuidad del ciclo celular, la promoción y el desarrollo tumoral (41). Curiosamente, la expresión aberrante de sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) se ha investigado como un mecanismo efector de la inmunosupresión del nicho del melanoma maligno a través de la inhibición mediada por células supresoras derivadas de mieloides de la proliferación y activación de células T, lo que conlleva a la progresión y propagación tumoral inducida por MAT, quimiorresistencia y bajas tasas de supervivencia del paciente (42). Estas particularidades, en las neoplasias malignas humanas, suelen estar relacionadas con la acumulación de MAT M2 (42) y recientemente se documentó una asociación estrecha entre la activación protumoral de los MAT M2 y la producción de ROS.

### **Células NK**

Las células NK fueron descubiertas en sus inicios como células inmunes innatas que actúan precozmente con función citotóxica directa. Sin embargo, los estudios muestran un papel esencial en la inmunidad conciliada por células T. Se encontró que las células NK reclutan CD XCR1+ (receptor de quimiocina de células dendríticas) de presentación cruzada a

tumores que son cruciales para la inmunidad mediada por células T mediante la secreción de las quimiocinas: XCL1, XCL2 y CCL5. Se halló que la infiltración de tumores humanos por células NK y CD de presentación cruzada se vincula con la respuesta al bloqueo del punto de control con un anticuerpo PD-1 (proteína de muerte celular programada - 1) (43).

En cuanto a nuestros hallazgos, según el cuadro 2, relacionados a las células NK infiltrantes de tumor, mostraron grupos con programas de expresión génica distintos lo que indica una especialización funcional como citotoxicidad y síntesis de quimiocinas. Algunos grupos de células NK expresaron altos índices de XCL1 y XCL2, que codifican 2 quimiocinas conocidas por atraer células dendríticas de presentación cruzada XCR1+ en tumores además de quimiocinas (CCL3, CCL4, CCL4L2 y CCL5). Otros grupos de células NK demostraron un mayor nivel de expresión de genes de citotoxicidad. Estos datos demuestran que las células NK están presentes en las metástasis de melanoma cutáneo y que van de acuerdo con las características genómicas descritas (44).

### **Células dendríticas**

Las CD son potentes células presentadoras de antígenos que poseen un rol crucial en el desarrollo de respuestas inmunitarias anticancerosas. La capacidad de diferenciación de las CD está mermada en muchos cánceres, lo que resulta en frecuencias más bajas de CD maduras circulantes en personas con estadios tumorales más avanzados o neoplasia activa (45). Muy aparte de la CD se han dado a conocer dos subconjuntos de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) clínicamente relevantes, las MDSC monocíticas (CD14+) y polimorfonucleares (CD14-CD15+) (resp. mMDSC y pmnMDSC). Mayores índices de MDSC en casi todos los tipos de neoplasias, se relacionan con estadios avanzados del cáncer y por ende un pésimo pronóstico (46).

Dentro de nuestros hallazgos, de acuerdo con el cuadro 2, las cantidades circulantes de células dendríticas plasmocitoides (CDp) mermaron en pacientes con enfermedad metastásica o activa. Los niveles bajos de CDp proporcionaron un impacto adverso independiente en la supervivencia general y libre de progresión. Las CDp y las MDSC se correlacionaron inversamente, pero las CDp tuvieron mayor impacto (47). Todo esto relacionado tanto a las MDSC como a las CDp que se relacionan con la anergia de las células T. Los tumores primarios BRAF+ y las metástasis mostraron un mayor número de CDp en comparación con los tumores BRAF- lo cual pudiera ser explotado al poseer mayor densidad de estas células.

### **Células plasmáticas**

El papel de los linfocitos T y los macrófagos se ha estudiado bastante en el melanoma, mientras que se sabe poco sobre el rol de los linfocitos B y las células plasmáticas (CP). Recientemente, se ha demostrado que los linfocitos B constituyen entre el 0 y el 50% de los LIT (48). Pero existe controversia en cuanto a su papel preciso en la progresión del melanoma y aún peor su etapa final, la CP (49).

Dentro de nuestros hallazgos de acuerdo con el cuadro 2, los melanomas ricos en CP aparecieron a una edad más avanzada y eran más gruesos, más frecuentemente ulcerados y más activos mitóticamente. Las CP eran policlonales y a menudo expresaban IgA además de IgG. En linfonodos locorregionales, se encontraron cúmulos/láminas de CP IgA+ tanto en los senos como en las áreas subcapsulares. Los melanomas con cúmulos/láminas de CP tuvieron una supervivencia peor en comparación con los melanomas sin CP, mientras que los melanomas con CP escasos se asociaron con un mejor resultado clínico.

Al parecer los melanomas CP+ son raros y ocurren en un poco más del 4% de los melanomas invasivos. Clínicamente, los melanomas CP+ ocurren a una edad más avanzada, es decir,

unos 10 años más tarde que la edad promedio de los melanomas sin CP. A la histología, se determinó que las CP se correlacionan a conductas de peor pronóstico: alto grosor de Breslow, elevada mitosis, ulceración e invasión linfovascular (50). La influencia de la cantidad de CP en la supervivencia puede deberse al hecho de que, al inicio de la respuesta de las CP, las CP podría tener un efecto favorable o su efecto aún no percibido, debido a que está contrarrestado por otros mecanismos. las células B se diferencian en CP y cambian de la expresión de la región constante de la IgM ( $C\mu$ ) a la expresión del mismo exón  $V_HDJ_H$  con cualquiera de los genes CH corriente abajo ( $C\alpha 1-2$ ,  $C\gamma 1-4$  o  $C\epsilon$ ), transformándose de esta manera en una molécula de IgA, IgG o IgE. El cambio de clase puede depender de señales externas de citocinas: el IFN- $\gamma$  facilita el cambio a IgG2, la IL-4 facilita el cambio a IgG4 e IgE, y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) facilita el cambio a IgA (51). La IgA tiene propiedades inhibitorias de las células T citotóxicas, tiene un papel tolerogénico, inmunosupresor y se relaciona al fracaso de la quimioterapia (52).

### **Mastocitos**

El factor de células madre (SCF) es un factor de crecimiento de mastocitos relacionado a la supervivencia y migración de mastocitos (53). Un factor quimio atrayente fundamental liberado por las células tumorales es el SCF (53). c-Kit (CD 117) es un miembro de la tirosina quinasas del receptor transmembrana de clase III (RTK), vinculadas a la subfamilia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)/factor estimulante de colonias-1 (CSF-1), y actúa como un receptor natural del SCF (54). c-Kit se expresa en los mastocitos y está ligado a su crecimiento y desarrollo (54). Los mastocitos son atraídos en el microambiente tumoral y estimulan la angiogénesis y la linfangiogénesis tumoral mediante la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) y las proteasas (55). Además, los mastocitos ayudan a la invasividad tumoral mediante su

actividad inmunosupresora, secretando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), histamina e interleucina-10 (IL-10) y mermando las células T y las células NK que a su vez impulsan la tolerancia inmunológica mediada por las células Treg (55). Los mastocitos oriundos de la piel humana secretan moléculas angiogénicas, entre ellas VEGF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interleucina-8 (IL-8), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), y requieren SCF para su secreción (55).

Los mastocitos sintetizan una gran gama de mediadores fisiológicos y enzimas proteolíticas como triptasa y quimasa. Los mastocitos humanos se dividen en mastocitos de tipo TC (triptasa+ y quimasa+), de tipo T (triptasa+) y, bastante raros, de tipo C (quimasa+) en función de su composición de proteinasas (56). Ambas participan en la inflamación y la remodelación de la matriz (56).

Dentro de nuestros hallazgos, de acuerdo al cuadro 2, se vio que, en las lesiones de melanoma, SCF y c-Kit se expresaban en los mastocitos y se liberaban por sí mismos, lo que sugiere que un circuito autocrino/paracrino podría estar implicado en los mecanismos reguladores de la neoangiogénesis y la progresión tumoral. El recuento medio de mastocitos con triptasa y quimasa fue menor en los melanomas agresivos en comparación con los melanomas in situ y los nevos displásicos y benignos. Un bajo número de mastocitos triptasa se asoció con una supervivencia general deficiente en los melanomas profundamente invasivos y con un estadio más avanzado en los melanomas superficialmente invasivos. Un bajo número de mastocitos quimasa se asoció con microsatélites en los melanomas profundamente invasivos.

La evidencia científica sobre la transcripción de SCF/c-Kit y la expresión a nivel de proteína por las células tumorales durante la progresión del melanoma es controvertida. Algunas investigaciones dan a conocer la pérdida de la expresión de c-Kit durante la malignización de los melanocitos, pero otros, más tarde en la progresión tumoral, en el melanoma invasivo,

en comparación con las lesiones *in situ* (57). También las células del microambiente pueden expresar estas moléculas como isoformas secretadas y/o unidas a la membrana para ambos (57). En cuanto a mastocitos con triptasa y quimasa, los resultados sugieren que esta serina proteinasas de los mastocitos pueden jugar un papel supresor en el melanoma en lugar de promotor. La falta de microsátélites puede explicarse por el aumento de la apoptosis y la merma de la migración de células de melanoma en presencia de quimasa en el estroma peritumoral.

### **Linfocitos B**

Las células B pueden agruparse en el margen del tumor, infiltrarse en las lesiones tumorales o formar estructuras que van desde pequeños cúmulos celulares hasta estructuras linfoides terciarias (ELT) más organizadas (58). Los estudios en muestras de suero enseñan que la distribución de isotipos de anticuerpos desregulada presenta niveles proporcionalmente altos de IgG4 que se correlaciona con un peor pronóstico, mientras que los títulos séricos altos de IgG2 se han correlacionado con respuestas positivas a las terapias con inhibidores de puntos de control (59). Las células B también pueden aminorar las respuestas inmunitarias antitumorales a través de citocinas como IL-4 o el factor de crecimiento transformante, inmunoglobulinas que se unen a los receptores Fc $\gamma$  para inducir células derivadas de mieloides con actividad de apoyo tumoral (60), linfotoxina- $\beta$  que estimula la señalización de IKK $\alpha$  (IkB kinasa  $\alpha$ ) y STAT3 (transductor de señales y activador de la transcripción 3) o IL-10 junto con la expresión de PD-L1 (ligando de muerte programada 1) (61).

Se evidenció de acuerdo al cuadro 1: desregulación del linaje de células B con un repertorio de anticuerpos y especificidad distintos. Se halló que células B infiltradas en tumores expandidas clonalmente tuvieron características parecidas a las autoinmunes. Los

anticuerpos derivados de tumores son polirreactivos y se caracterizan por el reconocimiento de autoantígenos. Los niveles séricos de anticuerpos son más altos en pacientes con enfermedad activa en comparación con el estado posterior a la resección. Los melanomas primarios cutáneos sin metástasis contienen más células B asociadas a tumores (CBAT) que los melanomas primarios que habían realizado metástasis. Al realizar el primer diagnóstico, una mayor cantidad de CBAT se relaciona con una mejor supervivencia general en personas con melanomas primarios cutáneos de  $> 1$  mm de profundidad de Breslow. También, los niveles más altos de ARNm tumoral CD20/CD19 se relacionó con una supervivencia general mejor.

Si nos enfocamos en la respuesta humoral de las células B en el melanoma cutáneo metastásico, se da a conocer una respuesta aumentada de las células B de memoria con cambio de clase IgD en el sitio del tumor en comparación con los valores séricos del paciente y el repertorio diferencial de anticuerpos y la distribución de isotipos séricos y del tumor. Existen nexos espaciales y funcionales entre las células B y T, con la formación del centro germinal y la expansión clonal de anticuerpos, SHM (hipermutación somática), CSR (recombinación por cambio de clase) así como la propensión a las propiedades CDRH3 (regiones determinantes de complementariedad H3) características de los anticuerpos polirreactivos y madurados por afinidad, que respaldan un compartimento de células B muy activo pero perturbado en el sitio del tumor (62). Junto con ello, el descubrimiento de antígenos con anticuerpos derivados de células B de memoria residentes en el tumor e IgG séricas circulantes muestra cierto reconocimiento de autoantígenos y evidencia una respuesta autoinmune basal errónea para ciertos antígenos en personas con melanoma, con algunas de estas características de autoanticuerpos relacionadas con la enfermedad activa.

## **Linfocitos T**

Los informes contradictorios sobre el valor pronóstico de los LIT en el melanoma pueden deberse a la heterogeneidad de los subtipos clínicos e histológicos, diferentes poblaciones de pacientes y diferentes sistemas de clasificación de LIT (63). Como principales células efectoras antitumorales, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> comprenden la mayoría de los LIT y se han relacionado con un buen pronóstico en varios tipos de neoplasia (64). Según datos previos, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> ejercen diferentes funciones (65). Tanto las células CD4<sup>+</sup> Th1 como las CD4<sup>+</sup> Th2 están vinculadas con la inmunidad antitumoral; (65) sin embargo, se observó que las células T reguladoras CD4<sup>+</sup> inhiben una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz (66). Por otra parte, en la respuesta adaptativa, las moléculas MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de clase I y II procesaron los antígenos asociados a tumores (TAA) de las células presentadoras de antígeno) CPA a los receptores específicos de las células T CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> para su activación (67). Además, la infiltración de células T CD3<sup>+</sup> en el tumor primario también se ha observado como un excelente predictor temprano de una mayor supervivencia en personas con melanoma metastásico que reciben inmunoterapia basada en CD. Las células Treg son la principales involucradas en el mantenimiento de la tolerancia periférica (66). Como el marcador Treg más específico, se ha demostrado que la expresión de FOXP3 se correlaciona con un mal pronóstico en varios tipos de cáncer humano, incluido el cáncer de mama y los cánceres gastrointestinales (68). Sin embargo, también se ha observado un mejor valor pronóstico de las Treg en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (69). Para el melanoma, la mayoría de los estudios previos han sugerido que las células FOXP3<sup>+</sup> están asociadas con un pronóstico favorable; de manera inconsistente, otros también han observado los resultados controvertidos (70).

En cuanto a nuestros hallazgos figurados en el cuadro 1: los tumores con expresión elevada de CD73 mostraron un microambiente con menor infiltración de células T CD8 +. Las áreas en regresión tumoral estaban menos infiltradas por CD4/CD25, FOXP3/CD4 o PD1/CD4 en comparación con las áreas no en regresión tumoral. Hubo relación directa entre DMV (densidad microvascular), LIT, Tregs FOXP3+ y la fase de crecimiento vertical. Se determinó un aumento significativo de linfocitos T CD3 + infiltrantes en el tumor en melanomas pT2, pT3 y pT4 versus pT1. Los resultados muestran que la DMV, TIL y Tregs FOXP3+ influyen significativamente en el microambiente del melanoma cutáneo. Se observó mayor prevalencia de varios tipos de células inmunes en las metástasis de los ganglios linfáticos de los respondedores a Ipilimumab al comparar con los no respondedores, particularmente células FOXP3 + y linfocitos T CD8 +. La expresión de CD2 se correlacionó con una mejoría en la supervivencia general, la supervivencia libre de recaídas en el melanoma ulcerado, pero no en el melanoma no ulcerado. Una población de células T CD8+ CD39+CD103+PD-1- (P2) comprendía una proporción mayor de células T CD8+ intratumorales y estromales en pacientes con supervivencia libre de recurrencia (SLR)  $\geq 5$  años comparados con aquellos con SLR  $< 5$  años. Las personas con células de melanoma SOX10+ con alta proximidad a LIT CD8+ en un radio de 20  $\mu\text{m}$  mostraron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global más prolongadas. Las células TCF1+(factor de células T1) TRM (células T de memoria residentes) muestran una mayor expresión de IFN- $\gamma$  y Ki67 (proteína reguladora del ciclo celular), mientras que las células TCF1- TRM exhiben una mayor expresión de moléculas citotóxicas. Los subconjuntos TRM experimentan un cambio en la expresión de marcadores, y el subconjunto TCF1- evidencia una mayor expresión de marcadores de agotamiento.

La posible explicación para el papel positivo de los LIT en la supervivencia de los pacientes con melanoma es que los LIT no son solo células inflamatorias sino por el contrario son células efectoras antitumorales que se dirigen al tumor como parte de la respuesta inmunológica específica. Además, la participación de LIT disminuiría la participación de los ganglios linfáticos regionales y la metástasis. (71). El mecanismo exacto por lo que los LIT CD3+ como factor pronóstico favorable no es claro y puede estar relacionado con su regulación en la transducción de señales citológicas. A parte de los efectos inmunomoduladores, los LIT CD4+ funcionan como células efectoras para ayudar a la destrucción de células neoplásicas por los LIT CD8+ e incluso destruir independientemente las células tumorales que son resistentes a las células CD8+. (72) . El CD20 es un marcador de LIT y su papel pronóstico rara vez se evaluó en múltiples neoplasias. Se ha revisado que CD25 y el factor de transcripción FOXP3 se expresan bastante en las células Treg y FOXP3 es el más específico. (73). Los Tregs merman la respuesta inflamatoria y alteran el metabolismo relacionado a la progresión tumoral mediante citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento como IL-10, IL-35 y factor de crecimiento tumoral-(TGF-)  $\beta$  (74).

## **V. CONCLUSIONES**

1. Los tipos celulares inmunes que infiltran el tumor en el melanoma maligno más relevantes desde un punto de vista práctico y/o de pronóstico son los linfocitos T (T CD8+, CD4+, células Treg.), linfocitos B, macrófagos (M1 y M2), células dendríticas plasmocitoides, células NK, mastocitos (SCF/c-Kit + y triptasa+ y quimasa+), células plasmáticas y neutrófilos.
2. Una mayor cuantificación de neutrófilos se asoció a una mala supervivencia. La célula NK expresaron dualidad antitumoral mediante citotoxicidad y quimioquinas, y tiene un efecto

más que todo tumoricida. Los macrófagos a lo largo del proceso de carcinogénesis pueden variar en cuanto a sus densidades respecto a subtipos M1 y M2, que si son considerados como un total son relacionados a mal pronóstico. Las células dendríticas se relacionaron con la enfermedad avanzada cuando estas disminuían. Los mastocitos tuvieron impacto negativo, desde el punto de vista de su ciclo autocrino/paracrino entre SCF/c-Kit +, del mismo modo se relacionó a un pobre pronóstico el número bajo de mastocitos triptasa+ y quimasa+. Las células plasmáticas escasas en el microambiente tumoral se relacionó con un mejor pronóstico clínico. Las células B infiltrantes de tumores y sus respectivos anticuerpos mostraron ciertas características autoinmunitarias y se relacionaron a un mejor pronóstico. Las células T tienen un papel pronóstico favorable en cuanto a sus subtipos: CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+ y CD20+ en la supervivencia global.

3. Los marcadores moleculares de las células inmunes en el infiltrado tumoral en melanoma maligno mencionados en el presente estudio fueron: linfocitos T citotóxicos: CD8+ ; linfocitos T reguladores : FOXP3+; linfocitos B: CD20+; mastocitos: SCF/c-Kit+ y triptasa+/quimasa+ ; células plasmáticas: Ig A ; MDSC : CD14 y CD15; macrófago : CD68 y CD163; neutrófilos: CD66b+ y E-cadherina; células NK: CD45 + CD56 + CD3 – CD4 – CD8a – CD14 – CD15 – CD163 – CD19 – y células dendríticas plasmocitoides: CD123+ CD11c-.

## **VI. RECOMENDACIONES.**

1. Al ser trascendente el conocimiento de todas las células en el microambiente tumoral, es que se recomienda aplicar la misma metodología de revisión de alcance, al resto de neoplasias malignas.
2. Se sugiere realizar más estudios que correlacionen los hallazgos celulares en el

microambiente tumoral con el pronóstico de las respectivas neoplasias, pero considerando grupos celulares y no solo de forma aislada.

3. Se recomienda para estudios posteriores similares a este, incluir más aspectos celulares y moleculares de la neoplasia en estudio, y relacionarlos con el infiltrado celular inmune.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. John E. Niederhuber (2020). Piel : Melanoma. En Avda Josep Tarradellas (Ed), Oncología clínica (6ta ed, pp 1034-1036). ELSEVIER.
5. Eggermont AM , U en blanco E , Mandalá M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 May;22(5):643-654.
6. Xu X, Chen L, Guerry D, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):22!29–237.
7. Park YJ, Kuen DS, Chung Y. Perspectivas futuras del bloqueo de puntos de control inmunitario en el cáncer: desde la predicción de la respuesta hasta la superación de la resistencia. *Exp Mol Med.* (2018) 50 : 109 .
8. Teng MWL, Galon J, Fridman WH, Smyth MJ. De ratones a humanos: avances en la inmunoedición del cáncer. *J Clin Invest.* (2015) 125 :3338–46.
9. O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Inmunoedición del cáncer y resistencia a la inmunoterapia basada en células T. *Nat Rev Clin Oncol.* (2019) 16 :151–67.
10. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. El papel de los macrófagos asociados a tumores en la

progresión tumoral: implicaciones para nuevas terapias contra el cáncer. *J Pathol.* 2002;196:254–265.

11. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. Contextura inmunitaria en tumores humanos: impacto en el resultado clínico. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:298–306.
12. Ladányi A. Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2015; 28(5), 490-500.
13. Badalamenti G, Fanale D, Incorvaia L, Barraco N, Listì A, Maragliano R, et al. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: can a drop dig a stone? *Cell Immunol.* (2018) 343:103753.
14. Maibach F, Sadozai H, Morteza S, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2105.
15. Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, Hayward NK. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016 May;29(3):266-83.
16. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, Lintas C, Tabolacci C. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 8;15(16):4026.
17. Zixu G , Wang L, Zhengqing S, Mingren. CD73 intratumoral: un punto de control inmunológico que configura un microambiente tumoral inhibitor y que implica un mal pronóstico en cohortes de melanoma chino. *Front Immunol.* 2022 Sep 5;13:954039.
18. Osella-Abate S, Conti L, Annaratone L, Senetta R. Caracterización fenotípica de células inmunes asociadas a regresión histológica en melanoma cutáneo. *Pathology.*

2019 Aug;51(5):487-493.

19. Crescioli S, Correa I, Ng J, Willsmore Z. Los perfiles de células B, el repertorio de anticuerpos y la reactividad revelan respuestas desreguladas con características autoinmunes en el melanoma. *Nat Commun.* 2023 Jun 8;14(1):3378.
20. Zidlik V, Brychtova S, Uvirova M, Ziak D, Dvorackova J. Cambios en la angiogénesis y la infiltración de células inmunes en el microambiente intra y peritumoral del melanoma. *Int J Mol Sci.* 2015 Apr 9;16(4):7876-89.
21. Balatoni T, Mohos A, Papp E, Sebestyén T, Liskay G. Células inmunes que se infiltran en tumores como posibles biomarcadores que predicen la respuesta al tratamiento y la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico que reciben terapia con ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Jan;67(1):141-151.
22. Moll EH, Chun FY, Qian Y, Perkins SH, Wieder S, Gnjatic S. Los biomarcadores inmunes son más precisos en la predicción de supervivencia en melanomas primarios ulcerados que en melanomas no ulcerados. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Sep;64(9):1193-203.
23. Attrill GH, Lee H, Tasker AT, Adegoke NA, Ferguson AL, Pires da Silva I. La inmunofenotipificación espacial detallada de los melanomas primarios revela subpoblaciones de células inmunes asociadas con el pronóstico del paciente. *Front Immunol.* 2022 Aug 8;13:979993.
24. Garg C, Maurer M, Griss J, Brügggen MCh, Lobo IH. Células B asociadas a tumores en el melanoma cutáneo primario y mejor pronóstico clínico. *Hum Pathol.* 2016 Aug;54:157-64.

25. Logu F, Ugolini F, Iannone LF, Simi S, Maio V. La proximidad espacial y la distribución relativa de los linfocitos y macrófagos infiltrados en el tumor predicen la supervivencia en el melanoma. *Lab Invest.* 2023 Dec;103(12):100259.
26. León-Rodríguez SG, Flores CA, Gajón JA, Juárez-Flores A, Mantilla A, Cwilich RG. Los subconjuntos de células T CD8 TRM TCF1-positivas y TCF1-negativas y los cDC1 orquestan la protección contra el melanoma y la respuesta a la inmunoterapia. *J Immunother Cancer.* 2024 Jul 5;12(7):e008739.
27. Dabrosin N, Juul KP, Georgsen JB, Andrup S. La infiltración de células inmunes innatas en las metástasis del melanoma afecta la supervivencia y está asociada con el estado de mutación BRAFV600E. *Melanoma Res.* 2019 Feb;29(1):30-37.
28. De Andrade L, Lu Y, Luoma A, Itō Y, Pan D. Descubrimiento de poblaciones de células NK especializadas que se infiltran en metástasis de melanoma humano. *JCI Insight.* 2019 Dec 5;4(23):e133103.
29. Bosisio FM, Wilmott JS, Volders N, Mercier M. Células plasmáticas en el melanoma primario. Importancia pronóstica y posible papel de la IgA. *Mod Pathol.* 2016 Apr;29(4):347-58.
30. Chevolet I, Speeckaert R, Schreuer M, Neyns B. Importancia clínica de las células dendríticas plasmocitoides y de las células supresoras derivadas de mieloides en el melanoma. *J Transl Med* 2015 Jan 16:13:9.
31. Falleni M, Savi F, Tosi D, Ágape E, Cerri A, Moneghini L, Bulfamante GP. Importancia clinicopatológica de los macrófagos M1 y M2 en el melanoma cutáneo. *Melanoma Res* 2017 Jun;27(3):200-210.

32. Salmi S, Siiskonen H, Sironen R, Korhonen KT. Número y localización de macrófagos CD68+ y CD163+ en diferentes estadios del melanoma cutáneo. *Melanoma Res.* 2019 Jun;29(3):237-247.
33. Scali E, Mignogna Ch, Di Vito A, Presta I, Camastra C. Inflamación y polarización de macrófagos en el melanoma cutáneo: estudio histopatológico e inmunohistoquímico. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016 Dec;29(4):715-719.
34. Annese T, Tamma R, Bozza M, Zito A, Ribatti D. El ciclo autocrino/paracrino entre SCF + /c-Kit + mastocitos promueve la progresión del melanoma cutáneo. *Front Immunol.* 2022 Jan 24;13:794974.
35. Siiskonen H, Poukka M, Bykachev A, Korhonen KT, Sironen R, Un número bajo de mastocitos triptasa+ y quimasa+ se asocia con una supervivencia reducida y un estadio tumoral avanzado en el melanoma. *Melanoma Res.* 2015 Dec;25(6):479-85.
36. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol* 2011; 104:379–385.
37. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239–1246.
38. Bald T, Quast T, Landsberg J, Rogava M, Glodde N, Lopez-Ramos D, et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma. *Nature* 2014; 507:109–113.
39. Antonio N, Bonnelykke-Behrndtz ML, Ward LC, Collin J, Christensen IJ, Steiniche

- T, et al. The wound inflammatory response exacerbates growth of preneoplastic cells and progression to cancer. *EMBO J* 2015; 34:2219–2236
40. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* 2015; 294:102–110.
  41. Jensen, TO · Schmidt, H. · Møller, HJ. Los marcadores de macrófagos en suero y tumor tienen impacto pronóstico en el melanoma en estadio I/II del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 :3330-3337.
  42. Qian BZ, Li J, Zhang H, Kitamura T, Zhang J, Campion LR, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature* 2011; 475:222–225.
  43. Wang T, Xiao M, Ge Y, Krepler C, Belser E, Lopez-Coral A, et al. BRAF inhibition stimulates melanoma-associated macrophages to drive tumor growth. *Clin Cancer Res* 2015; 21:1652–1664
  44. Venza M, Visalli M, Beninati C, De Gaetano GV, Teti D, Venza I. Cellular mechanisms of oxidative stress and action in melanoma. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015:481782.
  45. Sikora AG, Gelbard A, Davies MA, Sano D, Ekmekcioglu S, Kwon J, et al. Targeted inhibition of inducible nitric oxide synthase inhibits growth of human melanoma in vivo and synergizes with chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1834–1844.
  46. Böttcher JP, et al. Las células NK estimulan el reclutamiento de cDC1 en el microambiente tumoral, promoviendo el control inmunológico del cáncer. *Cell.* 2018;172(5):1022–1037.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.004.

47. Barry KC, et al. Un eje de células dendríticas y células asesinas naturales define microambientes tumorales sensibles a la terapia de puntos de control. *Nat Med.* 2018;24(8):1178–1191.
48. Bakdash G, Schreurs I, Schreibelt G, Tel J. Interacción entre subconjuntos de células dendríticas e implicaciones para la inmunoterapia contra el cáncer basada en células dendríticas. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:915–926.
49. Diaz-Montero CM, Finke J, Montero AJ. Células supresoras derivadas de mieloides en el cáncer: implicaciones terapéuticas, predictivas y pronósticas. *Semin Oncol.* 2014;41:174–184.
50. Pinzon-Charry A, Maxwell T, Lopez JA. Disfunción de células dendríticas en el cáncer: un mecanismo de inmunosupresión. *Immunol Cell Biol.* 2005;83:451–461.
51. Ladányi, A. Importancia pronóstica y predictiva de la infiltración de células inmunes en el melanoma cutáneo. *Res. sobre melanoma de células pigmentarias* 2015; 28 :490-500
52. Martínez-Rodríguez, M · Thompson, AK · Monteagudo, C Un porcentaje significativo de TIL CD20 positivos se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con melanoma maligno cutáneo primario. *Histopatología.* 2014; 65 :726-728.
53. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Melanoma. En: Jean LB, Joseph LJ, Julie VS (eds). *Dermatología* , 3.<sup>a</sup> (ed.). Elsevier: St Louis, EE. UU., 2012, págs. 922.
54. Vale, AM · Schroeder, Jr, HW. Consecuencias clínicas de los defectos en el desarrollo de las células B. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 :778-787
55. Shalapour, S · Font-Burgada, J · Di Caro, G. Las células plasmáticas inmunosupresoras

impiden la quimioterapia inmunogénica dependiente de células T. *Naturaleza*. 2015; 521 :94-98

56. Huang B, Lei Z, Zhang GM, Li D, Song C, Li B, et al. La infiltración y activación de mastocitos mediada por SCF exacerba la inflamación y la inmunosupresión en el microambiente tumoral. *Blood* (2008) 112(4):1269–79.
57. Bellone G, Smirne C, Carbone A, Buffolino A, Scirelli T, Prati A, et al. Expresión del factor KIT/célula madre en lesiones premalignas y malignas de la mucosa del colon en relación con la progresión y los resultados de la enfermedad. *Int J Oncol* (2006) 29(4):851–9.
58. McHale C, Mohammed Z, Gomez G. Los mastocitos derivados de la piel humana secretan espontáneamente varios factores relacionados con la angiogénesis. *Front Immunol* (2019) 10:1445.
59. Mazzoldi EL, Pavan S, Pilotto G, Leone K, Pagotto A, Frezzini S, et al. Un circuito yuxtacrino/paracrino entre C-Kit y el factor de células madre promueve la supervivencia de las células madre cancerosas en el cáncer de ovario epitelial. *Cell Death Dis* (2019) 10(6):412.
60. Harvima IT, Levi-Schaffer F, Draber P, Friedman S, Polakovicova I, Gibbs BF, et al. Molecular targets on mast cells and basophils for novel therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:530–544.
61. Cabrita R, et al. Las estructuras linfoides terciarias mejoran la inmunoterapia y la supervivencia en el melanoma. *Nature*. 2020;577:561–565. doi: 10.1038/s41586-019-1914-8.

62. Karagiannis P, et al. La concentración elevada de IgG4 en la circulación del paciente se asocia con el riesgo de progresión de la enfermedad en el melanoma. *Oncoimmunology*. 2015;4:e1032492.
63. Affara NI, Ruffell B, Medler TR, et al. B cells regulate macrophage phenotype and response to chemotherapy in squamous carcinomas. *Cancer Cell* 2014;25:809-21
64. Shalpour S, Font-Burgada J, Di Caro G, et al. Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy. *Nature* 2015;521:94-8.
65. Motofei IG. Melanoma y autoinmunidad: regresiones espontáneas como posible modelo para nuevos enfoques terapéuticos. *Melanoma Res*. 2019;29:231–236.
66. Lee N, Zakka LR, Mihm MC Jr., Schatton T. Linfocitos infiltrantes de tumores en el pronóstico del melanoma y la inmunoterapia del cáncer. *Patología*. 2016;48:177–187.
67. Schalper KA, Brown J, Carvajal-Hausdorf D, McLaughlin J, Velcheti V, Syrigos KN, Herbst RS, Rimm DL. Medición objetiva y significación clínica de los TIL en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3):pii:dju435.
68. Nishimura T, Iwakabe K, Sekimoto M, Ohmi Y, Yahata T, Nakui M, Sato T, Habu S, Tashiro H, Sato M, et al. Papel distintivo de las células T auxiliares tipo 1 (Th1) y Th2 específicas de antígeno en la erradicación de tumores in vivo. *J Exp Med*. 1999;190:617–627
69. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Células T reguladoras y tolerancia inmunitaria. *Cell*. 2008;133:775–787.
70. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, Renbarger JL. El sistema inmunológico en la patogénesis del cáncer: posibles enfoques terapéuticos. *J Immunol Res*. 2016;2016:1–

13.

71. Huang Y, Liao H, Zhang Y, Yuan R, Wang F, Gao Y, Wang P, Du Z, Seno M. Valor pronóstico de las células T FoxP3+ infiltrantes de tumores en cánceres gastrointestinales: un metanálisis. *PLoS One*. 2014;9:e94376.
72. De Ruiter EJ, Ooft ML, Devriese LA, Willems SM. El papel pronóstico de los linfocitos T infiltrantes de tumores en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello: una revisión sistemática y un metanálisis. *Oncoimmunology*. 2017;6:e1356148.
73. Knol AC, Nguyen JM, Quereux G, Brocard A, Khammari A, Dreno B. Valor pronóstico de las subpoblaciones de células T Foxp3+ infiltrantes de tumores en el melanoma metastásico. *Exp Dermatol*. 2011;20:430–434.
74. Tas F, Erturk K. Los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) pueden ser solo un predictor independiente de la afectación ganglionar, pero no de la recurrencia y la supervivencia en pacientes con melanoma cutáneo. *Cancer Invest*. 2017;35:501–505.
75. Oh S, Perera LP, Terabe M, Ni L, Waldmann TA, Berzofsky JA. IL-15 como mediador de la ayuda de CD4+ para la longevidad de las células T CD8+ y la prevención de la apoptosis mediada por TRAIL. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:5201–5206.
76. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control del desarrollo de células T reguladoras por el factor de transcripción Foxp3. *Science (Nueva York, NY)*. 2003;299:1057–1061
77. Lee GR. Propiedades fenotípicas y funcionales de las células T reguladoras que se infiltran en tumores. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1–9.