

## **Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales**

### Cutaneous melanoma: some current considerations

Dra. María Cristina Infante Carbonell<sup>1\*</sup>

Dra. María Esperanza González Calzadilla<sup>1</sup>

Dra. Lianne Jaén Infante<sup>2</sup>

Al. Sergio del Valle Piñera<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Oncológico Provincial Docente "Conrado Benítez García", Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [mcinfante@infomed.sld.cu](mailto:mcinfante@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

El melanoma cutáneo es una enfermedad grave y potencialmente mortal que afecta a la población de todo el orbe y que se encuentra condicionada por muchos factores de riesgo relacionados con algunos estilos de vida, que pueden ser modificables. El hallazgo oportuno y precoz de esta entidad clínica eleva la sobrevida de las personas afectadas y favorece el resultado terapéutico; sin embargo, en ocasiones no se diagnostica a tiempo. Actualmente ya se presenta en individuos más jóvenes de 25-29 años de edad y con gran probabilidad de generar metástasis, lo cual constituye una preocupación en el ámbito de la salud. Al respecto, se decidió efectuar esta revisión bibliográfica, con el fin de actualizar algunos elementos sobre el tema y darlos a conocer a la comunidad médica nacional y extranjera.

**Palabras clave:** melanoma cutáneo; neoplasias cutáneas; instituciones oncológicas.

## **ABSTRACT**

The cutaneous melanoma is a severe and potentially mortal disease that affects the population of the whole world and that is conditioned by many risk factors related to some lifestyles that can be modified. The opportune and early finding of this clinical entity elevates the survival of affected people and it favors the therapeutic result; however, it is not diagnosed on time occasionally. At present it is already presented in younger individuals with 25-29 years old and with great probability of generating metastasis, which constitutes a concern in the health field. In this respect, it was decided to make this literature review, with the purpose of to update some elements on the topic and to make them known in the national and foreign medical community.

**Key words:** cutaneous melanoma; skin neoplasia; oncological institutions.

Recibido: 01/11/2018

Aprobado: 05/01/2019

## **Introducción**

De los tres tipos de cáncer de piel causados por la exposición crónica y excesiva al sol (epitelioma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma maligno), el epitelioma basocelular es el más común; sin embargo, los melanomas son los más invasivos y potencialmente mortales. Al respecto, el nombre genérico de melanoma procede del griego *mélas* "negro" y *oma* "tumor", y se ha usado para nombrar la transformación maligna de las células pigmentadas de la piel: los melanocitos. Por lo general es un tumor cutáneo, y altamente invasivo por su capacidad de generar metástasis.<sup>(1)</sup>

Si bien el melanoma se presenta con más frecuencia entre la quinta y la sexta décadas de la vida, su incidencia en personas de entre 25 y 29 años se ha incrementado como el cáncer más común en este grupo etario. De las personas afectadas, en 95 % se origina en

la piel y en el restante 5 % en ojos y mucosas (boca, vagina o ano); asimismo, en 3 a 10 % se presenta como enfermedad metastásica, sin lesión primaria clínicamente evidente. Hoy se considera la quinta neoplasia maligna más común en hombres y la sexta en frecuencia en mujeres, asociada a una alta morbilidad y mortalidad, por el alto riesgo de metástasis nodal regional y a distancia.<sup>(1)</sup>

En Estados Unidos se diagnostica melanoma a 76 000 personas aproximadamente y mueren 9 710 por esta causa, pero probablemente tales cifras son una subestimación de la realidad, pues no se notifica una cantidad considerable de melanomas superficiales *in situ*. Así, el riesgo de aparición de un melanoma *in situ* o invasivo durante la vida se ha incrementado notablemente y su incidencia se duplica cada 10 o 20 años.

Cerca de 160 000 casos nuevos se diagnostican anualmente alrededor del mundo y resulta más frecuente en hombres que habitan en regiones con climas soleados. De acuerdo con el informe de la Organización Mundial de la Salud, ocurren cerca de 48 000 muertes anuales relacionadas con el melanoma, el que produce 75 % de los fallecimientos por cáncer de piel. Este importante incremento se relaciona, no a una mayor detección de casos, sino a un aumento verdadero debido a factores como el acrecentamiento de la longevidad, la invasividad de agentes medioambientales en la piel y los modernos estilos de vida con nuevos modelos de belleza que someten la piel a la exposición solar exagerada para su bronceado. Se manifiesta preferentemente en personas de piel clara con mayor sensibilidad al sol, pero puede ocurrir en cualquier otro grupo étnico.<sup>(2-5)</sup>

El único tratamiento efectivo es la resección quirúrgica del tumor primario antes de que alcance un grosor mayor de 1 mm. Es una enfermedad compleja de causas numerosas.<sup>(2,3)</sup>

Por todo lo antes expuesto, se decidió efectuar una revisión de la bibliografía existente, a fin de actualizar algunos aspectos importantes en cuanto al diagnóstico y tratamiento.

## Desarrollo

El melanoma es causado por cambios en los melanocitos, los que producen un pigmento en la piel denominado melanina, que da el color de la piel y el cabello. Puede aparecer en la piel normal u originarse en un lunar o alguna otra zona que haya cambiado de aspecto. Es frecuente que algunos lunares de nacimiento se transformen en melanoma con el transcurso de la vida.<sup>(4)</sup>

Esta neoplasia maligna posee dos fases de crecimiento de necesaria distinción: radial y vertical. En la fase de crecimiento radial las células neoplásicas crecen limitadas a la epidermis o a la dermis superficial. Esta es una etapa temprana del desarrollo de la enfermedad, donde el diagnóstico precoz y el tratamiento correcto (cirugía) posibilitan la curación del paciente.

En la fase de crecimiento vertical, en algunos tipos de melanoma luego de un período variable que en general oscila entre uno y dos años, se modifican las características de proliferación de las células en la dermis: aparecen células nuevas (clones diferentes) que se diseminan disponiéndose en nódulos esferoidales que se expanden más rápido que el resto del tumor. La dirección de crecimiento resultante tiende a ser perpendicular a la fase de crecimiento radial; de ahí que reciba su denominación de fase de crecimiento vertical. Esta etapa implica mal pronóstico, dado que la infiltración de las capas inferiores de la piel posibilita la diseminación de las células neoplásicas a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, o a través de los vasos sanguíneos a cualquier órgano.<sup>(5,6)</sup>

Existen cuatro tipos principales de melanoma, que se relacionan a continuación:

- Melanoma de extensión superficial: Es el más común, generalmente es plano e irregular en forma y color, con sombras variables de negro y marrón; predomina en personas de raza blanca.
- Melanoma nodular: Habitualmente empieza como un área elevada de color azul-negruzco oscuro o rojo-azulado; algunos no tienen ningún color.

- Melanoma lentigo maligno: Es más frecuente en personas de edad avanzada, común en la piel dañada por el sol, en la cara, el cuello y los brazos. Las áreas de piel anormal generalmente son grandes, planas y de color marrón con zonas de color café.
- Melanoma lentiginoso acral: Es la forma menos frecuente de melanoma. De localización en las palmas de las manos, las plantas de los pies o por debajo de las uñas. Es más usual en las personas de raza negra.

Aunque raramente, se ha detectado en la boca, el iris del ojo o la retina, la vagina, el esófago, el ano, las vías urinarias y en el intestino delgado.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Establecer el diagnóstico de melanoma resulta una de las mayores responsabilidades en la práctica clínica. Su detección la realiza por lo común el médico de la familia, aunque el dermatólogo, el oncólogo o el cirujano llevan en sus hombros la mayor carga ante un nuevo caso. Por su parte, el diagnóstico del melanoma avanzado es relativamente fácil, pero los resultados del tratamiento son desalentadores; sin embargo, el reconocimiento temprano del tumor ha mejorado de forma importante los porcentajes actuales de supervivencia a 5 y 10 años.<sup>(10,11,12,13)</sup>

Los factores de riesgo, como piel blanca, ojos azules o verdes, o cabello rubio o rojo, climas soleados o grandes alturas, exposición prolongada a la luz solar intensa, así como bronceado con dispositivos y quemaduras de sol con ampollas durante la niñez, se deben considerar como elementos importantes. La exposición a agentes químicos, como arsénico, alquitrán o hulla, condiciona la aparición de cáncer. Además, los antecedentes de familiares con melanoma y ciertos estados inmunológicos de origen medicamentoso o no influyen en el desarrollo de la enfermedad.

Otros indicadores que sugieren la presencia de enfermedad lo constituyen las marcas de nacimiento que se van modificando, como lunares que van cambiando de color o pecas, y las llamadas “marcas de sol”. Por tanto, un lunar, una úlcera o un tumor sobre la piel pueden ser un signo de algún tipo de cáncer de piel. Si alguno de ellos sangra o cambia la coloración de la piel, pues sería aun de mayor relevancia.<sup>(14,15,16)</sup>

El método del ABCD, descrito por Friedman, facilita el diagnóstico del melanoma maligno: asimetría (una mitad del área anormal es diferente de la otra mitad), bordes irregulares, no uniformidad del color (tonos bronce, café o negro y algunas veces blanco,

rojo o azul, y dentro de una úlcera puede aparecer una mezcla de colores), diámetro de 6 mm o más. En la práctica clínica se encuentran melanomas que no presentan ninguna (o pocas) de las características definidas por la regla del ABCD, especialmente la variedad *in situ* o con invasión precoz. Por lo tanto, se ha señalado la necesidad de incluir una nueva letra en la regla mínimo-técnica: la E, de evolución. Se propone, además, la adición de una sexta letra para remarcar la necesidad de biopsia en las lesiones llamativas que no muestren las características clínicas típicas de benignidad: la letra F (del inglés *funny*: extraño), para las lesiones de “forma llamativa”; esto aumenta la sensibilidad diagnóstica de la regla y se disminuye su especificidad.

Cuando se sospecha, entonces, la existencia de un melanoma, se realiza una biopsia por escisión con 1 a 2 mm de margen libre; de esta manera se obtiene en forma exacta el espesor de la lesión. Las lesiones pequeñas se extirpan enteramente. De igual forma, debe realizarse una biopsia del ganglio centinela si existiera, lo que permitiría evaluar la diseminación a ganglios linfáticos cercanos.<sup>(15,16,17,18)</sup>

Si la enfermedad se encuentra avanzada resulta útil la realización de tomografías u otros estudios radiológicos, junto a estudios hematológicos de orden general, en busca de enfermedad concurrente y anemia, para así establecer la estadificación.

El tratamiento en pacientes con melanoma maligno es un tema prioritario en las especialidades de Dermatología y Oncología. Asimismo, resulta fundamental la evaluación interdisciplinaria por un equipo profesional: un cirujano entrenado, un patólogo, un médico nuclear y un oncólogo.<sup>(18)</sup>

Existen distintas maneras de tratar a los pacientes según el tipo de cáncer de piel, y ello depende de las características histológicas del tumor, el sitio anatómico, las condiciones generales de la persona y de si el tumor es primario o recurrente.

El tratamiento efectivo en el caso del melanoma primario es la exéresis, en la que es crucial obtener márgenes adecuados, pues la mayoría de los pacientes que presentan recurrencia local, fallecen por enfermedad metastásica.

Al respecto, un estudio prospectivo de la Organización Mundial de la Salud demostró que los melanomas de hasta 2 mm de espesor pueden ser resecaos de forma segura con un margen de 1 cm sin afectar la sobrevida del paciente.

El conocimiento sobre el estado de los linfonodos regionales posee valor pronóstico de la sobrevida; así, mientras mayor sea el espesor o la profundidad de la invasión del melanoma, mayor será la posibilidad de metástasis ganglionar, y la supervivencia es mejor si se encuentra afectado un solo ganglio.

Con referencia a lo anterior, la detección se realiza mediante la técnica del mapeo linfático intraoperatorio, que consiste en la inyección de un material de contraste o isótopo, que es tomado por el sistema linfático, con lo cual se identifican los llamados “ganglios linfáticos centinelas” o primeros ganglios linfáticos afectados, y se decide la conducta a tomar. Se logra detectar el nódulo linfático centinela en más de 95 % de los casos.<sup>(19,20)</sup>

Algunas de las consideraciones necesarias, si existe un melanoma maligno cutáneo, son evitar la laserterapia, la electrocoagulación y la criocirugía, si la es lesión obscura o pigmentada, pues impide la evaluación histológica, la cual debe realizarse en un plazo máximo de 7 días por patólogos de experiencia y siguiendo el protocolo recomendado para dicho informe.<sup>(20,21,22)</sup> De este modo se complementa el tratamiento correcto que siempre tendrá como arma más eficaz la intervención quirúrgica.<sup>(23,24)</sup>

Se puede aplicar tratamiento adyuvante con interferón alfa-2b en altas dosis, que aumenta significativamente el intervalo sin recaída en los pacientes con melanoma localizado de riesgo elevado y con melanoma diseminado a los ganglios linfáticos regionales. Se recomienda otro tratamiento adyuvante solo en el marco de protocolos de investigación.

Los pacientes con melanoma metastásico son evaluados de forma individualizada y se determina su inclusión en ensayos clínicos. Uno de los productos aplicados es la quimioterapia con dacarbacina (también conocida como DTIC), que consiste en un tratamiento sistémico estándar que aporta 20 % de respuesta favorable; además existen otras combinaciones de citotóxicos e inmunoterapia con la DTIC que incrementan la tasa de reacción adecuada, pero no así la supervivencia, pues producen mayor toxicidad, de manera que son poco recomendables.<sup>(25,26)</sup>

Como se afirmó anteriormente el valor de la intervención quirúrgica en pacientes con melanoma, los autores del presente trabajo insisten en los siguientes aspectos básicos:

1. La escisión de la lesión debe poseer un margen de seguridad no inferior a 0,5 cm. Puede realizarse con anestesia general o local; con esta última debe evitarse la infiltración de la lesión, a una distancia entre 1-2 cm del borde de ella.
2. La biopsia debe ser preferiblemente por exéresis. Solo se recomienda la biopsia por incisión o por ponche en lesiones ulceradas muy grandes o localizadas en la cara o los dedos de manos y pies, donde la terapéutica definitiva lleve a una gran deformación o la amputación.
3. El diagnóstico conformado de melanoma incluye una reescisión sobre el área de la lesión primaria si los márgenes de escisión no fueran adecuados en relación con el nivel de infiltración de Breslow (ver los factores pronósticos).
4. La exéresis de la cicatriz y del área residual posquirúrgica, así como su profundidad, dependen del grado de infiltración. Se recomienda realizar la resección tridimensional con inclusión de la aponeurosis subyacente y ello depende de cuán profundo haya crecido el melanoma (cuadro 1).<sup>(27,28,29)</sup>
5. La amputación solo se realiza si el melanoma está en un dedo del pie o de la mano, donde se separa toda su extensión. Anteriormente, algunos melanomas de los brazos y las piernas eran amputados, pero esto ya no se realiza, pues no modifica la evolución; ha sido demostrado que la escisión amplia de los melanomas en brazos y piernas es tan eficaz como la amputación, a no ser que exista daño de la unidad neurovascular o infiltración articular.

**Cuadro 1.** Márgenes de escisión recomendados a partir del grado de profundidad de la lesión

Grosor del tumor	Márgenes recomendados
<i>In situ</i>	0,5 cm
Menos de 1 mm	1,0 cm
De 1 a 2 mm	De 1,0 a 2,0 cm
De 2 a 4 mm	2,0 cm
Más de 4 mm	Mínimo de 2,0 cm

Posterior a la escisión ampliada sobre el sitio primario se procederá a establecer la estadificación del tumor (anexo) y sobre la base de esta se tomará la conducta terapéutica.

## **Melanoma localizado**

En este grupo los factores pronósticos están relacionados con la lesión primaria y consisten en el grosor de la profundidad (Breslow), la presencia de ulceración o no y el nivel de Clark, que solo tiene valor en melanomas de menos de 1 mm de infiltración.

### **Etapa 0, IA y IB**

Se considera que la escisión sola con margen adecuado logra un control óptimo de la enfermedad. La supervivencia notificada en este grupo de pacientes es de hasta 90 % a largo plazo.

Para los pacientes con tumores que presenten una invasión menor o igual a 1 mm, la escisión es el único tratamiento. Estos recibirán seguimiento médico solo con observación.

### **Etapa IIA, IIB y IIC**

La supervivencia notificada en este grupo varía desde 60 hasta 90 % en más de 5 años. Además de la escisión quirúrgica, se deben tener en cuenta aspectos que adicionan riesgo intermedio o alto de recaída y diseminación regional: a) presencia de ulceración, b) tumor igual o mayor de 4 mm de infiltración.

En los pacientes con infiltración de entre 1 y 4 mm sin ulceración, se recomienda solo la observación posterior a la reintervención quirúrgica.

Para aquellos afectados con infiltración de entre 1 y 4 mm que además presentan ulceración y para aquellos con infiltración mayor de 4 mm se recomienda una de las siguientes opciones:

- a) Inclusión en ensayo clínico
- b) Observación
- c) Interferon alfa-2b en altas dosis

Internacionalmente en este último grupo se recomienda realizar la técnica de detección del ganglio centinela en el caso de no existir evidencia clínica de afectación ganglionar regional, debido a la elevada probabilidad de metástasis.

### **Melanoma con extensión regional**

En este grupo de pacientes los factores pronósticos determinantes son el número de ganglios afectados, la evidencia clínica o microscópica (subclínica) ganglionar, la presencia de extensión extraganglionar hacia las partes blandas y de ulceración en el tumor primario. La supervivencia a los 5 años disminuye en tasas de entre 10 y 50 % .

#### **Etapa III**

Se caracteriza por la invasión a los ganglios linfáticos regionales y/o la presencia de metástasis; por lo que además de la escisión del sitio primario se debe intervenir en el grupo linfático afectado. Así, el tratamiento recomendado es la disección radical ganglionar.

Además se considerará el tratamiento adyuvante: inclusión de los pacientes en ensayos clínicos, interferón alfa-2b en altas dosis y observación.

Considerar el uso de radioterapia sobre el lecho quirúrgico de la disección ganglionar en los estadios IIIC donde existen múltiples adenopatías involucradas y/o se diagnóstica extensión extraganglionar hacia las partes blandas.

#### **Etapa IIIC (metástasis)**

Se debe evidenciar la presencia de metástasis preferiblemente a través de la biopsia por aspiración con aguja fina o la biopsia escisional. El tratamiento en este caso consiste en la escisión quirúrgica, con márgenes libres, siempre que sea posible.

Estos pacientes también pueden ser incluidos en el marco de ensayos clínicos y la adyuvancia mencionada en la etapa anterior.

El uso de radioterapia, quimioterapia sistémica, o la inyección intralesional de interferón alfa-2b o BCG (bacilo de Calmette-Guérin) se discutirá en cada caso particular.

## **Melanoma diseminado**

Los factores pronósticos que se asocian a la supervivencia son el sitio de la metástasis y el número de estas. La media de supervivencia si la diseminación es en la piel, el tejido celular subcutáneo y los ganglios linfáticos distantes es de aproximadamente 14 meses, si la localización es pulmonar resulta de 12 meses y en el resto de las localizaciones viscerales es inferior a 6 meses. Si la diseminación es múltiple la media sería inferior.

### **Etapa IV**

Si existe enfermedad metastásica limitada, además de la escisión quirúrgica de la lesión primaria se recomienda: a) resección quirúrgica de la lesión metastásica siempre que sea posible; b) de no ser posible la resección quirúrgica, se realizará terapia sistémica como en la enfermedad diseminada (inclusión en ensayos clínicos, interferón alfa-2b a altas dosis y observación).

Cuando se trata de la enfermedad diseminada, los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos y recibirán quimio- y radioterapia adyuvante.

La terapia con vacunas en pacientes con melanoma se ha convertido en un campo esperanzador en el mundo. En Cuba se ha desarrollado un preparado vacunal (NglicolilGM3/VSSP) que aún se encuentra en fase de investigación clínica; solo se recomienda en ensayos clínicos.

## **Melanoma recurrente**

El tratamiento en pacientes con melanoma recurrente se efectuará como se ha explicado desde el principio.

Es probable que después del tratamiento quirúrgico sea necesario colocar un injerto de piel, en caso de resultar afectada un área considerable de piel. Además de la cirugía es recomendable la radioterapia y la quimioterapia o la inmunoterapia.<sup>(30)</sup>

Con el uso del interferón alfa-2b se han demostrado beneficios para una sobrevida libre de la enfermedad y una sobrevida total en los pacientes en la etapa III con linfonodos regionales clínicamente palpables.<sup>(31)</sup>

Existen numerosos ensayos clínicos en fase I y II que han demostrado la actividad antitumoral, tanto de la administración sistémica de citoquinas como de vacunas antitumorales que usan antígenos derivados del tumor como inmunógenos. Estas vacunas se han creado a partir de distintos tipos de preparaciones antigénicas que van desde células de tumores enteras irradiadas hasta antígenos definidos, los que se administran como proteínas recombinantes internas o péptidos de esta, o simplemente como plásmidos que codifican para el gen del antígeno (vacunas de ADN). En una segunda aproximación se han logrado preparados *in vitro* de células dendríticas, las cuales se modifican para hacerlas expresar algún antígeno tumoral.<sup>(32,33,34,35)</sup>

Por otra parte, el seguimiento del paciente con diagnóstico de melanoma cutáneo debe realizarse cada 6 semanas en el primer año, cada 3 meses en el segundo año, cada 6 meses durante 3 años y anualmente a partir de los 5 años.

Debe educarse a la persona afectada en el autoexamen de la piel y de las zonas ganglionares, con el objetivo de detectar precozmente alguna recaída.

Para la evaluación de la sobrevida se tienen en cuenta los factores pronósticos referidos, de acuerdo al crecimiento y el grosor (el crecimiento radial se considera de buen pronóstico, mientras que el crecimiento vertical no). El indicador más preciso en el caso del tumor en fase de crecimiento vertical es el índice de Breslow (cuadro 2), con el cual se calcula la porción externa de la capa granulosa hasta la zona más profunda de la infiltración neoplásica en la dermis.

**Cuadro 2.** Índice de Breslow

<b>Profundidad</b>	<b>Sobrevida</b>
Menor de 0,75 mm	90 - 95 %
De 0,7 - 1,69 mm	70 - 90 %
De 1,70 - 3,60 mm	40 - 85 %
Mayor de 3,61 mm	20 - 70 %

También se deben utilizar otros factores pronóstico que desde los inicios permitan predecir de una forma más o menos exacta la vida media del paciente, luego del diagnóstico y la terapéutica indicada.<sup>(34,35,36)</sup> Entre ellos están los niveles de invasión

(niveles de Clark), que se evalúan al medir el grado de penetración de la lesión en las capas cutáneas, a saber:

- I: *in situ* (intraepitelial)
- II: dermis papilar
- III: protrusión en dermis reticular
- IV: dermis reticular
- V: hipodermis

De igual forma, se puede emplear el índice mitótico, si el melanoma se encuentra en fase de crecimiento vertical: 0 x mm<sup>2</sup> es bajo; de 1-6 x mm<sup>2</sup> es intermedio y más de 6 x mm<sup>2</sup> es alto (desfavorable).

La ulceración en general resulta un mal pronóstico; en tanto, la satelitosis es un foco tumoral pequeño presente en el tejido conectivo alejado del tumor principal (dentro de los 5 cm del melanoma primario) cuya presencia indica un aumento de la recurrencia local.

## **Conclusiones**

El diagnóstico precoz del melanoma, partiendo de un reconocimiento clínico acertado, junto con sus factores de riesgo asociados y de un tratamiento quirúrgico adecuado, constituyen las pautas que posibilitan una terapéutica eficaz que aumenta la sobrevida en las personas afectadas.

## **Referencias bibliográficas**

1. Oliveria S, Saraiya M, Geller A, Heneghan M, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. Arch Dis Child. 2006; 91(2): 131–8.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65(1): 5-29.

3. MINSAL. Unidad de Vigilancia de Enfermedades no transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública. Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007. Santiago de Chile: MINSAL; 2012.
4. Kraft Rovere R, Pires ME. Melanoma patterns of distant relapse: a study of 108 cases from a South Brazilian center. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(1): 40-3.
5. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Ginebra: OMS; 2006. (Environmental Burden of Disease Series No. 13)
6. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. 2015; 161: 1681-96.
7. Coit DG, Thompson JA, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, et al. Melanoma, Version 4. 2014. *JNCCN*. 2014; 12: 621-911.
8. Sondak VK, Gibney GT. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28(3): 455-70.
9. Martins da Silva VP, Kida Ikino J, Mazzochi Sen M, Holthausen Nunes D, di Guinta G. Dermoscopic features of thin melanomas: A comparative study of melanoma in situ and invasive melanomas smaller than or equal to 1 mm. *An Bras Dermatol*. 2013; 88: 712-7.
10. Gao L, van den Hurk K, Moerkerk PTM, Goeman JJ, Beck S, Gruis NA, et al. Promoter CpG Island Hyper methylation in dysplastic nevus and melanoma: CLDN11 as an epigenetic biomarker for malignancy. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 2957-66.
11. Pinheiro P. Melanoma-cáncer de piel. *MD.Saúde*. 2018 [citado 28/10/2018]. Disponible en: <https://www.mdsaude.com/es/2015/12/melanoma.html>
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64: 9-29.
13. Ciudad Blanco C, Avilés Izquierdo JA, Lázaro Ochaita P, Suárez Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: Analysis of 200 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: 683-93.
14. Solís Arias MP, Lammoglia Ordiales L, Toussaint Caire S, Galván Martínez I, Fonte Ávalos V. Multiple primary melanoma: a clinical case and review of the literature. *J Gac Med Mex*. 2014; 150: 101-5.

15. Sordo C, Gutiérrez C. Cáncer de piel y radiación solar: experiencia peruana en la prevención y detección temprana del cáncer de piel y melanoma. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013; 30(1): 113-7.
16. Rigel D, Friedman RJ, Kopf AW, Weltman R, Prioleau P, Safai B, et al. Importance of complete cutaneous examination for the detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol Surg Oncol*. 1991; 17: 44-8.
17. Registro Nacional de Melanoma Cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013; 104(9): 789-99.
18. Pramio DT, Kashiwabara AY, Pennacchi PC, Rivas MP, Maria-Engler SS, Antônio HJ, et al. Epigenetic signature of differentially methylated genes in cutaneous melanoma. *Applied Cancer Research*. 2017; 37: 34.
19. Dial WF. ABCD rule aids in preoperative diagnosis of malignant melanoma. *Cosmetic Dermatol*. 1995; 8(3): 32-4.
20. Liu D, Liu X, Xing M. Epigenetic genes regulated by the BRAFV600E signaling are associated with alterations in the methylation and expression of tumor suppressor genes and patient survival in melanoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 425: 45-50.
21. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 719-35.
22. Hernández C, Ruiz A, Reigosa A, Maldonado G, Parada D, Ball E, et al. Reunión de consenso en melanoma maligno. *Revista Venezolana de Oncología*. 2005 [citado 28/10/2018]; 17(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-05822005000100011](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822005000100011)
23. Reed D, Kudchadkar R, Zager JS, Sondak VK, Messina JL. Controversies in the evaluation and management of atypical melanocytic proliferations in children, adolescents, and young adults. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013; 11: 679-86.
24. George E, McClain SE, Slingluff CL, Polissar NL, Patterson JW, Colombino M, et al. Discrepant alterations in main candidate genes among multiple primary melanomas. *J Transl Med*. 2014; 12: 117.

25. Solís-Arias MP, Lammoglia Ordiales L, Toussaint-Caire S, Galván Martínez I, Fonte Ávalos V. Multiple primary melanoma: a clinical case and review of the literature. *Gac Med Mex.* 2014; 150: 101-5.
26. Grobb JJ, Bonerandi JJ. The ugly duckling sing: Identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 103-4.
27. Linertová R, Valcárcel-Nazco C, Lacalle-Remigio JR. Tratamiento quirúrgico de lesiones melanocíticas benignas para la prevención del melanoma. *Medicina Clínica (English Edition).* 2016; 147(4): 162-70.
28. Grotz TE, Glorioso JM, Pockaj BA, Harmsen WS, Jakub JW. Preservation of the deep muscular fascia and locoregional control in melanoma. *Surgery.* 2013; 53: 535-41.
29. Ayala Cortés AS, Garza Rodríguez V, Ocampo Candiani J. Actualidades en tratamiento del melanoma en etapas avanzadas. *Gaceta Médica de México.* 2014; 150 Suppl 2: 145-55.
30. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014.* Atlanta: ACC; 2014.
31. Shah DJ, Dronca RS. Latest advances in chemotherapeutic targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(4): 504-19.
32. Rodríguez R, et al. Terapias actuales en melanoma metastásico. *Rev Med Chile.* 2016; 144: 1448-58.
33. Ascierto PA, Kalos M, Schaer DA, Callahan MK, Wolchok JD. Biomarkers for immunostimulatory monoclonal antibodies in combination strategies for melanoma and other tumor types. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(5): 1009-20.
34. Two-Year Survival and Safety Update in Patients (pts) with Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab (NIVO) or Dacarbazine (DTIC) in Check Mate-066. *Actas de Society for Melanoma Research 2015 International Congress; 18-21 Nov 2015; San Francisco: Society for Melanoma Research; 2015.*
35. Giudice G, Leuzzi S, Robusto F, Ronghi V, Nacchiero E, Giar-dinelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *G Chir.* 2014; 35: 149-55.
36. Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2014; 120(9): 1369-78.

## **Anexo. Clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)**

### **Definiciones TNM (melanoma)**

#### **Tumor primario (T)**

- TX: No puede evaluarse el tumor primario (por ejemplo: biopsia de raspado o melanoma recurrente).
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Melanoma *in situ*.
- T1: Tumor que mide 1,0 mm o menos de grosor con ulceración o sin esta.
  - T1a: Tumor  $\leq$  1,0 mm sin ulceración y nivel II/III de Clark.
  - T1b: Tumor  $\leq$  1,0 mm con ulceración y nivel IV/V de Clark.
- T2: Tumor que mide más de 1,0 mm, pero no más de 2,0 mm de grosor.
  - T2a: 1,01-2,0 mm; sin ulceración.
  - T2b: 1,01-2,0 mm; con ulceración.
- T3: Tumor que mide más de 2,0 mm, pero no más de 4 mm de grosor.
  - T3a: 2,01-4,0 mm; sin ulceración.
  - T3b: 2,01-4,0 mm; con ulceración.
- T4: Tumor que mide más de 4,0 mm de grosor.
  - T4a:  $>4,0$  mm; sin ulceración.
  - T4b:  $>4,0$  mm; con ulceración.

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
- N0: No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis a un solo ganglio linfático.
  - N1a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta.
  - N1b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia.
- N2: Metástasis a 2 o 3 ganglios regionales o metástasis regional intralinfática sin metástasis nodal.

- N2a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta.
- N2b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia.
- N2c: Metástasis satélite o en tránsito en metástasis a los ganglios linfáticos
- N3: Metástasis en 4 o más ganglios regionales, ganglios filtrados o metástasis en tránsito o metástasis satélite(s) con ganglios regionales metastásicos.

[Nota: La micrometástasis se diagnostica después de una linfadenectomía electiva o centinela; la macrometástasis se define como metástasis ganglionar clínicamente detectable y confirmada mediante linfadenectomía terapéutica, o cuando cualquier metástasis a los ganglios linfáticos exhibe una masiva extensión extracapsular.]

### **Metástasis a distancia (M)**

- MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia.
- M0: No hay metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia:
  - M1a: Metástasis en la piel, los tejidos subcutáneos o los ganglios linfáticos distantes.
  - M1b: Metástasis pulmonar.
  - M1c: Metástasis a otros sitios viscerales o metástasis a distancia a cualquier sitio relacionado con la deshidrogenasa láctica elevada.

Estas clasificaciones indican la conducta que se debe seguir y el tratamiento por etapas, teniendo en cuenta el estadio en que se diagnostica la enfermedad y si existe metástasis o no, lo que muestra además su pronóstico.

Con la excepción del estadio clínico 0 o estadio clínico 1A (entre pacientes que tienen un riesgo bajo de complicación linfática y que no requieren evaluación patológica de los ganglios linfáticos), la clasificación patológica incluye una microclasificación del melanoma primario e información patológica sobre los ganglios linfáticos regionales después de una biopsia del ganglio centinela y si se indica una linfadenectomía completa.

### Agrupación por estadios según el AJCC

Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio IA	T1a, N0, M0
Estadio IB	T1b, N0, M0 T2a, N0, M0
Estadio IIA	T2b, N0, M0 T3a, N0, M0
Estadio IIB	T3b, N0, M0 T4a, N0, M0
Estadio IIC	T4b, N0, M0
Estadio IIIA	T1-4a, N1a, M0 T1-4a, N2a, M0
Estadio IIIB	T1-4b, N1a, M0 T1-4b, N2a, M0 T1-4a, N1b, M0 T1-4a, N2b, M0 T1-4a/b, N2c, M0
Estadio IIIC	T1-4b, N1b, M0 T1-4b, N2b, M0 T1-4b, N2c, M0 Cualquier T, N3, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).