

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Caracterización, diagnóstico, estadificación y tratamiento del Melanoma de pacientes de la Clínica de Cáncer Cutáneo Complejo del Hospital San Vicente de Paul en el periodo de enero del 2020 a enero del 2024

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Dermatología para optar al grado y título de Especialista en Dermatología

MARÍA PAZ BONILLA ROJAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

Dedicatoria

A Nini, mi segunda mamá.

Con la que siempre he celebrado mi vida y ha estado junto a mí, esta vez acompañándome en alma.

Agradecimientos

A mis padres, mis pilares en la vida, por todo su apoyo incondicional.

A Ale y Macho por su compañía desde el día uno de mi vida.

A mi familia, por sus constantes oraciones y buenos deseos en este camino.

A mis amigos, quienes nunca me han soltado.

Al Dr. Cortés, por su guía y acompañamiento, principalmente en momentos de estrés y angustia.

Al Dr. Jaime Pozuelo, por su apoyo constante en mi formación profesional.

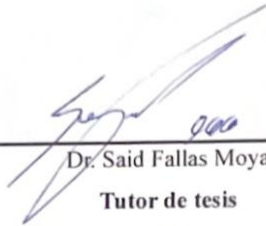
Al Dr. Fallas por ser mi tutor y creer en mi para la realización de este trabajo.

Al equipo multidisciplinario de la clínica de Melanoma del Hospital San Vicente de Paul, especialmente a la Dra. Jiménez por su apoyo en este trabajo.

A cada uno de mis profesores del postgrado por su anuencia a enseñarnos el apasionante mundo de la dermatología.

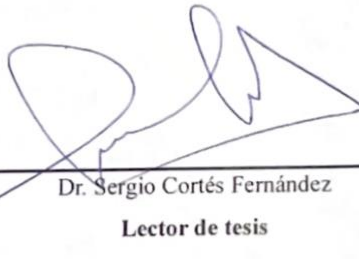
Hoja de aprobación del comité asesor

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Especialista en Dermatología.



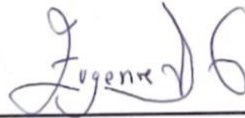
Dr. Said Fallas Moya

Tutor de tesis



Dr. Sergio Cortés Fernández

Lector de tesis



Dra. Eugenie Arguedas Gourzong

Directora de Posgrado en Dermatología



María Paz Bonilla Rojas

Sustentante

Licencia de publicación



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, María Paz Bonilla Rojas, con cédula de identidad 207300543, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización, diagnóstico, estadificación y tratamiento del Melanoma de pacientes de la Clínica de Cáncer Cutáneo Complejo del Hospital San Vicente de Paul en el periodo de enero del 2020 a enero del 2024

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** **NO** *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: María Paz Bonilla Rojas

Número de Carné: C19847 Número de cédula: 207300543

Correo Electrónico: pazbonilla26@gmail.com

Fecha: 17 de Julio del 2025 Número de teléfono: 83331562

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Said Fallas Moya

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de contenido

<i>Dedicatoria</i> _____	3
<i>Agradecimientos</i> _____	3
<i>Hoja de aprobación del comité asesor</i> _____	4
<i>Licencia de publicación</i> _____	5
<i>Tabla de contenido</i> _____	6
<i>RESUMEN</i> _____	7
<i>ABSTRACT</i> _____	8
<i>ÍNDICE DE CUADROS</i> _____	9
<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i> _____	10
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i> _____	11
<i>CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN</i> _____	14
<i>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO</i> _____	18
<i>CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO</i> _____	32
<i>CAPÍTULO IV. RESULTADOS</i> _____	37
<i>CAPÍTULO V DISCUSIÓN</i> _____	61
<i>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES</i> _____	70
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> _____	72

RESUMEN

Introducción

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna originada en los melanocitos, cuya incidencia ha aumentado a nivel mundial en los últimos años, especialmente en hombres y adultos mayores. Sin embargo, se han observado discrepancias dependiendo de la región geográfica. De acuerdo con las estadísticas mundiales sobre el cáncer IARC y la OMS, la estimación para el melanoma en Costa Rica en 2022 lo ubicó como el decimoséptimo cáncer en frecuencia, con 136 casos nuevos y una mortalidad de 59 casos.

Objetivo: Caracterizar perfil epidemiológico, clínico y manejo de los pacientes de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paul en el periodo de enero del 2020 a enero del 2024

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron expedientes médicos de 98 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma aplicando análisis estadístico descriptivo y pruebas de asociación.

Resultados: La mayoría de pacientes fueron hombres, con una media de 59.6 años. Se determinó un 2% de casos de melanomas primarios múltiples. La localización anatómica más frecuente fue con miembros y tronco. El subtipo histopatológico más frecuente fueron el melanoma de extensión superficial y melanoma lentigo maligno en primer y segundo lugar respectivamente. Hubo diferencias significativas para la asociación de índice de Breslow con medias altas, ulceración, metástasis y estadio clínico IV con la localización acral y en tronco. Un 86% de los casos se realizó cirugía de ampliación con márgenes de seguridad y el segundo tratamiento aplicado en frecuencia fue la inmunoterapia con pembrolizumab.

Conclusión

Este estudio documenta las principales características clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de melanoma además de visibilizar las topografías que se documentan mayor riesgo de severidad. Además visibiliza un porcentaje importante de pacientes en estadio IV por lo que se evidencia la necesidad de una detección temprana para la disminución de estos casos en un futuro.

ABSTRACT

Introduction

Cutaneous melanoma is a malignant neoplasm originating from melanocytes, whose incidence has increased worldwide in recent years, especially among men and older adults. However, discrepancies have been observed depending on the geographical region. According to global cancer statistics from the IARC and WHO, the estimated incidence of melanoma in Costa Rica in 2022 ranked it as the seventeenth most frequent cancer, with 136 new cases and 59 deaths.

Objective: To characterize the epidemiological, clinical profile and management of patients at the Complex Cutaneous Cancer Clinic of Hospital San Vicente de Paul during the period from January 2020 to January 2024.

Methodology: Observational, descriptive, and retrospective study. Medical records of 98 patients over 18 years old diagnosed with melanoma were reviewed, applying descriptive statistical analysis and association tests.

Results: Most patients were male, with a mean age of 59.6 years. A total of 2% of cases corresponded to multiple primary melanomas. The most frequent anatomical locations were the limbs and trunk. The most common histopathological subtypes were superficial spreading melanoma and lentigo maligna melanoma in first and second place, respectively. Significant differences were found in the association of higher mean Breslow index, ulceration, metastasis, and clinical stage IV with acral and trunk locations. In 86% of cases, wide local excision surgery with safety margins was performed, and the second most frequently applied treatment was immunotherapy with pembrolizumab.

Conclusion:

This study documents the main clinical and histopathological characteristics of patients diagnosed with melanoma, highlighting the anatomical locations associated with a higher risk of severity. It also reveals a significant percentage of patients in stage IV, evidencing the need for early detection to reduce these cases in the future.

ÍNDICE DE CUADROS

<i>Cuadro 1. Variables e indicadores de acuerdo a los objetivos específicos.</i>	32
<i>Cuadro 2. Características generales de los pacientes con diagnóstico de melanoma</i>	37
<i>Cuadro 3. Caracterización de los pacientes con melanomas primarios múltiples</i>	38
<i>Cuadro 4. Determinación del estadio inicial de casos con diagnóstico de melanoma.</i>	39
<i>Cuadro 5. Distribución de casos con diagnóstico de melanoma según subtipo histopatológico.</i>	44
<i>Cuadro 6. Distribución de casos diagnosticados con melanoma según características de presentación.</i>	45
<i>Cuadro 7. Distribución de casos diagnosticados con evaluación del ganglio centinela según resultado.</i>	49
<i>Cuadro 8. Distribución de casos diagnosticados con melanoma según tratamiento indicado.</i>	49
<i>Cuadro 9. Figura 16. Comparación entre topografía y reporte de biopsia de ganglio centinela.</i>	51
<i>Cuadro 10. Comparación entre topografía y estadio clínico al diagnóstico.</i>	53
<i>Cuadro 11. Evaluación de asociación entre topografía y presencia de ulceración.</i>	55
<i>Cuadro 12. Evaluación de asociación entre estadio, sexo, edad y presencia de mutación BRAF.</i>	56
<i>Cuadro 13. Comparación de índice de Breslow medio según topografía.</i>	58
<i>Cuadro 14. Comparación de topografía según presencia de metástasis.</i>	59

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Distribución de pacientes según sexo</i>	37
<i>Figura 2. Distribución de casos de melanoma por grupo de edad</i>	38
<i>Figura 3. Distribución de casos de melanoma según estadio clínico</i>	40
<i>Figura 4. Distribución de casos de melanoma según estadio I al IV</i>	40
<i>Figura 5. Distribución por año de casos de melanoma in situ.</i>	41
<i>Figura 6. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico I.</i>	41
<i>Figura 7. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico II.</i>	42
<i>Figura 8. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico III.</i>	42
<i>Figura 9. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico IV.</i>	43
<i>Figura 10. Distribución de casos de acuerdo al índice de Breslow.</i>	47
<i>Figura 11. Distribución de casos de acuerdo al índice mitótico.</i>	47
<i>Figura 12. Distribución de casos de acuerdo al estado de ulceración.</i>	48
<i>Figura 13. Distribución de casos de acuerdo a la topografía.</i>	48
<i>Figura 14. Distribución de casos según resultado de biopsia de ganglio centinela.</i>	49
<i>Figura 15. Distribución de casos según tratamiento.</i>	50
<i>Figura 16. Comparación entre topografía y reporte de biopsia de ganglio centinela.</i>	52
<i>Figura 17. Comparación entre topografía y estadio clínico al diagnóstico.</i>	53
<i>Figura 18. Comparación entre topografía y ulceración.</i>	55
<i>Figura 19. Asociación edad y estadio clínico al diagnóstico.</i>	57
<i>Figura 20. Comparación del estadio clínico según mutación BRAF.</i>	57
<i>Figura 21. Comparación del índice de Breslow según topografía.</i>	59
<i>Figura 22. Comparación de topografía según presencia de metástasis.</i>	60

LISTA DE ABREVIATURAS

HSVP: Hospital San Vicente de Paúl

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BRAF: protooncogén llamado B-Raf

BRAF V600E: mutación en un nucleótido en el codón 600 que da lugar a la sustitución de valina por ácido glutámico

NF1: neurofibromina 1

NRAS: protooncogén llamado N-Ras

CTLA-4: antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos

KIT: gen que codifica una proteína que es un receptor de tirosina quinasa de membrana

PD-1: muerte celular programada tipo 1

MEK: Quinasa de la proteína quinasa activada por mitógenos

Estadio T1a: estadio tumoral denominado 1a de acuerdo a NCCN

Estadio T1b: estadio tumoral denominado 1b de acuerdo a NCCN

Estadio T2: estadio tumoral denominado 2 de acuerdo a NCCN

Estadio T3: estadio tumoral denominado 3 de acuerdo a NCCN

Estadio T4: estadio tumoral denominado 4 de acuerdo a NCCN

Estadio Tis: estadio clínico llamado T in situ

Estado clínico IA: estadio clínico denominado IA de acuerdo a NCCN

Estado clínico IB: estadio clínico denominado IB de acuerdo a NCCN

Estado clínico IIA: estadio clínico denominado IIA de acuerdo a NCCN

Estado clínico IIB: estadio clínico denominado IIB de acuerdo a NCCN

Estado clínico IIIA: estadio clínico denominado IIIA de acuerdo a NCCN

Estado clínico IIIB: estadio clínico denominado IIIB de acuerdo a NCCN

Estado clínico IIIC: estadio clínico denominado IIIC de acuerdo a NCCN

Estado clínico IV: estadio clínico denominado IV de acuerdo a NCCN

IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer

OMS: Organización mundial de la salud

CDKN2A: Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2^a

CDK4: Quinasa dependiente de ciclina 4
BAP1: Proteína 1 asociada a BRCA1
MAPK: Quinasa de proteínas activada por mitógenos
RAS: pequeña proteína GTPasa que actúa como interruptor molecular
RAF: serina/treonina proteína quinasa que actúa en la vía de señalización MAPK
ERK: Quinasa regulada por señales extracelulares
PI3K: Fosfoinositido 3-quinasa
CCND1: Ciclina D1
NFKBIE: Inhibidor épsilon del potenciador del gen del factor nuclear kappa en células B
GNAQ: Subunidad alfa Q de la proteína G
GNA11: Subunidad alfa 11 de la proteína G
ALK: Cinasa del linfoma anaplásico
HRAS: Homólogo del oncogén viral del sarcoma de Harvey en rata
ROS1: Oncogén llamado c-ros 1
TERT: Transcriptasa inversa de la telomerasa
KRAS: Homólogo del oncogén viral del sarcoma de Kirsten en rata
Ki-67: marcador proteico de proliferación celular
STK11: Quinasa 11 de serina/treonina
AJCC: American Joint Committee on Cancer
mm²: milímetro cuadrado
CD31: marcador llamado Clúster de diferenciación 31
CD34: marcador llamado: Clúster de diferenciación 34
ERG: Gen relacionado con ETS
D2-40: anticuerpo monoclonal que identifica a la podoplanina
Anticuerpo anti-S100: Anticuerpo llamado S100
SOX10: Factor de transcripción 10 de la caja SRY
Melan-A/MART-1: Antígeno de melanoma reconocido por linfocitos T 1
HMB45: Anticuerpo monoclonal HMB-45
P16: proteína supresora tumoral codificada por el gen CDKN2A.
PET scan: Tomografía por Emisión de Positrones
PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada
DHL: deshidrogenasa láctica
OpACIN: Inmunoterapia Adyuvante Combinada Óptima

OpACIN-neo: Inmunoterapia Combinada Óptima Neoadyuvante

c² prueba de chi-cuadrado

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

DE: desviación estándar

MES: melanoma de extensión superficial

LM: lentigo maligno

MLM: melanoma lentigo maligno

MAL: melanoma acral lentiginoso

MN: melanoma nodular

Mis: melanoma in situ

REGESMEL: Registro de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna originada en los melanocitos, cuya incidencia ha aumentado a nivel mundial en los últimos años, especialmente en hombres y adultos mayores. Sin embargo, se han observado discrepancias dependiendo de la región geográfica (1-2).

En Europa, la incidencia es de 25 casos nuevos por cada 100.000 habitantes; en Estados Unidos, de 30 casos nuevos por 100.000 habitantes, y en Australia y Nueva Zelanda, de 60 casos nuevos por 100.000 habitantes (1). Su manifestación se da principalmente en pacientes caucásicos, siendo más del 90% de los casos cutáneos, y menos del 1-5% a nivel de mucosas o de la región uveal (1).

El melanoma cutáneo acral es el tipo más comúnmente documentado en afrodescendientes, poblaciones no caucásicas latinoamericanas y en el este asiático. Esto se debe a la menor incidencia de melanomas secundarios al daño solar acumulado. Se define como acral al melanoma que se presenta en la piel glabra (sin pelo), particularmente en las caras volares de los dedos de las manos y pies, en los lechos ungueales, y en la piel de las palmas y plantas (3).

Por grupos etarios, los adultos mayores de 50 años presentan más del 60% de la incidencia mundial (2). Aunque el melanoma no es uno de los cánceres de piel más frecuentes, es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con este tipo de cáncer debido a su alta actividad metastásica. Más del 90% de las muertes atribuibles al cáncer de piel son causadas por melanoma, y más del 75% de las muertes por melanoma se asocian al grupo de mayores de 50 años (2).

Dentro de los factores de riesgo clásicos, se reconoce la asociación con la radiación ultravioleta, tanto por exposición intermitente como crónica (4). En 2012, se estimó que uno de cada 100 melanomas se atribuía al exceso de exposición a la radiación ultravioleta, aunque esta cifra puede variar según la latitud geográfica (5).

En los últimos años, los análisis moleculares han demostrado la alta carga de mutaciones en melanoma, siendo este el cáncer con mayor carga mutacional inducida por la radiación ultravioleta en el ADN (5). Los melanomas en pacientes con antecedentes de exposición solar intensa y crónica presentan más aberraciones genéticas

que aquellos poco relacionados con este factor de riesgo, como el melanoma acral, que muestra una menor carga mutacional (6).

En poblaciones de fototipos claros, se estima que el 75% de los casos de melanoma cutáneo son atribuibles al efecto mutagénico de la radiación ultravioleta (1-5).

Existen dos vías principales para la formación del melanoma: la primera es el melanoma asociado a baja exposición solar, caracterizado por melanomas de extensión superficial en piel con poca elastosis solar, generalmente en el tronco o espalda de pacientes adultos jóvenes. A nivel molecular, se asocia con mutaciones en BRAF, especialmente en el codón V600. La segunda vía es el melanoma asociado a alto daño solar acumulado, caracterizado por el melanoma lentigo maligno, que se encuentra comúnmente en la cabeza y cuello de adultos mayores, y que no presenta mutaciones en BRAF, sino en el gen NF1 o en NRAS (1).

El diagnóstico se realiza por sospecha clínica y se confirma mediante estudio histopatológico, siendo crucial que este reporte incluya la descripción completa de los factores pronósticos patológicos. Estos factores incluyen el subtipo histológico, el grosor del tumor documentado con el índice de Breslow, la presencia de ulceración, la tasa de mitosis, la invasión linfovascular y la infiltración de linfocitos en el tumor. Esta información es esencial para determinar el comportamiento tumoral y realizar el estadiaje (1-7).

Con los datos clínicos y la confirmación del diagnóstico, se clasifica al paciente para su estadificación, lo cual no solo es relevante para obtener información epidemiológica, sino también porque guía el manejo terapéutico y pronóstico (8). Cabe resaltar la importancia pronóstica del grosor del tumor, ya que está estrechamente asociado con la tasa de mortalidad (9).

El tratamiento consiste principalmente en cirugía de ampliación de márgenes, que es el pilar del manejo. Según el estadiaje, se pueden realizar procedimientos adicionales, como la biopsia de ganglio centinela, la disección ganglionar o el uso de terapias sistémicas (7).

Una herramienta importante para la evaluación pronóstica es la biopsia de ganglio centinela, recomendada en pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica

regional. Estos pacientes incluyen aquellos con estadio clínico mayor a T1b, pacientes en estadio T1a con características de alto riesgo, como tasa mitótica mayor o igual a 2/mm², invasión linfovascular, y pacientes jóvenes, debido a la relación inversa de positividad asociada con la edad (7-11).

Este procedimiento permite identificar pacientes con metástasis ganglionares no detectadas clínicamente, quienes pueden beneficiarse de tratamientos como linfadenectomía completa y/o terapias sistémicas adyuvantes. Además, la biopsia de ganglio centinela es el predictor pronóstico más fuerte de recurrencia de la enfermedad o muerte por melanoma (12).

Las terapias sistémicas adyuvantes se han desarrollado gracias al mayor conocimiento del comportamiento molecular e inmunológico de la enfermedad. Se ha demostrado que las inmunoterapias y terapias dirigidas mejoran la supervivencia de los pacientes en estadios avanzados e irresecables (8). Los inhibidores de CTLA-4 y PD-1 mejoran la respuesta inmunitaria antitumoral, mientras que los inhibidores del protooncogen BRAF, solos o en combinación con inhibidores de MEK, se emplean en pacientes con mutación BRAF V600, lo cual representa aproximadamente el 50% de los melanomas (8-13).

1.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el perfil epidemiológico, clínico y manejo de los pacientes de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paul en el periodo de enero del 2020 a enero del 2024?

1.2 Objetivo general

Caracterizar a los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paul en el periodo de enero del 2020- enero del 2024.

1.1 Objetivos específicos

1. Establecer las topografías principales de los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo de enero del 2020- enero del 2024.

2. Identificar las características histopatológicas de los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo de enero del 2020- enero del 2024.
3. Determinar el estadio clínico al momento del diagnóstico de los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo de enero del 2020- enero del 2024.
4. Establecer los tratamientos utilizados en los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo de enero del 2020- enero del 2024.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1. Epidemiología

La incidencia del melanoma cutáneo ha mostrado un aumento significativo, especialmente en poblaciones con fototipos bajos. Este aumento se atribuye a una mayor exposición a la radiación ultravioleta, tanto de origen natural como artificial, así como al envejecimiento poblacional. Además, los avances recientes en herramientas diagnósticas como la dermatoscopia, la microscopía confocal y los estudios genómicos han contribuido a una detección más frecuente de casos (1,2).

A nivel mundial, el cáncer ha tenido un impacto significativo. En 2020, se registraron 19.3 millones de casos nuevos y 10.1 millones de muertes directamente relacionadas con esta enfermedad. Esto implica que, a lo largo de su vida, 1 de cada 5 personas desarrollará algún tipo de cáncer, y 1 de cada 10 fallecerá a causa de él (17).

En cuanto al melanoma, se han reportado diferencias significativas en su incidencia según la región geográfica. En Europa, se estima una incidencia de aproximadamente 25 casos nuevos por cada 100,000 habitantes; en Estados Unidos, de 30 por cada 100,000; y en países como Australia y Nueva Zelanda se alcanzan cifras de hasta 60 casos por cada 100,000 habitantes, las más altas a nivel mundial (1).

En Estados Unidos, además, se ha analizado la incidencia en relación con la etnicidad. Los pacientes de ascendencia hispana son diagnosticados con mayor frecuencia en estadios avanzados, en comparación con los pacientes caucásicos no hispanos. Esta diferencia se ha atribuido a factores como un menor nivel socioeconómico y el acceso limitado a servicios de salud oportunos, lo que contribuye a un diagnóstico tardío en esta población (18).

En Centroamérica, no se dispone de estudios específicos que reporten la incidencia del melanoma en la región. Sin embargo, en algunas zonas de Latinoamérica, como en Colombia, existen registros más consolidados. Según datos del Instituto Nacional de Cancerología, la incidencia de esta patología se estima en 4.6 por 100,000 en mujeres y 4.4 por 100,000 en hombres (19).

De acuerdo con las estadísticas mundiales sobre el cáncer de la IARC y la OMS, la estimación para el melanoma en Costa Rica en 2022 lo ubicó como el decimoséptimo cáncer en frecuencia, con 136 casos nuevos y una mortalidad de 59 casos (32).

En cuanto al género, el estudio Global Burden of Disease (1990–2021) evidenció que los hombres presentan, de forma consistente, una mayor carga de enfermedad por melanoma en comparación con las mujeres. En 2021, se reportaron 161,300 casos de melanoma en hombres frente a 141,800 en mujeres. Esta diferencia también se reflejó en la mortalidad, con 34,330 muertes en hombres y 27,230 en mujeres (2).

Sin embargo, llama la atención que los datos del Instituto Nacional de Cancerología en Colombia revelan una distribución distinta, con predominio del sexo femenino en todos los grupos etarios. Este hallazgo contrasta con la mayoría de estudios internacionales con estandarización poblacional, los cuales han mostrado una mayor incidencia en hombres (19).

Desde el análisis por edad, la incidencia del melanoma se presenta predominantemente en adultos mayores, especialmente en personas de 50 años o más. Al analizar por género en cada grupo etario, se observa un patrón constante que confirma que la edad es un factor de riesgo importante. Sin embargo, a diferencia de muchos otros tipos de cáncer y a pesar de ser más frecuente en personas de mayor edad, el melanoma también se encuentra entre los tumores más comunes en adultos jóvenes (2,20).

Diversos estudios han documentado el impacto de la pandemia por COVID-19 en la epidemiología del melanoma. Durante 2020, se observó una reducción significativa en los diagnósticos de esta neoplasia, atribuida principalmente a los períodos de confinamiento implementados en distintos países, los cuales limitaron el acceso oportuno a los servicios de salud y provocaron retrasos en la consulta médica y el diagnóstico. Estas circunstancias podrían haber conducido a desenlaces clínicos menos favorables (21,22). En Inglaterra, por ejemplo, se reportaron 2,485 casos menos de melanoma en 2020 en comparación con 2019 (23), y en Estados Unidos se registró una disminución del 15.5% en los diagnósticos respecto al promedio de los años 2018-2019 (24).

Entre el 1% y el 8% de los pacientes con melanoma maligno cutáneo desarrollan un segundo melanoma primario (38). Los melanomas primarios múltiples se definen como la presencia de dos o más melanomas primarios histológicamente distintos en un mismo paciente (37). Se ha documentado que tener un antecedente de melanoma aumenta hasta diez veces el riesgo de desarrollar un segundo melanoma primario (37).

Existen factores de riesgo bien establecidos para esta presentación, entre ellos: antecedentes familiares de primer grado con melanoma, especialmente en aquellos con mutaciones en el gen CDKN2A (asociado al melanoma hereditario), un diagnóstico previo de melanoma in situ, daño solar crónico y la presencia de nevos atípicos (37).

Hasta el momento, no se ha demostrado que la localización anatómica ni la edad sean factores de riesgo independientes. No obstante, múltiples estudios han observado que esta entidad es más frecuente en pacientes de 60 años o más (37).

Estudios sobre melanomas primarios subsecuentes han concluido que el número promedio de melanomas por paciente es de 2 a 2.5. La topografía suele ser similar en un 30%. Estos melanomas tienden a diagnosticarse dentro de los siguientes 2 años, aunque se han documentado melanomas primarios hasta una década posterior (36). Además, los melanomas subsecuentes tienden a presentar un grosor tumoral menor que los previamente diagnosticados (38).

Dado que la supervivencia de los pacientes con melanoma ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, se plantea la hipótesis de que esta mayor sobrevida permite el desarrollo de melanomas primarios subsiguientes, lo que hace que su documentación sea cada vez más común en investigaciones futuras (37).

2.2. Patogenia

La patogénesis del melanoma cutáneo es el resultado de múltiples factores, tanto ambientales como genéticos. La radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo ambiental para el desarrollo de esta neoplasia (25).

Se ha estimado que, en más del 75 % de los melanomas en poblaciones de raza blanca, la radiación ultravioleta actúa como principal agente mutágeno (1). Los antecedentes familiares de melanoma cutáneo incrementan el riesgo, ya sea por una mayor

exposición solar compartida o por la presencia de mutaciones genéticas hereditarias (25).

Las aberraciones oncogénicas adquiridas por exposición a radiación ultravioleta incluyen mutaciones en los genes BRAF, NRAS o KIT (1). Por otro lado, los casos familiares representan aproximadamente el 10 % de todos los melanomas y se han asociado con mutaciones en los genes CDKN2A, CDK4 o BAP1, las cuales confieren un mayor riesgo de desarrollar melanoma, incluso con una exposición solar normal (1,25).

En particular, las mutaciones germinales en el gen supresor tumoral CDKN2A confieren un riesgo muy elevado de desarrollo de melanoma y pueden encontrarse en alrededor del 40 % de las familias con predisposición hereditaria. Sin embargo, estas mutaciones son poco frecuentes y representan solo el 2 % de todos los casos de melanoma maligno (25).

Las mutaciones más frecuentes en el melanoma cutáneo afectan a la vía de señalización MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), implicada en la transducción de señales extracelulares hacia el núcleo y en la activación de genes que regulan la proliferación y la diferenciación celular. Su disfunción provoca desregulación del ciclo celular e inhibición de la apoptosis. Más del 90 % de los melanomas presentan alteraciones en esta vía. La segunda vía más afectada es PI3K, esencial para mantener la homeostasis celular (25).

Dentro de la activación aberrante de la vía MAPK, la mutación en BRAF se identifica en el 37-60 % de los melanomas cutáneos, con predominio de las variantes en el codón V600, particularmente V600E. Detectar estas mutaciones permite utilizar inhibidores BRAF/MEK, que logran mejores tasas de respuesta en comparación con otros subtipos, como V600K (25).

La segunda causa de activación anómala de la vía MAPK corresponde a mutaciones activadoras en NRAS, observadas en el 15-30 % de los casos, sobre todo en el codón 61. En la actualidad no existen terapias dirigidas contra NRAS, y estos tumores suelen asociarse a un pronóstico menos favorable que los portadores de mutaciones en BRAF.

Se ha propuesto una clasificación de subtipos de melanoma basada en mutaciones características, cada uno con biología y pronóstico distintos (3).

El melanoma de extensión superficial es el tipo más común en adultos de fototipo claro, frecuentemente asociado a un alto conteo de nevos y a daño solar intermitente.

Topográficamente, suele localizarse en la espalda y los hombros en hombres y en las piernas en mujeres (27). La mayoría de estos casos presentan mutaciones en BRAF, particularmente en el codón V600E. El resto se asocia a otras mutaciones, entre ellas las que afectan al gen NRAS (6,27).

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los melanomas desarrollados en pieles sin daño solar crónico presentan una alta probabilidad de mutación en BRAF, especialmente en pacientes menores de 40 años. Por el contrario, los pacientes de edad avanzada suelen presentar mutaciones en NRAS y en BRAF V600K (27).

El melanoma lentigo maligno se localiza en zonas de exposición solar crónica, como la cara y el cuello, principalmente en adultos mayores (3,6). Desde el punto de vista genético, este subtipo se ha asociado en un 30 % a mutaciones en NF1, al incremento en el número de copias de CCND1 en un 20 %, y a mutaciones activadoras del gen KIT en aproximadamente un 10 %. Además, se han descrito otras alteraciones en la vía RAS/MAPK, siendo más frecuentes las mutaciones en BRAF V600K que en V600E (27).

El melanoma desmoplásico representa aproximadamente el 4 % de los casos de melanoma. Clínicamente, en el 50 % de los casos se presenta sin pigmentación y, usualmente, sin ulceración. Histopatológicamente, se caracteriza por áreas compuestas por melanocitos fusiformes, similares a fibroblastos, dentro de un estroma con abundante colágeno. Suele localizarse en zonas con daño solar crónico en pacientes de piel clara; sin embargo, también puede aparecer en áreas sin exposición significativa a radiación ultravioleta.

Este subtipo puede subdividirse en melanoma desmoplásico puro, que presenta baja densidad de melanocitos y un estroma colágeno prominente, y melanoma desmoplásico mixto, en el cual dichas características están presentes solo en parte del tumor o se combinan con áreas de alta celularidad en un estroma desmoplásico (27). Esta distinción

es relevante debido a la baja probabilidad de ganglio centinela positivo en pacientes con melanoma desmoplásico puro (1).

Las mutaciones inactivadoras en NF1, en el promotor NFKBIE, así como las mutaciones activadoras en la vía de las MAP quinasas, son las principales alteraciones genéticas descritas en este tipo de melanoma. Estos tumores, por lo general, no presentan mutaciones activadoras en oncogenes típicos del melanoma, como BRAF, NRAS, KIT, GNAQ y GNA11 (27).

El melanoma tipo Spitz suele presentar mutaciones puntuales activadoras en HRAS o fusiones de quinasas como ALK, ROS1 o NTRK1. También puede observarse inactivación del gen CDKN2A, asociada a otras alteraciones como mutaciones en el promotor de TERT. Este subtipo se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, y predominantemente en mayores de 40 años. El diagnóstico continúa representando un desafío debido a la compleja diferenciación entre las entidades del espectro tipo Spitz, que incluye los nevos de Spitz, el melanoma tipo Spitz y el tumor de Spitz atípico (27,28).

El melanoma acral lentiginoso se origina en piel glabra y tiende a predominar en las plantas más que en las palmas; aproximadamente un 20 % de los casos se localizan en el lecho ungueal. Aunque en ocasiones se ha relacionado con personas de piel oscura, su incidencia es baja en todas las etnias. Sin embargo, debido a la menor frecuencia de otros tipos de melanoma en individuos afrodescendientes, hispanos y asiáticos, este subtipo representa un mayor porcentaje de casos en dichas poblaciones, en comparación con personas de ascendencia europea.

Suele afectar a adultos mayores, con una edad media al diagnóstico de 63 años. Este tipo de melanoma presenta una vía patogénica independiente del daño actínico (27). A nivel molecular, muestra un perfil distinto, caracterizado por alteraciones estructurales complejas y una menor frecuencia de mutaciones en BRAF y NRAS. Hasta un 41 % de los casos presentan mutaciones activadoras en el promotor de TERT (6).

El melanoma mucoso es poco frecuente y representa aproximadamente el 1.3 % del total de casos de melanoma (3). Las mucosas más comúnmente comprometidas incluyen las de la región cabeza y cuello, el área anorrectal y la vulvovaginal. Hasta un

65 % de los casos ocurren en mujeres (27). Desde el punto de vista molecular, se han documentado mutaciones en KIT, NRAS, NF1 y KRAS. Son poco frecuentes las mutaciones características del melanoma cutáneo, como las de BRAF, que se presentan en solo un 10 % de los casos.

El melanoma azul se observa con mayor frecuencia en hombres caucásicos entre los 50 y 60 años. Las localizaciones más frecuentes son la cabeza y el cuello, y la espalda. Este subtipo se caracteriza por un índice de proliferación elevado, con valores de Ki-67 superiores al 20 %. La alteración genética más comúnmente asociada es la presencia de mutaciones activadoras en GNAQ o GNA11, las cuales también se observan en los melanomas uveales (6,27).

El melanoma nodular es el segundo subtipo de melanoma cutáneo en frecuencia reportada a nivel mundial. Suele localizarse en la cabeza y el cuello en ambos sexos, así como en la espalda en hombres y en las piernas en mujeres (29). Con frecuencia, se asocia a mutaciones en NRAS, y en algunos casos también se han identificado mutaciones en BRAF (6). Adicionalmente, se han reportado mutaciones en CDKN2A, KRAS y STK11, aunque con menor frecuencia (29). Este subtipo ha sido relacionado con una señalización aumentada del ligando de muerte programada (PD-L1), lo cual podría favorecer la respuesta antitumoral mediante terapias inmunitarias (29).

Se ha documentado una alta densidad tumoral, y en un estudio multicéntrico se observó que tanto el estadio T1 como el T2 presentan una mayor tasa mitótica en comparación con los mismos estadios del melanoma de extensión superficial (30).

2.3. Diagnóstico

Durante el diagnóstico, se ha documentado que los melanomas detectados por médicos tienden a presentar un grosor tumoral menor en comparación con aquellos identificados por familiares o por el propio paciente (1).

En los últimos años, nuevas tecnologías de detección han favorecido el diagnóstico temprano, tales como la dermatoscopia, la microscopía confocal, la fotografía corporal total y la dermatoscopia seriada. Estas tecnologías se emplean como métodos de monitoreo estándar en pacientes de alto riesgo, incluidos los portadores del síndrome del nevo displásico (1).

El diagnóstico definitivo continúa siendo histopatológico. Ante una sospecha clínica, se debe realizar, siempre que sea posible, una biopsia escisional con márgenes estrechos (preferiblemente entre 1 y 3 mm), a fin de permitir posteriormente un adecuado mapeo linfático. Esta biopsia debe efectuarse con orientación planificada en un eje longitudinal y paralelo al drenaje linfático (7).

Si no es posible realizar una biopsia escisional, se puede utilizar la dermatoscopia para guiar el sitio de la toma. Sin embargo, esta alternativa conlleva el riesgo de una estadificación incorrecta del melanoma cutáneo, lo que podría afectar el manejo posterior del paciente (26).

El informe histopatológico debe incluir los principales predictores pronósticos del tumor primario, entre ellos: el grosor tumoral determinado por el índice de Breslow, la presencia de ulceración y el índice de mitosis dérmica. No obstante, en la octava edición del sistema de estadificación AJCC, el índice mitótico dejó de utilizarse como criterio de clasificación para los tumores en estadio T1 (26).

El grosor tumoral, o índice de Breslow, se mide desde el inicio de la capa granular de la epidermis (o desde la base de la ulceración, si esta está presente) hasta el punto de invasión más profundo de las células tumorales en la dermis. Este parámetro constituye un fuerte predictor del riesgo de recurrencia y mortalidad por melanoma (8).

La ulceración se define como la ausencia completa de la epidermis suprayacente al tumor primario. Se asocia con un peor pronóstico tanto en el melanoma cutáneo como en la afectación ganglionar, y debe documentarse como presente o ausente en el informe histopatológico (26). Su presencia indica un comportamiento más agresivo del tumor, con tasas de supervivencia significativamente menores (8).

El índice mitótico se determina por el número de mitosis por mm². Aunque no forma parte de los criterios de estadificación para los tumores en estadio T1 según la octava edición del sistema AJCC, su inclusión en el informe sigue siendo relevante debido a su valor pronóstico. La presencia de seis o más mitosis se ha asociado con un riesgo de metástasis 12 veces mayor en comparación con los casos sin mitosis. Además, la presencia de cualquier número de mitosis se considera un factor predictivo de menor supervivencia y de positividad en el estudio del ganglio centinela (27).

Los microsátélites se definen como metástasis cutáneas o subcutáneas adyacentes o profundas, documentadas en el sitio del tumor primario pero separadas de este por estroma, siempre que no muestren características de inflamación cicatricial o regresión (27).

Existen otras características que podrían tener valor pronóstico, aunque actualmente su relevancia no está completamente establecida. Por ello, su inclusión en el informe histopatológico se considera opcional. Entre estas características se encuentran los linfocitos intratumorales, así como la invasión linfovascular y perineural (26).

Los linfocitos intratumorales se definen por la presencia de linfocitos que infiltran los nidos tumorales o están en contacto directo con las células tumorales. En el informe histopatológico pueden clasificarse como ausentes, infiltrado no intenso o infiltrado intenso, este último determinado por la infiltración en toda la base tumoral o por una afectación difusa dentro del tumor (27).

La invasión linfovascular se refiere a la presencia de células tumorales dentro de vasos sanguíneos o linfáticos. Para aumentar su detección pueden emplearse estudios de inmunohistoquímica. Entre los marcadores más comúnmente empleados se encuentran los marcadores endoteliales vasculares, como CD31, CD34, el factor de transcripción nuclear ERG y el marcador linfático D2-40. La combinación de estos con marcadores melanocíticos mejora la sensibilidad para la detección de invasión linfovascular (27).

La invasión perineural se define como la presencia de células tumorales en contacto con las vainas nerviosas. Este hallazgo se ha asociado, en algunos casos, con un mayor riesgo de recurrencia local, y se observa con mayor frecuencia en melanomas desmoplásicos (27).

En cuanto a los subtipos histopatológicos, no se ha establecido de manera clara una diferencia pronóstica entre ellos. Sin embargo, existe evidencia de que el melanoma desmoplásico puro presenta una menor afectación del ganglio centinela y menor incidencia de metástasis distales, aunque con un mayor riesgo de recurrencia local (1,26).

2.4. Inmunohistoquímica

En algunas ocasiones, el diagnóstico histopatológico puede apoyarse en estudios de inmunohistoquímica y/o técnicas moleculares. Dentro de la inmunohistoquímica, los anticuerpos más comúnmente utilizados son SOX10 y S100, los cuales presentan alta sensibilidad pero menor especificidad. Por otro lado, los anticuerpos con mayor especificidad incluyen Melan-A/MART-1, HMB45 y tirosinasa (26).

En el caso del lentigo maligno, dado que este subtipo tiende a presentar una extensión periférica subclínica y perianexial más allá de lo clínicamente visible, se puede recurrir a la inmunohistoquímica para apoyar el diagnóstico. En estos casos, especialmente en estadios tempranos, es útil emplear los marcadores MART-1/Melan-A, MiTF-1 y SOX10 para detectar focos de invasión dérmica (27).

En los melanomas desmoplásicos puros, las células tumorales invasivas no reaccionan a MART-1/Melan-A, HMB45 ni tirosinasa, pero sí conservan la positividad para S100. Por esta razón, S100 se utiliza para diferenciar estas lesiones de otras neoplasias de células fusiformes (27).

En los melanomas tipo Spitz, puede observarse pérdida de tinción para MART-1/Melan-A, alta proliferación celular evidenciada mediante Ki-67 y pérdida de expresión de p16 (28).

Además, tanto mediante inmunohistoquímica como a través de técnicas moleculares, es posible realizar el análisis de mutaciones oncogénicas, como las del gen BRAF (26).

El análisis genético de mutación en BRAF y otras mutaciones está recomendado para los pacientes en los que se consideraría terapia sistémica. No se recomienda realizarlo en estadios I y II (7).

2.5. Estadíaaje

Después de la confirmación histopatológica, se realiza el estadíaaje según la octava edición del sistema de estadificación del AJCC. Es importante destacar que esta clasificación no se aplica a melanomas originados en mucosas, melanomas uveales ni a aquellos localizados en el cerebro.

La estadificación clínica se basa en tres categorías principales: la extensión del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (7). Esta clasificación se complementa con la información clínica, los hallazgos histopatológicos y los estudios de imagen cuando son indicados, como ultrasonido, tomografía computarizada, PET scan o resonancia magnética. Además, se realiza la estadificación patológica después de la resección completa del tumor primario y de los ganglios linfáticos, si estos están comprometidos (8).

El sistema de estadificación del AJCC se basa en tres componentes clave: la extensión del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Con base en estas categorías (T, N y M), se asigna el estadio clínico, que varía de I a IV (7, 8).

Para la enfermedad local (estadios I y II), la clasificación depende del índice de Breslow y de la presencia o ausencia de ulceración.

En la enfermedad ganglionar regional (estadio III), se consideran factores como el número de ganglios comprometidos, la ulceración del tumor primario y la existencia de metástasis satélite o en tránsito. Es fundamental diferenciar entre el compromiso ganglionar detectado clínicamente y el identificado únicamente mediante la biopsia de ganglio centinela (8-10).

La biopsia de ganglio centinela está indicada en pacientes sin adenopatías clínicas cuando el grosor tumoral (índice de Breslow) es $\geq 0,8$ mm, o bien cuando es $< 0,8$ mm pero existe ulceración (7). En pacientes con un riesgo de positividad estimado entre el 5 % y el 10 %, se puede considerar el procedimiento. Entre los factores de riesgo adicionales figuran una tasa mitótica elevada, invasión linfovascular, regresión extensa y localización en el cuero cabelludo o tronco (7).

Existen calculadoras predictivas que ayudan a seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían de la biopsia de ganglio centinela, con el fin de minimizar costos y morbilidad. Su principal utilidad radica en identificar a quienes presenten positividad en la biopsia y que puedan recibir terapia sistémica adyuvante, lo que se traduce en una mejor supervivencia (31).

Para clasificar la enfermedad metastásica, es importante determinar la localización de las metástasis (piel, pulmón, sistema nervioso central u otras vísceras) y la concentración sérica de la DHL(10).

2.6. Estudios de imagen y laboratorio

De acuerdo con el estadio clínico, se indican ciertos estudios complementarios. En estadios tempranos localizados, como el I y el IIA, no se recomiendan estudios de imagen de rutina debido a la baja probabilidad de enfermedad metastásica. Además, la realización de procedimientos adicionales en estos casos puede incrementar la tasa de resultados falsos positivos (8).

En los estadios IIB y IIC, se ha documentado afectación metastásica regional o a distancia en hasta un 25 % de los casos. Por ello, se recomienda realizar tomografía computarizada o PET-TC como parte de la estadificación inicial. También puede considerarse la resonancia magnética, especialmente en pacientes con síntomas neurológicos (10).

En pacientes con enfermedad estadio III clínicamente detectable o sospechada, deben realizarse estudios de imagen para valorar la extensión de la enfermedad y determinar la necesidad de tratamiento sistémico (10).

2.7. Manejo

El pilar fundamental en el tratamiento del melanoma maligno es la cirugía escisional con márgenes de seguridad. Según el estadio de la enfermedad, pueden añadirse terapias complementarias, como el tratamiento de metástasis regionales o a distancia, ya sea mediante cirugía adicional o a través del uso de terapias sistémicas (7).

La ampliación quirúrgica de márgenes en el tratamiento del melanoma se determina según el grosor tumoral al momento del diagnóstico. En el caso del melanoma in situ, se recomiendan márgenes de seguridad entre 0.5 y 1 cm (3-10). Una excepción importante son los lentigos malignos, para los cuales se aconseja una ampliación mayor a 0.5 cm debido a su frecuente extensión subclínica (1-7).

Para melanomas invasivos con un grosor tumoral menor o igual a 1 mm (estadio patológico T1), se indica una ampliación de márgenes de 1 cm. En tumores con un grosor mayor a 1 mm y hasta 2 mm (T2), los márgenes deben ampliarse entre 1 y 2 cm. Finalmente, en melanomas con un grosor mayor a 2 mm, tanto en estadio T3 (2 a 4 mm) como T4 (>4 mm), se recomienda una ampliación de márgenes de 2 cm (1-7-10).

El desarrollo de terapias sistémicas adyuvantes ha sido posible gracias a los avances en el conocimiento del comportamiento molecular e inmunológico del melanoma. Se ha documentado que la introducción de inmunoterapias y terapias dirigidas contra dianas tumorales específicas ha mejorado la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadios avanzados e irresecables (8).

Con la introducción de terapias sistémicas adyuvantes, el uso de la disección ganglionar completa (linfadenectomía) en pacientes con ganglio centinela positivo ha disminuido considerablemente. Esta tendencia responde a la alta morbilidad asociada a la cirugía y a la ausencia de evidencia que demuestre una mejora en la supervivencia específica por melanoma (7, 26).

En casos seleccionados con compromiso ganglionar regional, es fundamental un abordaje interdisciplinario que incluya oncología quirúrgica, oncología médica y dermatología, con el objetivo de realizar una evaluación individualizada. Esto permite valorar si la intervención quirúrgica podría ofrecer un beneficio clínico adicional que justifique el riesgo de secuelas, como el linfedema sintomático (7).

Para pacientes con melanoma resecable de alto riesgo, se utiliza la inmunoterapia anti-PD1 adyuvante o la terapia dirigida contra BRAF, ya que se ha comprobado que disminuyen el riesgo de recurrencia y mejoran la supervivencia libre de metástasis a distancia (1). Para los estadios IIB y IIC ya resecados, se recomienda el uso en monoterapia de Nivolumab o Pembrolizumab (ambos anti-PD-1) (1).

Para pacientes portadores de BRAF V600, se pueden utilizar terapias dirigidas contra BRAF y MEK. En estos casos, la combinación de Dabrafenib y Trametinib mejora la supervivencia libre de metástasis a distancia en melanomas estadio III (1).

Para pacientes en estadio IV con metástasis cerebrales asintomáticas, se ha utilizado la combinación de Ipilimumab y Nivolumab, con una supervivencia global a 3 años de 72

% y a 5 años del 51 %. Lamentablemente, no se observa esta supervivencia en casos donde las metástasis cerebrales sean sintomáticas.

2.8. Neoadyuvancia

En pacientes con melanoma estadio III, con enfermedad clínicamente detectable y resecable, se está utilizando inmunoterapia de forma neoadyuvante (1). Se han observado mejoras en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global al utilizar terapia dirigida con BRAF o la combinación de Ipilimumab más Nivolumab (34). En los estudios OpACIN y OpACIN-neo, se alcanzó una supervivencia global a 4 años del 90% y del 95% a los 2 años, ambos, en pacientes con melanoma estadio III resecable de alto riesgo (34).

2.9. Radioterapia

Previamente, la radioterapia se utilizaba en pacientes con melanoma estadio III resecado que presentaban enfermedad ganglionar de alto riesgo, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia local. Sin embargo, no se observó mejoría en la supervivencia libre de recurrencia ni en la supervivencia global. Con la introducción de las terapias sistémicas y los resultados mejorados en la supervivencia, la radioterapia ha dejado de ser una opción de manejo estándar (7).

2.10. Otras terapias

En pacientes seleccionados con melanoma in situ o lentigo maligno que presentan márgenes positivos tras la escisión, y en quienes se ha descartado enfermedad invasiva, el uso de imiquimod tópico puede considerarse como una alternativa terapéutica cuando no se desea o no es factible realizar una cirugía de ampliación de márgenes. Esta estrategia ha sido especialmente empleada en personas de edad avanzada con alto riesgo quirúrgico. El esquema sugerido consiste en una dosis acumulada superior a 60 aplicaciones, con una frecuencia mínima de cinco veces por semana (33).

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio

Este es un estudio retrospectivo observacional descriptivo de la caracterización clínica e histopatológica de los pacientes diagnosticados con Melanoma en el periodo de enero 2020 a enero 2024

3.2. Población de estudio

Se incluyó a la población con diagnóstico de Melanoma, mayores de 18 años, quienes fueron incluidos en la Sesión de Cáncer Cutáneo Complejo en el periodo de enero del 2020 a enero del 2024.

3.3. Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años del Hospital San Vicente de Paul de consulta externa que han sido diagnosticados con Melanoma en el periodo de enero 2020 a enero 2024
2. Biopsias de piel reportadas como Melanoma durante el período de enero 2020 a enero del 2024

3.4. Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes que no pertenecen al área de atracción del Hospital San Vicente de Paúl

3.5. Muestra

Este es un estudio retrospectivo observacional de la caracterización clínica e histopatológica de los pacientes diagnosticados con Melanoma en el periodo de enero 2020 a enero 2024, que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión; es decir, es un estudio poblacional.

3.6 Variables

Cuadro 1. Variables e indicadores de acuerdo a los objetivos específicos.

Objetivo específico	Variables	Indicador
---------------------	-----------	-----------

<p>Establecer las topografías principales de los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo de enero del 2020-enero del 2024</p>	<p>Sexo</p> <p>Edad</p> <p>Topografía</p> <p>Fecha de diagnóstico</p>	<p>1Femenino 2Masculino, 3Indeterminado</p> <p>Desde los 18 años hasta 105 años</p> <p>1Acral 2Miembros 3Tronco 4Cabeza y cuello 5Mucosas</p> <p>Fecha en día, mes y año</p>
<p>Identificar las características histopatológicas de los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo</p>	<p>Reporte histopatológico</p>	<p>1 Melanoma de extensión superficial 2 Lentigo maligno 3 Melanoma nodular 4 Melanoma Desmoplásico 5 Melanoma spitzoide 6 Otro: _____</p>

<p>de enero del 2020- enero del 2024</p> <p>Determinar el estadio clínico al momento del diagnóstico de los pacientes con Melanoma de la clínica de cáncer cutáneo complejo del Hospital San Vicente de Paúl en el periodo de enero del 2020-enero del 2024</p>	<p>Presencia de ulceración</p> <p>Grosor tumoral</p> <p>Número de mitosis en la muestra</p> <p>Estadio inicial al momento del diagnóstico</p> <p>Reporte de biopsia de ganglio centinela</p>	<p>1 Ulcerado 2 No ulcerado</p> <p>Índice de Breslow</p> <p>Número de mitosis</p> <p>1 Tis 2 IA 3 IB 4 IIA 5 IIB 6 IIIA 7 IIIB 8 IIIC 9 IV</p> <p>1 Sí se realizó biopsia de ganglio centinela 2 No se realizó biopsia de ganglio centinela</p> <p>Número de ganglios positivos</p>
---	--	---

3.7. Metodología para el análisis de datos

Para el análisis de datos se realizó la determinación de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la estimación de la media y de la desviación estándar para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas evaluadas fueron el sexo, estadio al diagnóstico, subtipo histológico, índice de breslow categorizado, número de mitosis categorizada, manifestaciones clínicas y tratamiento. Dentro de las variables cuantitativas se analizaron la edad al momento del diagnóstico, índice de breslow y número de mitosis.

Se realizó la comparación de la distribución de los pacientes según resultado de ganglio centinela, topografía, ulceración, estadio al diagnóstico y presencia de metástasis. La comparación de las variables cualitativas se realizaron por medio de la prueba de chi-cuadrado (χ^2) de independencia y estimación por medio del test exacto de Fisher en las comparaciones en donde al menos un grupo contara con 5 o menos observaciones. La comparación de las medias de las variables cuantitativas se realizó por medio de la prueba de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones se estableció un valor un valor de alfa de 0,05 como estadísticamente significativo.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R 4.2.2 (R Foundation. Vienna Austria, 2022) a través de R Studio 2023.12.1.

3.8. Consideraciones éticas

Se cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social bajo el número de protocolo P-CEC-HM-0005-2025, debidamente inscrito ante el CONIS.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Se contabilizó un total de 98 pacientes con 100 lesiones incluidas en el estudio.

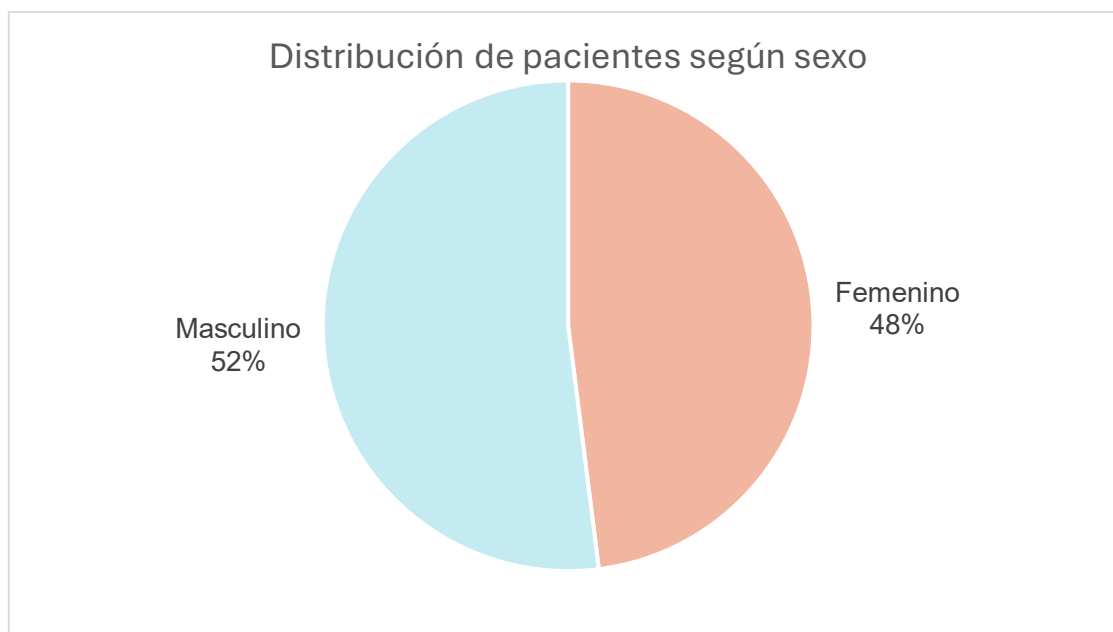
La distribución de pacientes según sexo fue para el masculino en el 52,0%(51/99) y con una media de edad de 59,6 (DE:17,3)años.

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con diagnóstico de melanoma

Características	N = 98 ¹
Sexo	
Masculino	51 (52,0%)
Femenino	47 (48,0%)
Edad (años)	59,6 (17,3)

¹n (%); Media (DE)

Figura 1. Distribución de pacientes según sexo



Melanoma primario múltiple

2 % pacientes presentaron Melanoma primario múltiple. El total de casos fueron masculinos. La media de edad fue de 56 años, con una desviación estándar de 12 años. Se documentó un caso de 3 melanomas sincrónicos con topografías diferentes y otro

caso con diferencia de 6 meses entre el diagnóstico del primer melanoma primario y el segundo primario.

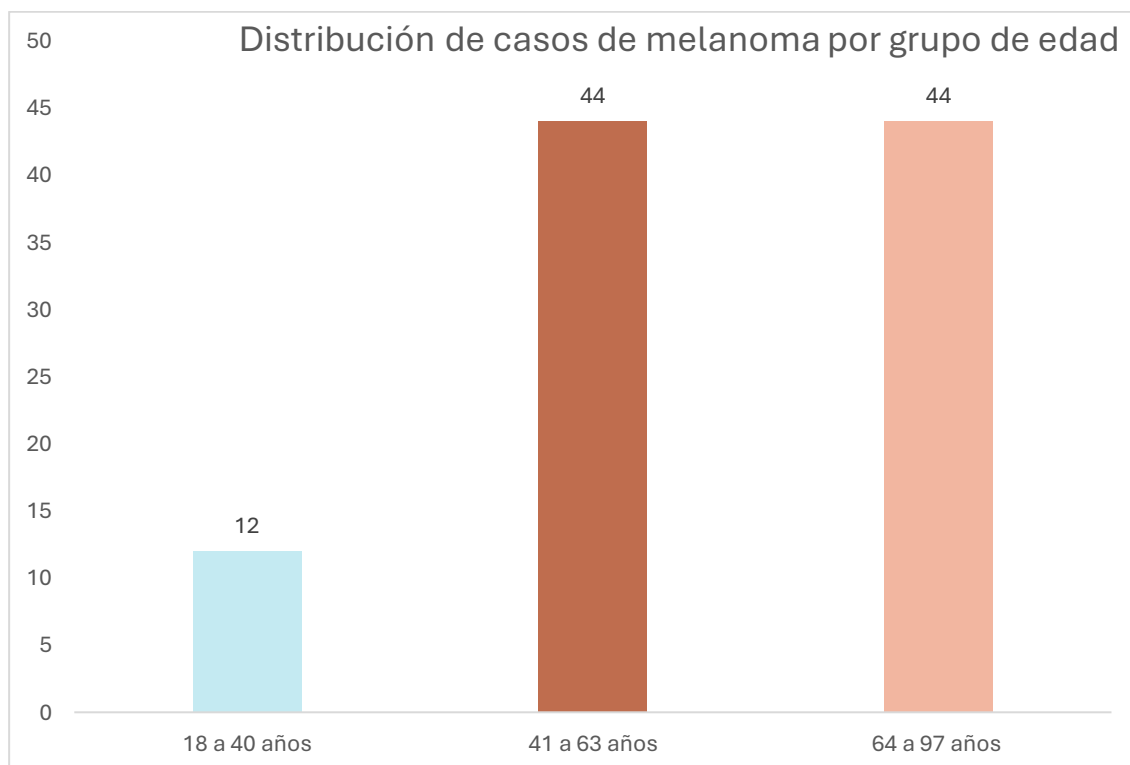
Cuadro 3. Caracterización de los pacientes con melanomas primarios múltiples

Casos	Caracterización	Tiempo de aparición
Masculino 44 años	2 MES in situ en tronco 3 LM en miembros	6 meses
Masculino 68 años	4 LM en Tronco 5 LM en cabeza y cuello 6 MES in situ miembros	Sincrónicos

Edad

Se documentó un rango de edad de 18 a 97 años, con una media de 59,6 años (DE: 17,3). La distribución de pacientes según grupos de edad mostró que la mayor frecuencia se dio en los grupos de adulto medio (41-63 años) y adulto mayor (64-97 años), con 44 casos en cada uno. En el grupo de adulto joven (18-40 años), se registraron un total de 12 casos.

Figura 2. Distribución de casos de melanoma por grupo de edad



Estadio Inicial y subtipo histopatológico

La evaluación de la distribución de los casos según estadio inicial demostró que los estadios más frecuentes fueron Tis en el 35,0%(35/100), seguido del estadio IA en el 17,0%(17/100) y en menor porcentaje los estadios IB y IV que se presentaron en el 14,0% y 11,0%, respectivamente.

Cuadro 4. Determinación del estadio inicial de casos con diagnóstico de melanoma.

	N = 100^I
Estadio inicial	
Tis	35 (35,0%)
IA	17 (17,0%)
IB	14 (14,0%)
IIA	2 (2,0%)
IIB	4 (4,0%)
IIC	2 (2,0%)
IIIA	3 (3,0%)
IIIB	5 (5,0%)
IIIC	6 (6,0%)
IV	11 (11,0%)
NA	1 (1,0%)

^In (%)

Figura 3. Distribución de casos de melanoma según estadio clínico

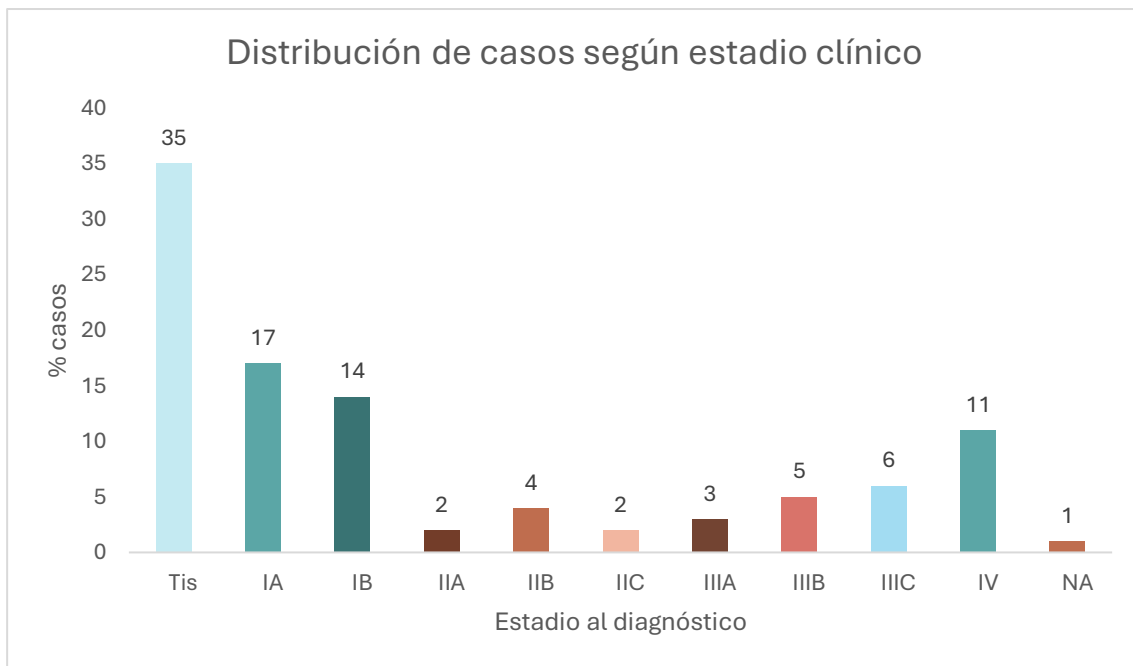


Figura 4. Distribución de casos de melanoma según estadio I al IV

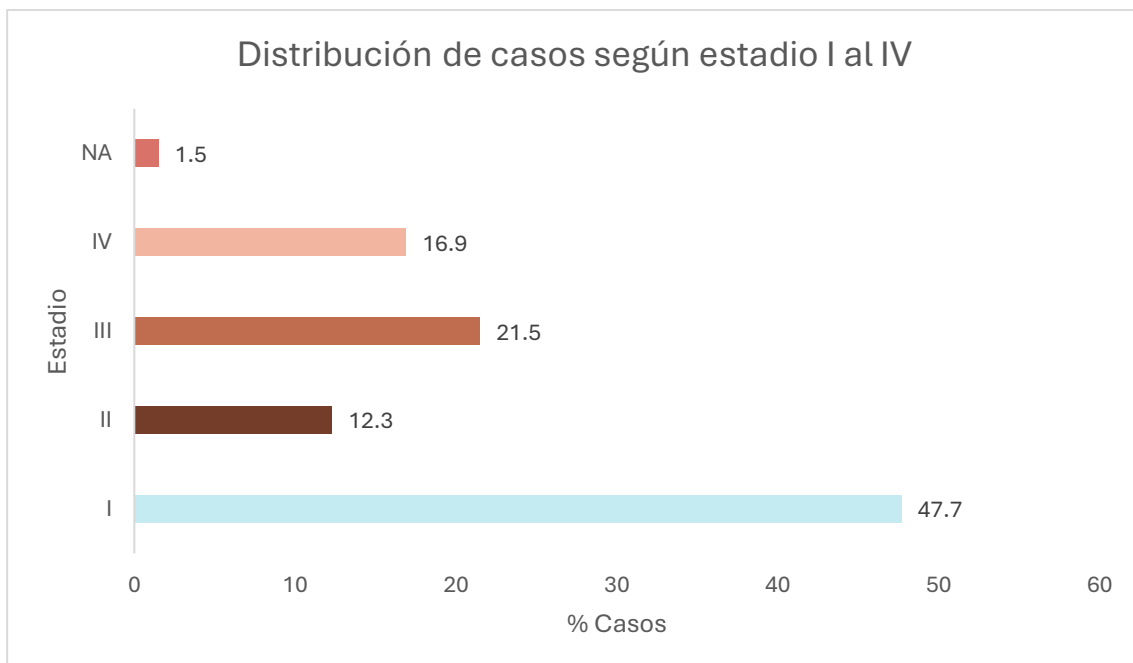


Figura 5. Distribución por año de casos de melanoma in situ.

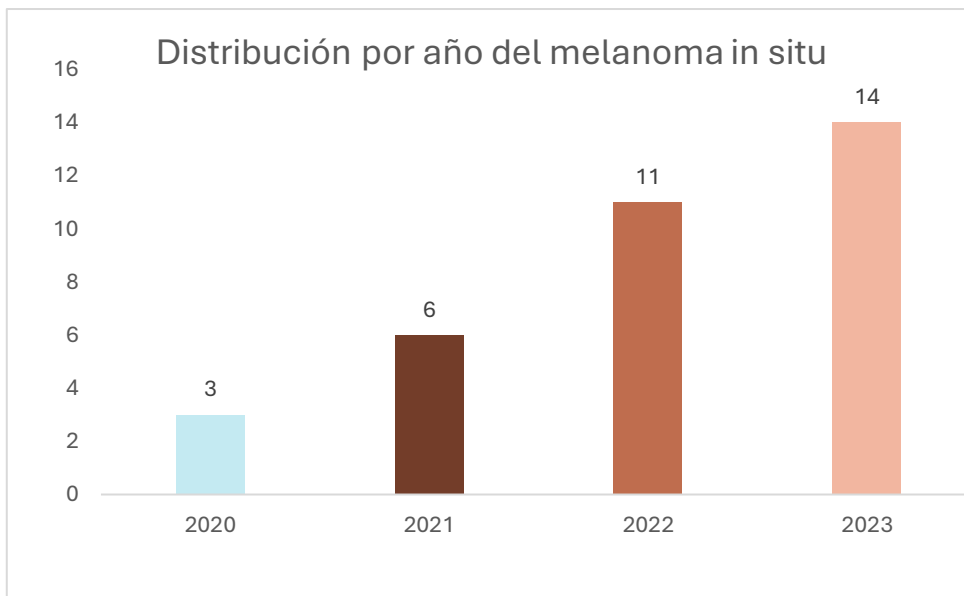


Figura 6. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico I.

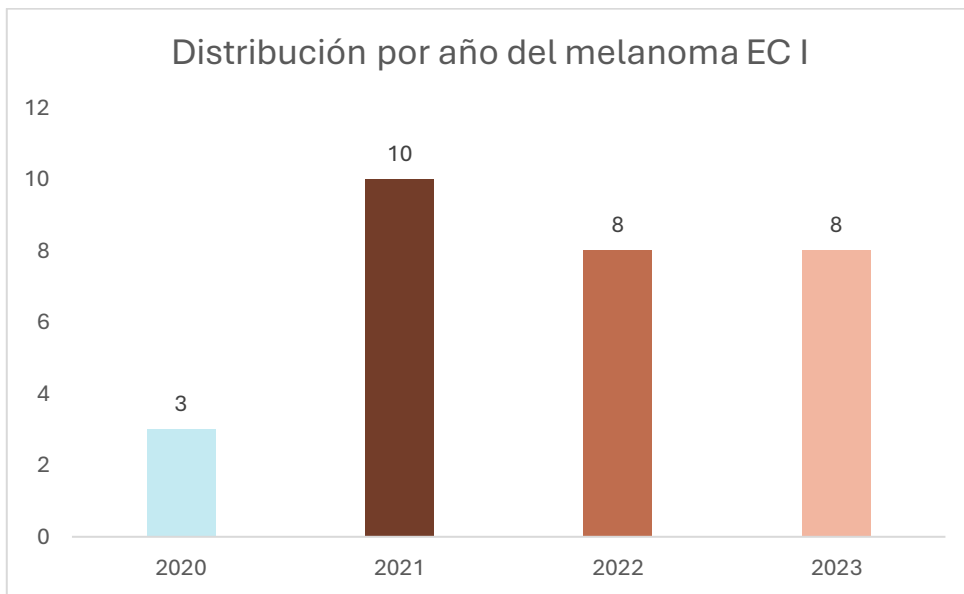


Figura 7. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico II.

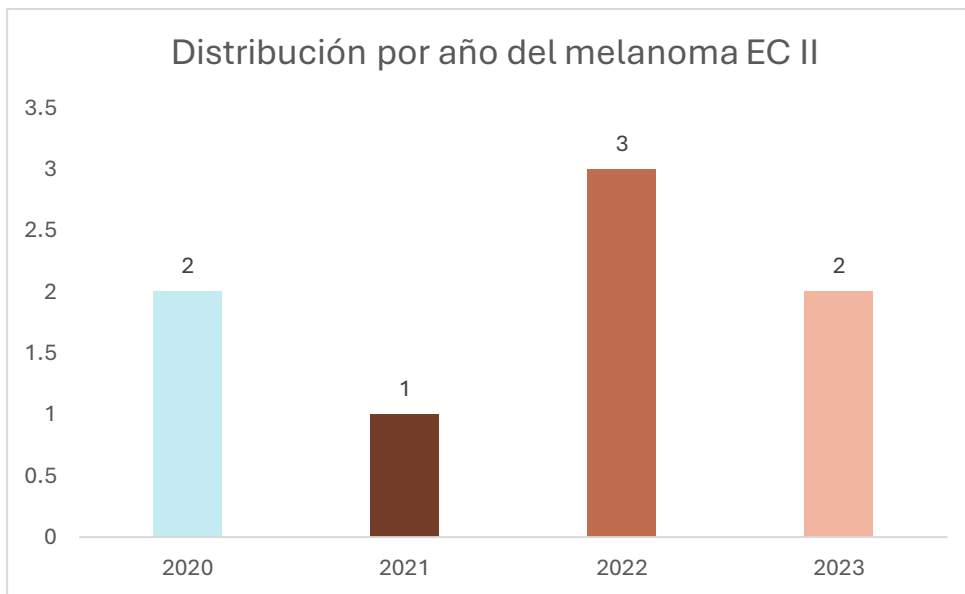


Figura 8. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico III.

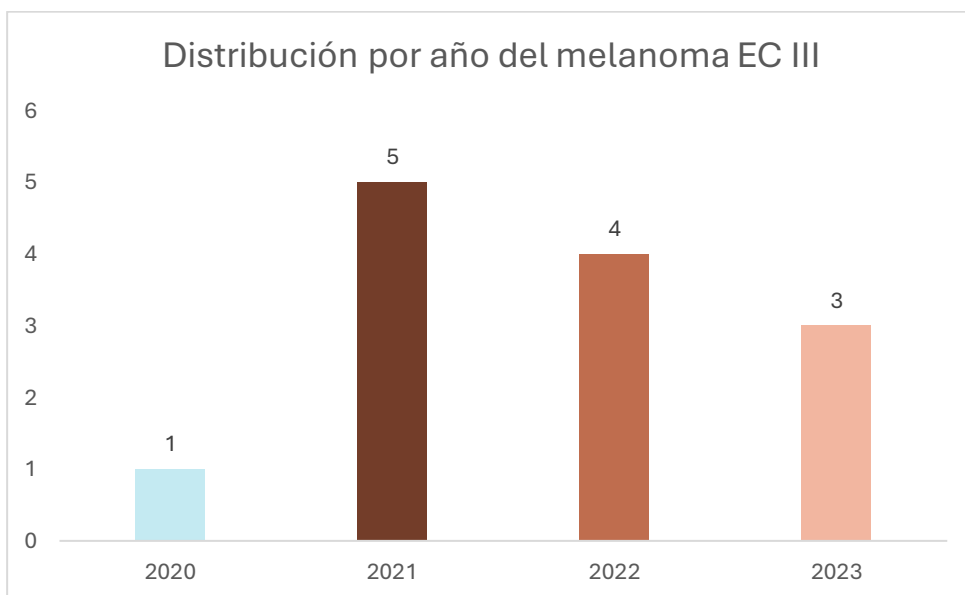
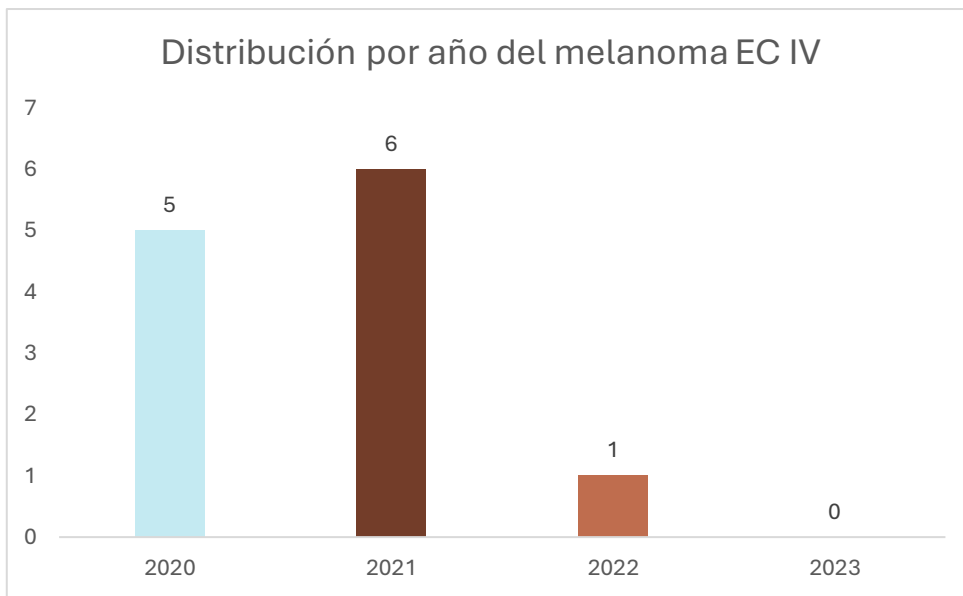


Figura 9. Distribución por año de casos de melanoma estadio clínico IV.



Subtipo histopatológico

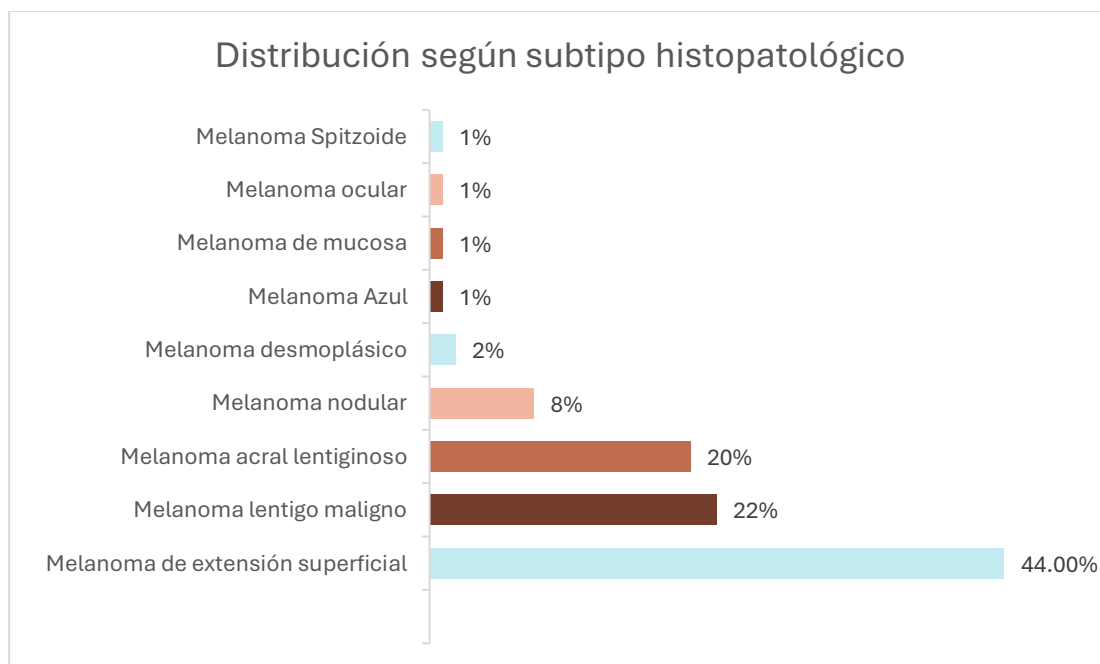
Con respecto a la distribución según subtipo histopatológico se evidenció que de la totalidad de los casos se documentaron como el de mayor frecuencia el melanoma de extensión superficial reportado en el 44,0%(44/100), seguido del melanoma lentigp maligno en el 22,2%(22/100) y el melanoma acral lentiginoso en el 20,0%(20/100).

Cuadro 5. Distribución de casos con diagnóstico de melanoma según subtipo histopatológico.

Subtipo	N = 100 ¹
Histopatológico	
Melanoma de extensión superficial	44 (44,0%)
Melanoma lentigo maligno	22 (22,0%)
Melanoma acral lentiginoso	20 (20,0%)
Melanoma nodular	8 (8,0%)
Melanoma desmoplásico	2 (2,0%)
Melanoma Azul	1 (1,0%)
Melanoma de mucosa	1 (1,0%)
Melanoma ocular	1 (1,0%)
Melanoma Spitzoide	1 (1,0%)

¹n (%)

Figura 9. Distribución de casos según subtipo histopatológico



Presentación

La evaluación de las características de presentación del melanoma evidenció una media del índice de Breslow de 3,3(DE:4,8), con una distribución según categorías de 56,0%(56/100) para In situ a 0,7 mm y seguido entre 0,8 a 2,0 mm en el 20,0%(20/100).

Con respecto al número de mitosis el número promedio fue de 2,6 (DE:6,8)mitosis, con la presencia en un 53,0%(53/100) con cero mitosis como condición más frecuente.

La ulceración documentada en el 20,0% (20/100) de los casos y una distribución según topografía que se registró como sitios anatómicos más frecuentes los miembros en el 29,0%(29/100), seguido de un 28,0%(28/100) en el tronco y un 25,0%(25/100) en la cabeza y cuello.

Cuadro 6. Distribución de casos diagnosticados con melanoma según características de presentación.

Características	N = 100 ¹
Indice de Breslow	3,3 (4,8)
Desconocido	39
Indice de Breslow (grupos)	
In situ-0,7 mm	56 (56,0%)
De 0.8 mm a 2 mm	20 (20,0%)
De 2.1 mm a 4 mm	7 (7,0%)
Mayor a 4,1 mm	15 (15,0%)
Desconocido	2 (2,0%)
Mitosis (número)	2,6 (6,8)
Desconocido	1
Mitosis (grupos)	
0	53 (53,0%)
De 1 a 5	35 (35,0%)
Mayor a 5	11 (11,0%)
Desconocido	1 (1,0%)
Ulceracion	
No	80 (80,0%)
Sí	20 (20,0%)
Desconocido	0
Topografía	
Miembros	29 (29,0%)
Tronco	28 (28,0%)
Cabeza y cuello	25 (25,0%)
Acral	18 (18,0%)
Mucosa Anal	1 (1,0%)
Ocular	1 (1,0%)
Desconocido	0

¹Media (DE)]; n (%)

Figura 10. Distribución de casos de acuerdo al índice de Breslow.

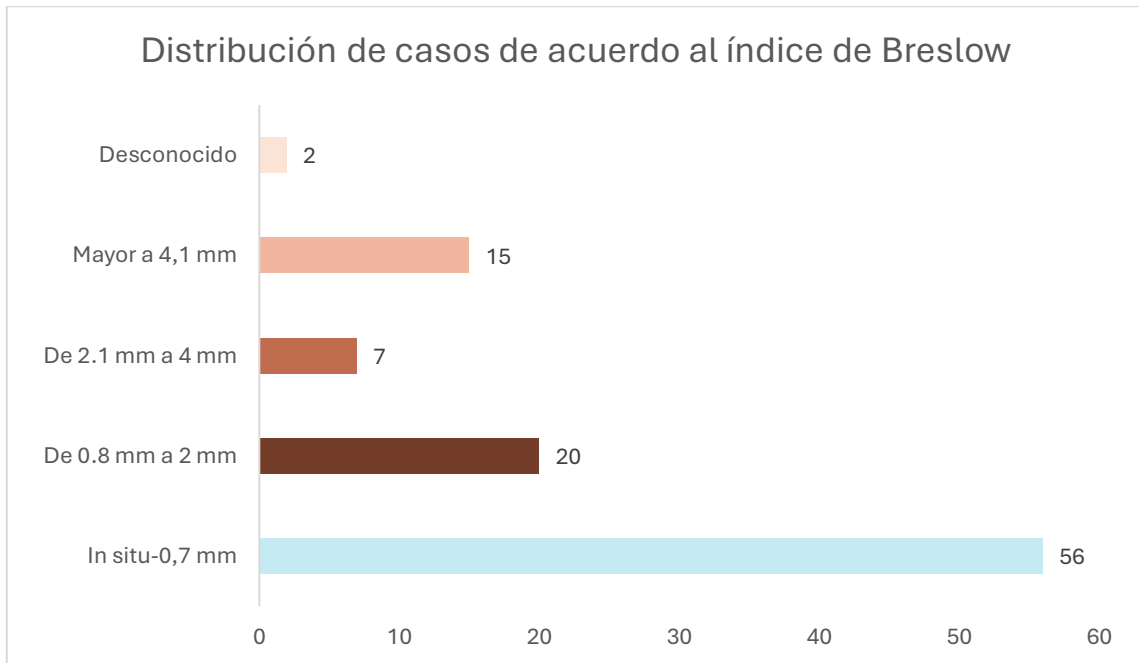


Figura 11. Distribución de casos de acuerdo al índice mitótico.

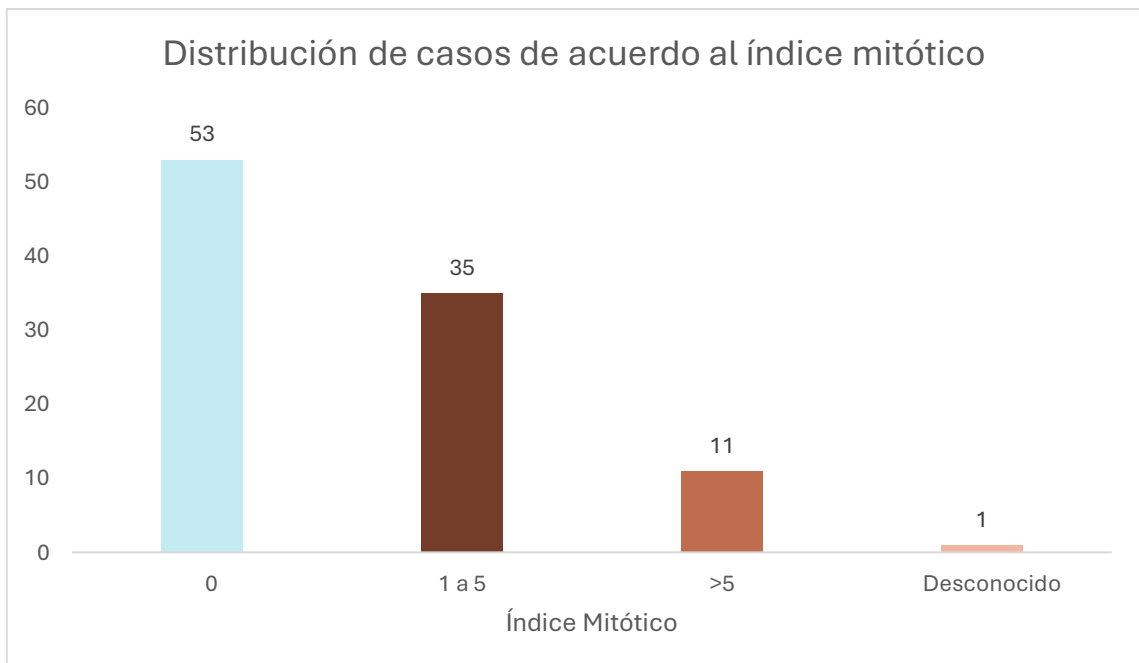


Figura 12. Distribución de casos de acuerdo al estado de ulceración.

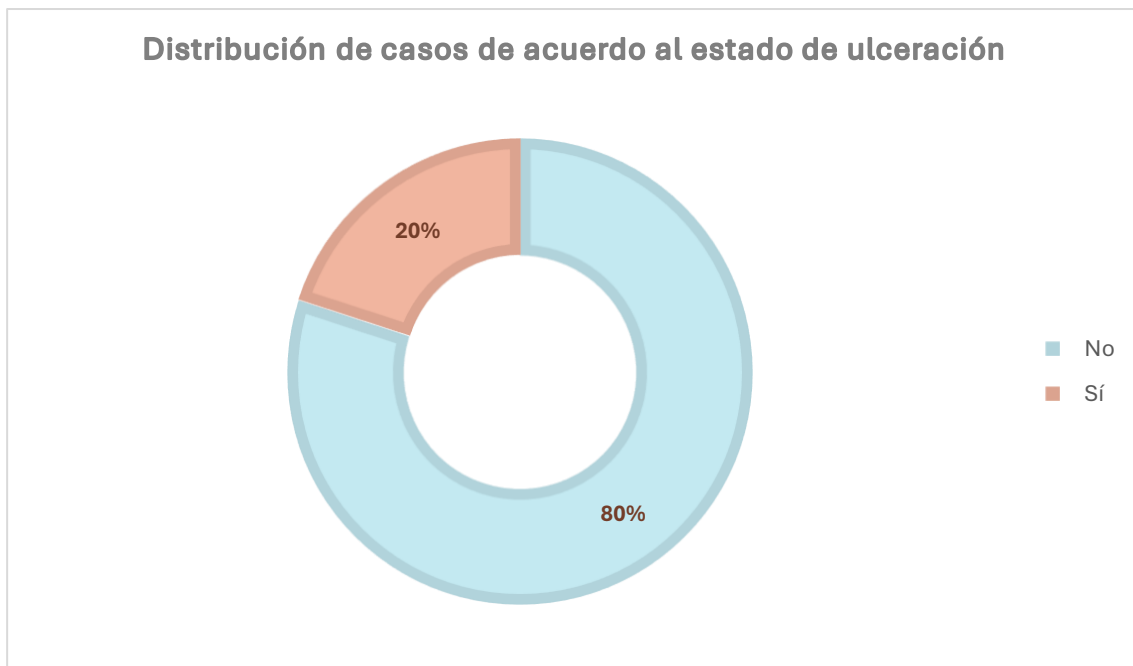
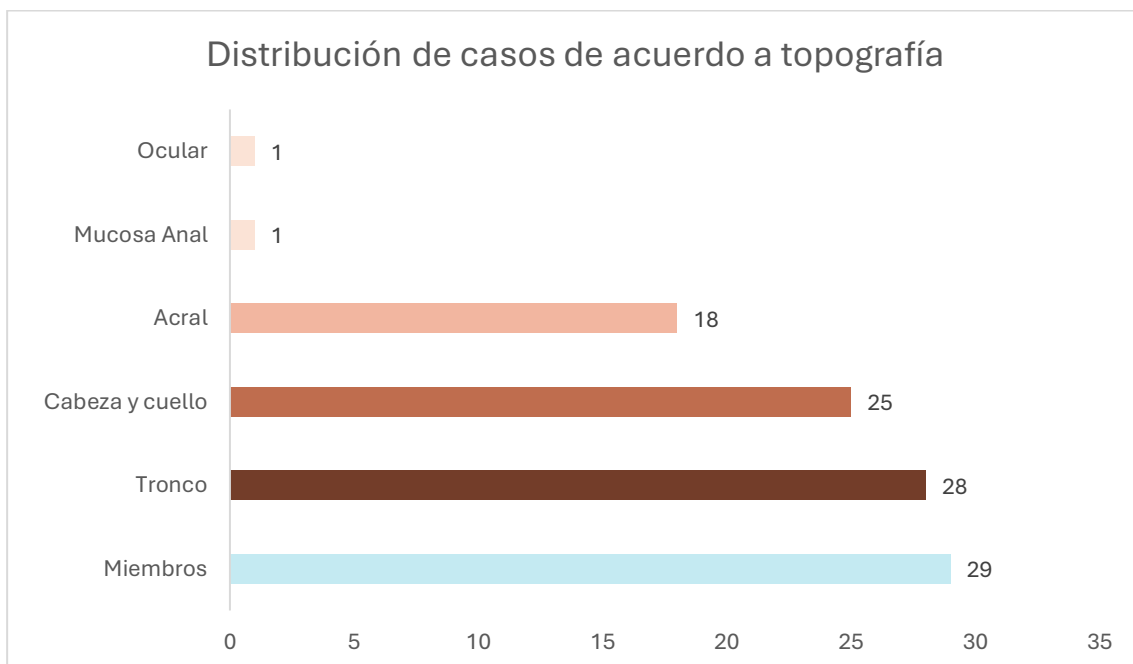


Figura 13. Distribución de casos de acuerdo a la topografía.



Ganglio Centinela

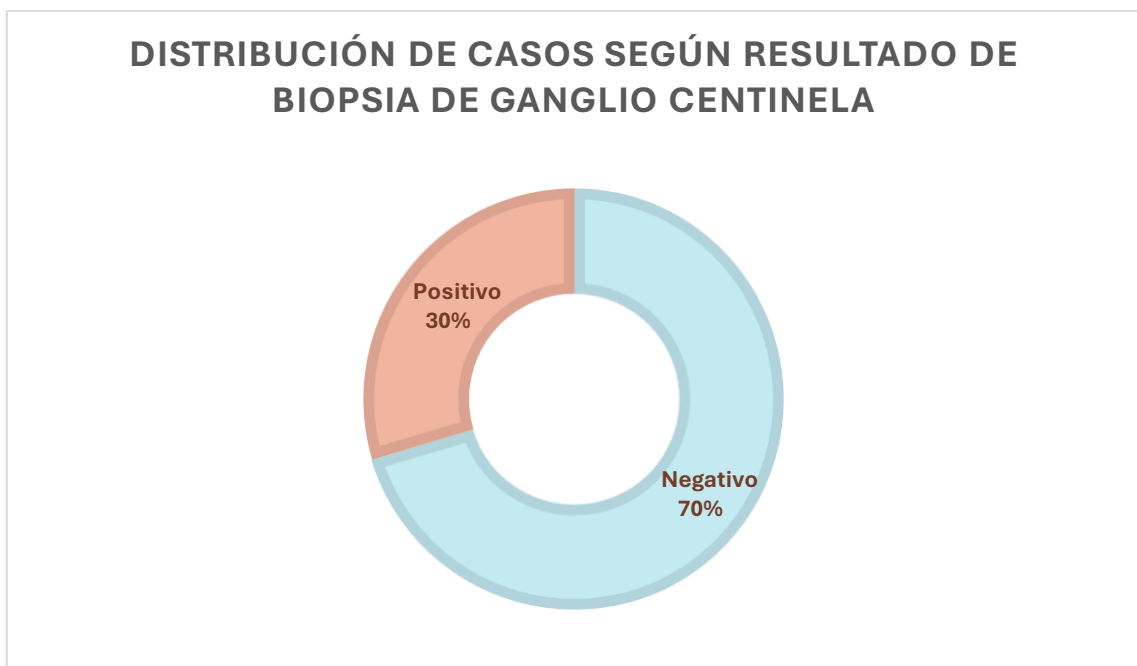
La evaluación de ganglio centinela se realizó en el 27 de los casos estudiados, de los cuales fue positivo en el 29,6%(8/27).

Cuadro 7. Distribución de casos diagnosticados con evaluación del ganglio centinela según resultado.

N = 27 ¹	
Reporte de Gaglio Centinela	
Negativo	19 (70,4%)
Positivo	8 (29,6%)
Desconocido	0

¹n (%)

Figura 14. Distribución de casos según resultado de biopsia de ganglio centinela.



Tratamiento

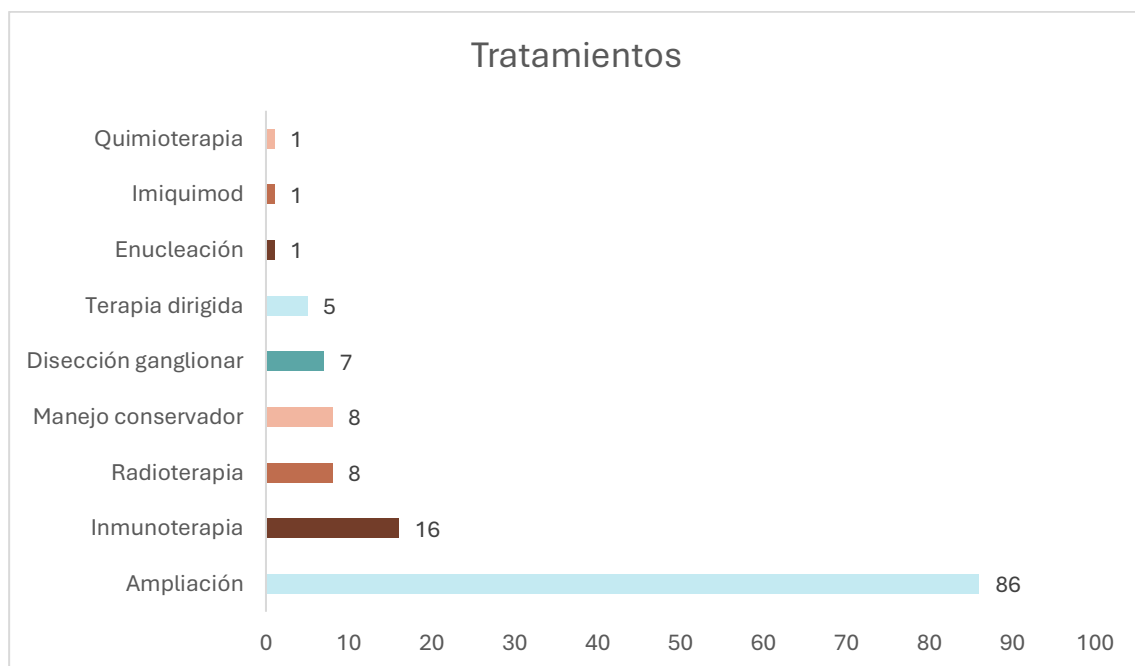
La evaluación de la distribución de los casos según tipo de tratamiento evidenció que la ampliación se requirió en el 86,0%(86/100), seguido de la inmunoterapia en 16 casos (16,0%) y en 8 casos (8,0%) tratados radioterapia o manejo conservador.

Cuadro 8. Distribución de casos diagnosticados con melanoma según tratamiento indicado.

Tratamiento	N = 100 ¹
Ampliación	86 (86,0%)
Inmunoterapia	16 (16,0%)
Radioterapia	8 (8,0%)
Manejo conservador	8 (8,0%)
Disección ganglionar	7 (7,0%)
Terapia dirigida	5 (5,0%)
Otra	
Enucleación	1 (33,3%)
Imiquimod	1 (33,3%)
Quimioterapia: Carbo taxol	1 (33,3%)

¹n (%)

Figura 15. Distribución de casos según tratamiento.



Comparaciones

La evaluación de la distribución de resultado positivo de ganglio centinela por histopatología según topografía, evidenció en el grupo de casos con ganglio centinela positivo la localización anatómica más frecuente fue en los miembros que se presentó en el 6 de los 8 casos evaluados (75,0%) y de los casos con resultado negativo en el reporte de biopsia los dos sitios de mayor frecuencia los miembros y cabeza y cuello, ambos presentes en el 31,6%(6/19) cada uno. No se demostraron diferencias significativas en la distribución de casos entre el reporte de biopsia por ganglio centinela y la topografía (p=0,20)

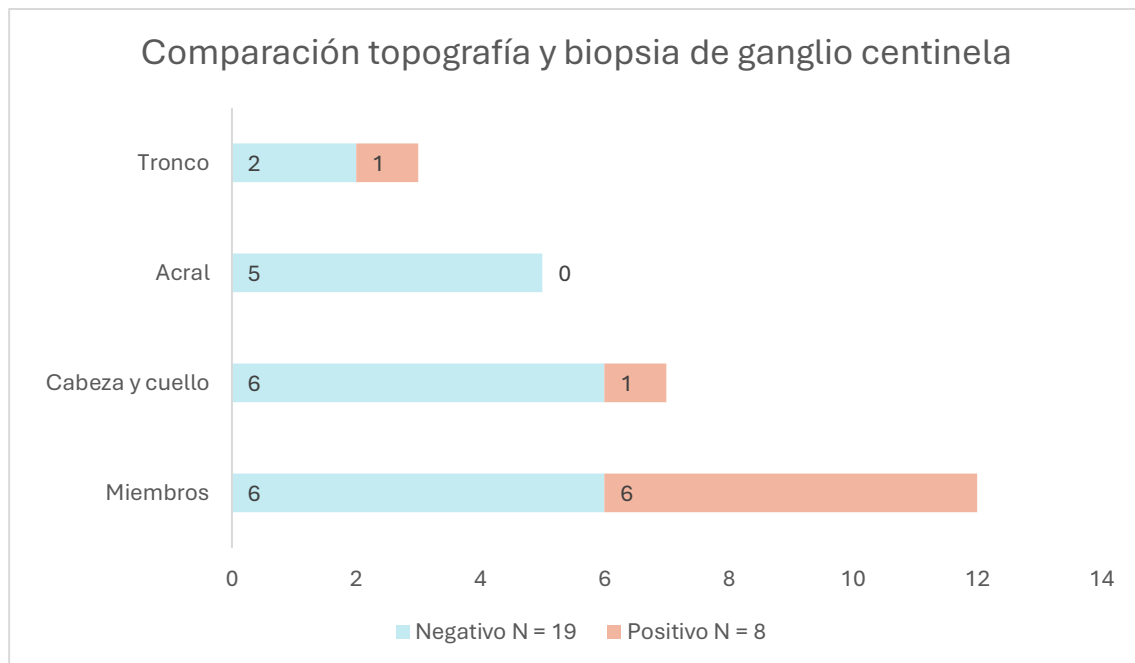
Cuadro 9. Figura 16. Comparación entre topografía y reporte de biopsia de ganglio centinela.

	Reporte de Biopsia por Ganglio Centinela		p-valor ²
	Negativo N = 19 ¹	Positivo N = 8 ¹	
Topografía			0,2
Miembros	6 (31,6%)	6 (75,0%)	
Cabeza y cuello	6 (31,6%)	1 (12,5%)	
Acral	5 (26,3%)	0 (0,0%)	
Tronco	2 (10,5%)	1 (12,5%)	
Desconocido	0	0	

¹n (%)

²test exacto de Fisher

Figura 16. Comparación entre topografía y reporte de biopsia de ganglio centinela.



Comparación de topografía y estadio al diagnóstico

Con respecto a la comparación de la distribución entre el estadio inicial y la topografía, los estadios in situ/I/II fueron los de mayor frecuencia para todas las topografías que se presentaron entre el 50,0% para otras localizaciones topográficas estudiadas y el 88,0% para la presencia de lesiones en cabeza y cuello. La comparación demostró diferencias significativas entre las distribuciones de estadio inicial según topografía ($p < 0.05$).

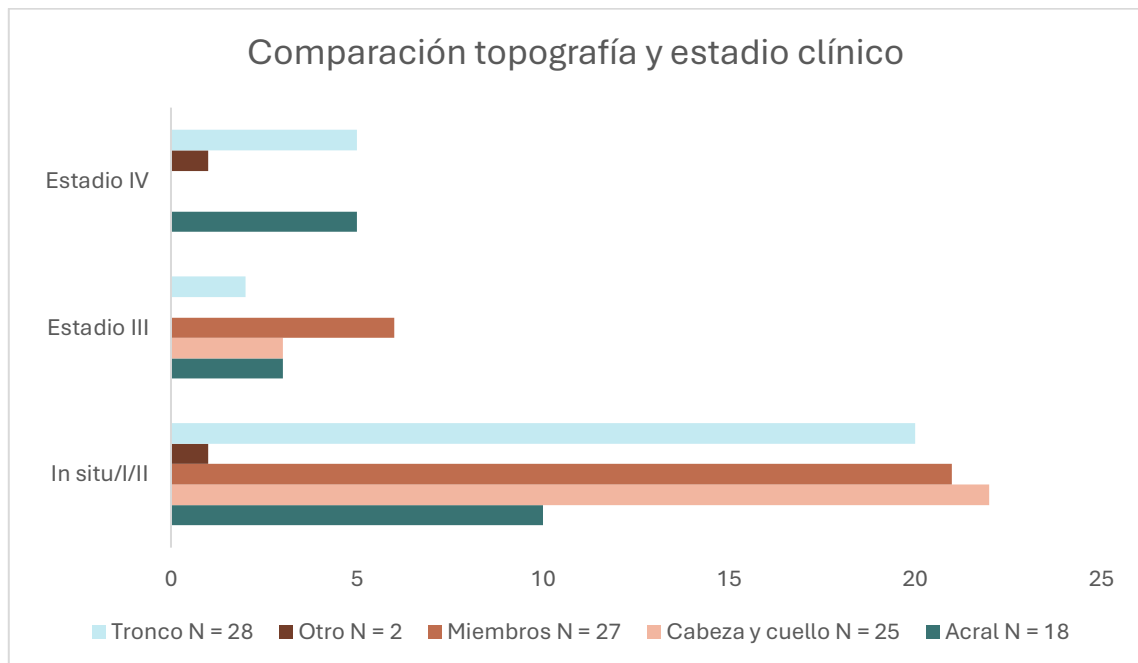
Cuadro 10. Comparación entre topografía y estadio clínico al diagnóstico.

Topografía						
	Acral N =	Cabeza y cuello	Miembros N =	Otro N =	Tronco N =	p-valor ²
	18 ¹	N = 25 ¹	27 ¹	2 ¹	28 ¹	
Estadio inicial						0,007
In situ/I/II	10 (55,6%)	22 (88,0%)	21 (77,8%)	1 (50,0%)	20 (74,1%)	
Estadio III	3 (16,7%)	3 (12,0%)	6 (22,2%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	
Estadio IV	5 (27,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	5 (18,5%)	

¹n (%)

²test exacto de Fisher

Figura 17. Comparación entre topografía y estadio clínico al diagnóstico.



Comparación entre Topografía y Ulceración

La comparación de la distribución entre la topografía y la presencia de ulceración evidenció contar para los casos no ulcerados con mayor frecuencia en los miembros, tronco y cabeza y cuello, en comparación con los casos ulcerados donde la presentación fue más en acral, tronco y miembros. Esta distribución de ulceración según topografía evidenció ser significativa diferente entre las condiciones ($p:0,028$).

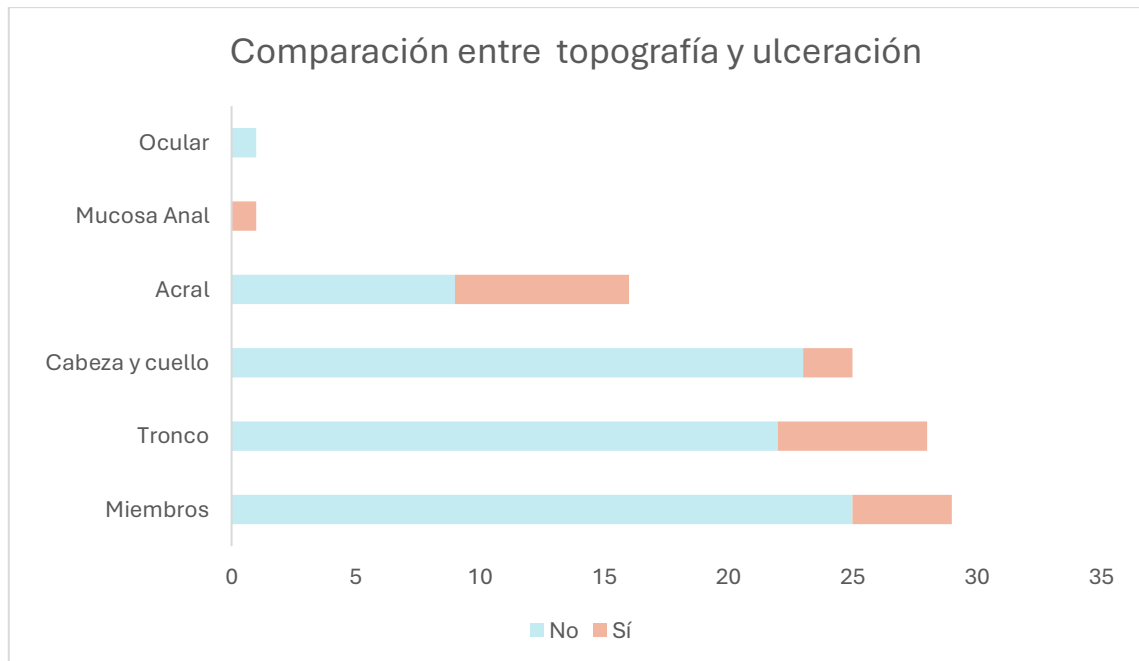
Cuadro 11. Evaluación de asociación entre topografía y presencia de ulceración.

	Ulceración		p-valor ²
	No N = 80 ¹	Sí N = 20 ¹	
Topografía			0,028
Miembros	25 (31,3%)	4 (20,0%)	
Tronco	22 (27,5%)	6 (30,0%)	
Cabeza y cuello	23 (28,8%)	2 (10,0%)	
Acral	9 (11,3%)	7 (35,0%)	
Mucosa Anal	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
Ocular	1 (1,3%)	0 (0,0%)	
Desconocido	0	0	

¹n (%)

²test exacto de Fisher

Figura 18. Comparación entre topografía y ulceración.



Comparación de Mutación positiva en estadios III y IV

La comparación entre el sexo y el estadio se documentó que el sexo más frecuente fue el femenino en el estadio III, y el masculino para los estadios IV y los no III a IV, sin

evidenciarse diferencias significativas en la comparación de la distribución ($p=0,13$). Con respecto a las medias de edad fueron de 53,2 (DE:18,0) años para el grupo con estadio III; 62,9(DE:11,7) años para el grupo IV y 60,3(DE:17,7) años para el grupo con un estadio distinto al III o al IV, sin la presencia de diferencias significativas entre los grupos($p=0,3$).

Con respecto a la comparación entre la presencia de mutación BRAF según cada uno de los estadios, esta fue positiva en el 42,9%(6/14) en los casos con estadio III, 50,0%(5/10) en los casos con estadio IV y en 71,4%(10/75) los clasificados como estadio No III o IV, sin demostrarse diferencias significativas entre el estadio y la presencia mutación BRAF ($p=0,4$).

Cuadro 12. Evaluación de asociación entre estadio, sexo, edad y presencia de mutación BRAF.

	Estadio III, IV y No III o IV			p-valor ²
	III N = 14 ¹	IV N = 11 ¹	No III o IV N = 75 ¹	
Sexo				0,13
Masculino	4 (28,6%)	7 (63,6%)	42 (56,0%)	
Femenino	10 (71,4%)	4 (36,4%)	33 (44,0%)	
Edad	53,2 (18,0)	62,9 (11,7)	60,3 (17,7)	0,3
Mutación BRAF				0,4
Positivo	6 (42,9%)	5 (50,0%)	10 (71,4%)	
Negativo	8 (57,1%)	5 (50,0%)	4 (28,6%)	
Desconocido o N/A	0	1	61	

¹n (%); Media (DE); N/A:No aplica ²Prueba chi cuadrado de independencia; test de Kruskal-Wallis; test exacto de Fisher

Figura 19. Asociación edad y estadio clínico al diagnóstico.

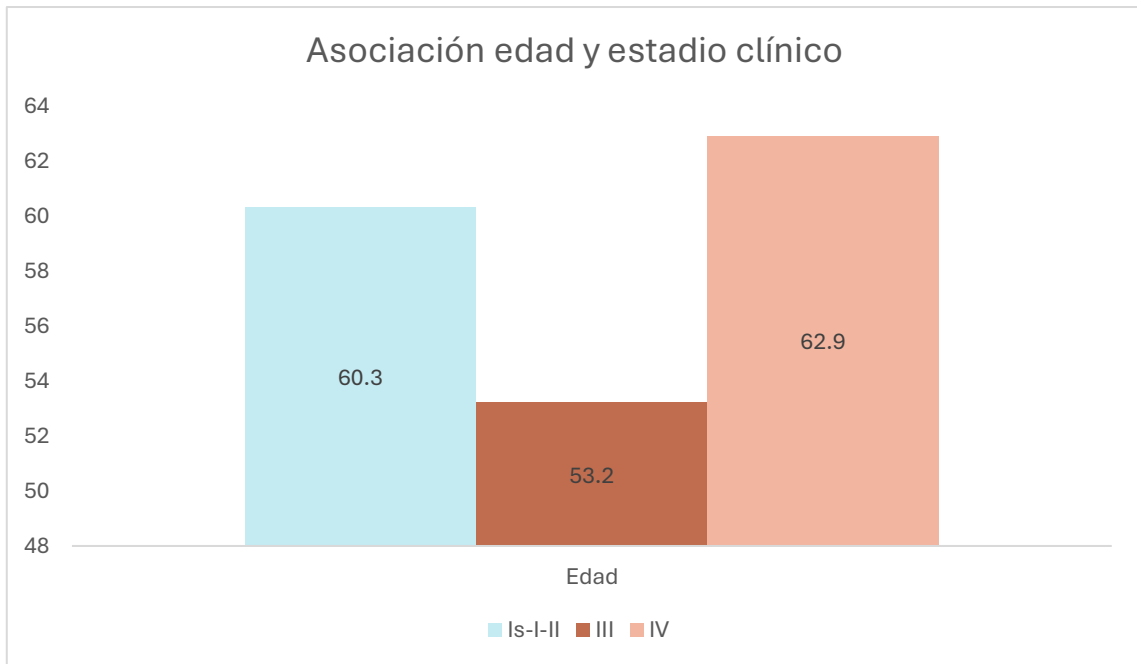
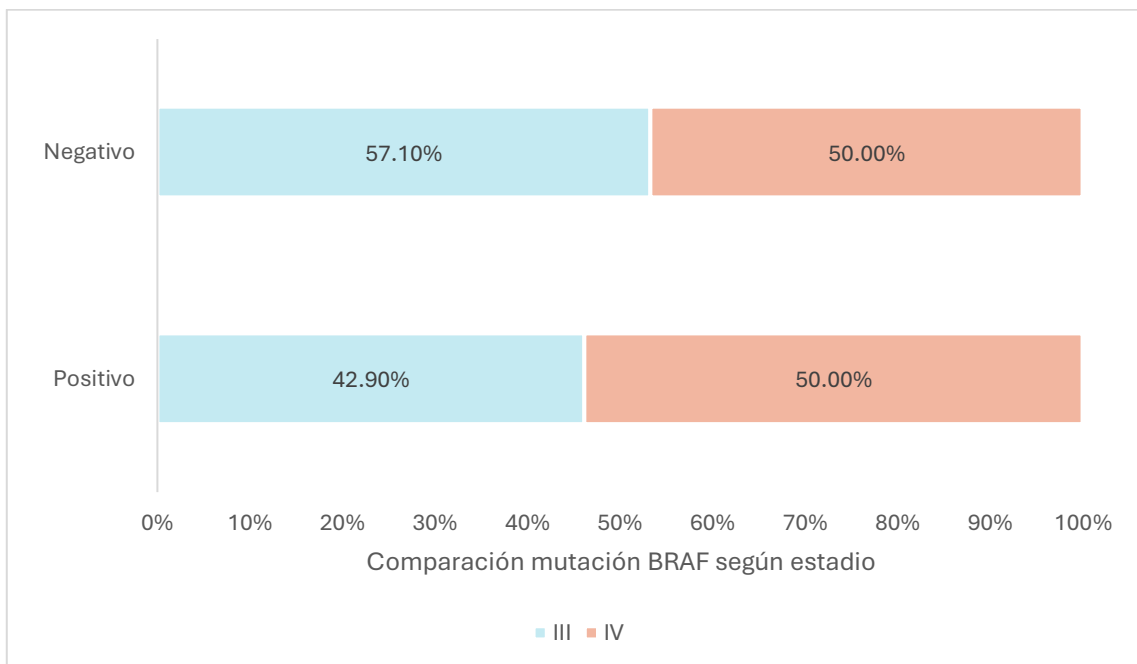


Figura 20. Comparación del estadio clínico según mutación BRAF.



La comparación de los valores medio del índice de Breslow evidenció está en el rango entre 1,2(DE:2,0) para cabeza y cuello y de 5,7(DE:6,9) para tronco, sin definirse en

otras localizaciones topográficas. La media evidenció diferencias significativas entre las localizaciones topográficas evaluadas (p:0,002).

Cuadro 13. Comparación de índice de Breslow medio según topografía.

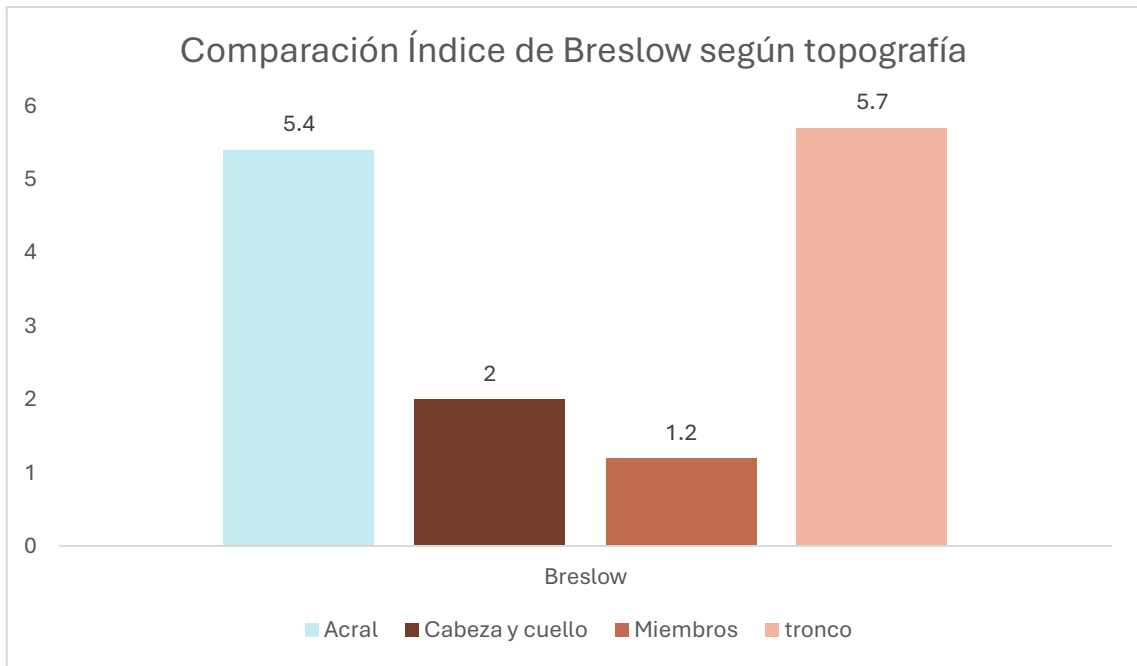
	Topografía					p-valor²
	Acral N = 18¹	Cabeza y cuello N = 25¹	Miembros N = 27¹	Otro N = 2¹	Tronco N = 28¹	
Índice de Breslow	5,4 (5,0)	2,0 (3,1)	1,2 (2,0)	NA (NA)	5,7 (6,9)	0,002
Sin definir	5	13	5	2	14	

¹Media (DE), NA:No aplica

²test de Kruskal-Wallis

Referente a la distribución de la topografía según la presencia de metástasis la mayor frecuencia de casos con metástasis ausente fue la de los miembros que alcanzó el 30,7%(27/88) seguida de la cabeza y cuello en el 28,4%(25/88). Para el grupo con metástasis las dos localizaciones más frecuentes fueron en tronco y acral, ambas en el 45,5%(5/11). La distribución de la topografía según la presencia de metástasis contó con diferencias significativas (p<0,001).

Figura 21. Comparación del índice de Breslow según topografía.



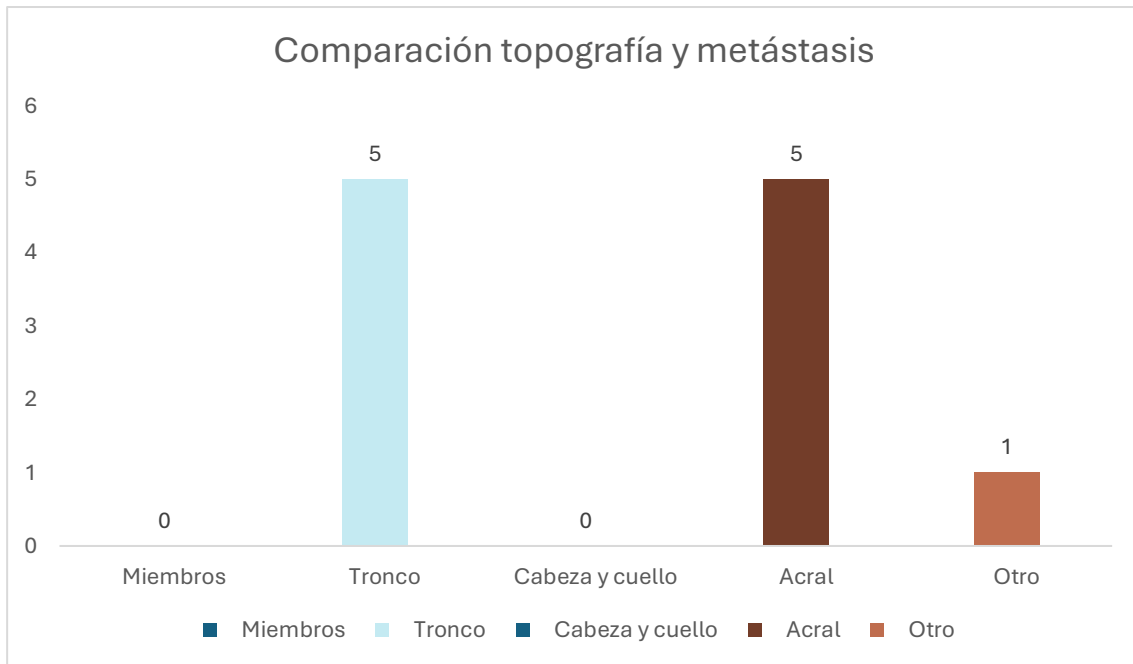
Cuadro 14. Comparación de topografía según presencia de metástasis.

	Metástasis		p-valor ²
	Ausente N = 88 ¹	Presente N = 11 ¹	
Topografía			<0,001
Miembros	27 (30,7%)	0 (0,0%)	
Tronco	22 (25,0%)	5 (45,5%)	
Cabeza y cuello	25 (28,4%)	0 (0,0%)	
Acral	13 (14,8%)	5 (45,5%)	
Otro	1 (1,1%)	1 (9,1%)	

¹n (%)

²test exacto de Fisher

Figura 22. Comparación de topografía según presencia de metástasis.



CAPÍTULO V DISCUSIÓN

5.1 Sexo

A nivel mundial, se observa una mayor carga de enfermedad por melanoma en hombres que en mujeres, además de una mayor mortalidad.

En este estudio, se obtuvo un predominio de sexo masculino (52% frente a 48% de sexo femenino), lo que coincide con lo observado en la literatura internacional.

Tomando en cuenta cada estadio clínico, en todos los casos, excepto el estadio III, hubo predominio del sexo masculino. En el estadio III, hubo mayor predominio de sexo femenino, con un 71%, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos.

Llama la atención que, al compararlo con centros de vigilancia de melanoma como el REGESMEL (registro de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología) y con centros hospitalarios de Colombia en conjunto con el Instituto Nacional de Cancerología, se han documentado nuevos casos en mujeres, reduciendo la diferencia entre las incidencias e incluso predominando el sexo femenino en algunas métricas para el melanoma. Esto genera la duda de si el género masculino sigue siendo un factor de riesgo para presentar esta patología (16,19,39).

5.2 Melanoma múltiples

La literatura sobre melanomas primarios múltiples muestra una presentación variable, con un rango de incidencia del 1 al 8% de los casos. En este estudio, se documentó un 2.06% de melanomas primarios múltiples. La edad media de los pacientes fue de 56 años, lo que se encuentra dentro del rango de 52 a 60 años reportado en estudios internacionales.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cada melanoma varía entre 0 y 12 años. En nuestro caso, los melanomas fueron diagnosticados dentro de los 0-6 meses tras el diagnóstico del primer melanoma, recalcando que se registró un caso con tres melanomas sincrónicos. El número promedio de melanomas primarios múltiples fue de 2.5, cifra que también se encuentra dentro de este promedio en nuestro estudio.

5.3 Edad

La incidencia de melanoma a nivel mundial es más frecuente en adultos mayores, especialmente en personas mayores de 50 años. En nuestro estudio, el rango de edad de

los pacientes fue de 18 a 97 años, con una media de 59,6 años. Se realizó un análisis según los estadios de melanoma, encontrándose una media de 60,3 años para los estadios in situ – I y II, 53,2 años para el estadio III y 62,9 años para el estadio IV.

Además, se analizó la distribución por rangos de edad: adulto joven (18-40 años), adulto medio (41-63 años) y adulto mayor (64-91 años). La mayoría de los casos se ubicaron en el grupo de adulto mayor, lo que concuerda con la prevalencia mundial de melanoma en estos grupos etarios. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad.

Cabe recalcar que en este estudio no se incluyeron pacientes menores de 18 años, ya que la población infantil en nuestro país en dermatología es en su mayor parte valorada por el Hospital Nacional de Niños, por lo cual se excluyeron estos pacientes.

5.4 Distribución de casos de acuerdo al Estadio inicial al diagnóstico

El estadio más frecuente al momento del diagnóstico fue el melanoma in situ, con un 35% de los casos, seguido del estadio IA con un 17% y el estadio IB con un 14%. Es relevante destacar que, en cuarto lugar, en frecuencia se encuentra el estadio IV con un 11%.

Si se agrupan los estadios de enfermedad local (in situ, IA y IB), estos corresponden a más de dos tercios de los casos, con un 74%. De estos, el estadio in situ predomina con un 35%, seguido del estadio I con un 31%. Esto es importante, ya que los estadios II, que representan un 8%, son los candidatos a terapia adyuvante.

En cuanto al estadio de enfermedad regional (III), corresponde a un 14%, y la enfermedad metastásica, al 11%.

Hubo un caso en el que no fue posible completar el estadiaje, lo que representa el 1% restante, cuyo estadio es desconocido.

Al eliminar los casos de estadiaje in situ para la comparación con otros centros de manejo de melanoma en España, se obtiene que el estadio más frecuente es el estadio I (IA y IB) con un 47.7%. Le siguen el estadio III (IIIA, IIIB, IIIC) con un 21.5%, el

estadio IV en tercer lugar con un 16.9%, y el estadio II (IIA, IIB, IIC) con un 12.3%. El 1.5% corresponde al caso en el que no se logró realizar el estadiaje.

En el estudio epidemiológico de España en el cual se recopilaron nuevos diagnósticos por estadios en el periodo 2012 al 2016, los porcentajes de estadios coinciden de manera similar para el estadio I con un 48.1% para el Hospital Clínic de Barcelona y un porcentaje promedio del grupo de hospitales de referencia en España de un 53.5%. En cuanto a los estadios de enfermedad avanzada, en comparación con los centros de referencia, encontramos un mayor porcentaje de casos. Para el estadio III, España reporta un 14.2%, mientras que en nuestro estudio se documentó un 21.5%. A nivel de estadio IV, en España se obtuvo un porcentaje del 9.9%, y un 15, 7 % en el Hospital Clínic de Barcelona mientras que en nuestro caso se documentó un 16.9%, lo que representa números similares con el hospital de referencia de Cataluña pero casi el doble de casos en esta comparación con España en general. Esto genera nuevas preguntas sobre la detección temprana en nuestro centro.

Ante estos datos se realizó una evaluación de los casos por año y estadio, documentándose una tendencia al aumento de los casos diagnosticados en estadios in situ entre 2020 y 2023. Por otro lado, se observó una disminución en los casos de estadio III y IV entre 2021 y 2023, registrándose incluso 0 casos de estadio IV en el año 2023.

De acuerdo con la problemática de la pandemia por COVID-19, y como se observó en los estudios internacionales, se documentó un aumento de casos entre 2020 y 2021 con diagnósticos de mayor severidad. En este estudio se determinó que se realizaron menos sesiones en la Clínica de Cáncer Cutáneo Complejo debido a las políticas de aislamiento por la pandemia, lo que debe considerarse como un sesgo en los datos. En todos los estadios, a excepción del estadio II, se documentó un mayor número de casos entre 2020 y 2021.

5.5 Distribución de casos según subtipo histopatológico

En nuestro estudio, al igual que en la literatura mundial, el melanoma de extensión superficial fue el tipo más común, con un 44% sin embargo en un porcentaje menor que en población anglosajona. 79% (40)

En segundo lugar se encuentra el melanoma lentigo maligno con un 22.2%, Este dato difiere con lo publicado internacionalmente. Ya que en población hispana, el MLM representa el cuarto subtipo en frecuencia con un 5-10%, mientras que en población blanca no hispana es el tercer melanoma más frecuente con un 8-12%.

En tercer lugar, el melanoma acral lentiginoso con un 20%. Se ha documentado, que en población hispana no blanca en Estados Unidos, el Melanoma acral representa un 19 % mientras que en México alrededor de un 27 % considerablemente más frecuente en este grupo que si se compara con poblaciones anglosajonas que ronda entre el 2 y 3% en nuestro caso (40-41). Esto refuerza el dato de que el Melanoma acral es más frecuente en población no anglosajona sin llegar a ser tampoco, el más frecuente

El melanoma nodular se encuentra en cuarto lugar con un 8%, lo cual contrasta con la literatura mundial, ya que este subtipo es reportado como el segundo en frecuencia.

Para el melanoma desmoplásico, contamos con un 2% de los casos, mientras que en otros estudios se ha reportado hasta un 4% del total de casos de melanoma.

Se documentó un 1% para los subtipos raros de melanoma, como el derivado del nevo azul, de mucosas, ocular y spitzoide. En la literatura, el melanoma mucoso corresponde al 1.3% de los casos de melanoma.

En comparación con estudios realizados en Colombia, en los cuales el MES solo representó un 2.8% de los casos, nuestra frecuencia de este subtipo histopatológico es considerablemente mayor. Sin embargo, la caracterización epidemiológica de los otros subtipos destaca algunas diferencias, como el MLA con un 16% y el MN con un bajo porcentaje de 5.9% (16).

Esto genera el cuestionamiento de si en las poblaciones latinoamericanas el MLA es el de mayor prevalencia y si el MN no tiene la misma frecuencia que la reportada en poblaciones anglosajonas.

5.6 Características histopatológicas de presentación

El grosor tumoral, dado por el índice de Breslow, es uno de los predictores de riesgo más importantes, tanto para la recurrencia como para la mortalidad por melanoma. En

general, la media del índice de Breslow es de 3,3 mm en los melanomas invasores, con una desviación estándar de 4.8. En 39 casos, el índice es desconocido debido a que corresponden a melanomas in situ.

Si agrupamos los casos según la clasificación T, observamos que la mayoría corresponde al grupo de melanoma in situ (hasta 0.7 mm), con un 56%. Este grupo sería el que únicamente requeriría tratamiento local y usualmente no requiere estudios de estadía, a menos que alguno presente un alto riesgo, en cuyo caso se consideraría la biopsia de ganglio centinela.

El segundo grupo en frecuencia corresponde a melanomas con un índice de Breslow entre 0.8 y 2 mm, con un 20%. Llama la atención que el tercer grupo, con mayor grosor tumoral (mayor a 4.1 mm), representa el 15% de los casos y corresponde al grupo de mayor riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad por melanoma.

El último grupo en frecuencia, con un índice de Breslow entre 2.1 y 4 mm, representa el 7%. Este patrón se correlaciona con los resultados de los estadios, ya que se utilizaron las mismas clasificaciones basadas en el TNM.

El 2% restante es desconocido, ya que corresponde a melanomas no cutáneos, como el melanoma de mucosas y el melanoma ocular, en los cuales no se mide este índice.

Con respecto al índice mitótico, lo más frecuente fue no presentar mitosis, en un 53% de los casos. El promedio de mitosis fue de 2.6 mitosis por milímetro cuadrado, con una desviación estándar de 6.8. Esto sugiere que la baja frecuencia de mitosis podría correlacionarse con la prevalencia de melanomas in situ en nuestra muestra, ya que estos no presentan conteo mitótico.

Los casos se agruparon en dos categorías: 1 a 5 mitosis y más de 5 mitosis, debido a que, según la literatura, la presencia de más de 5 mitosis se asocia con un riesgo de metástasis 12 veces mayor. Además, cualquier número de mitosis correlaciona con una menor supervivencia y mayor probabilidad de ganglio centinela positivo. En nuestra muestra, el 35% presentó entre 1 y 5 mitosis, mientras que el 35% restante presentó más de 5 mitosis.

De los pacientes con más de 5 mitosis, se documentaron 11 casos en total, de los cuales 8 tenían un estadiaje mayor al estadio IIIC. Aunque esta información no entra en las estadísticas del presente trabajo, se deja abierta para futuras revisiones y análisis sobre si esta relación es estadísticamente significativa. A pesar que las guías de NCCN no contempla el índice mitótico para efectos de estadiaje, se recomienda continuar incluyendo estos datos en los reportes histológicos para futuros estudios.

La ulceración es otro predictor de riesgo que se ha asociado con mayor agresividad tumoral, afectación ganglionar y tasas de supervivencia menores. De todos los casos documentados, el 80% no presentó ulceración, mientras que el 20% restante si la presentó.

5.7 Características clínicas de presentación: Topografía

Por área anatómica, la mayor frecuencia se dio en miembros, con un 29%, seguido de tronco con un 28%, y cabeza y cuello con un 25%. En cuarto lugar se documentó un 18% de melanomas acrales, y un 1% correspondió a mucosa anal y ocular.

En comparación con REGESMEL, la mayoría de los casos en este registro se documentaron en tronco, con un 47.2%. Llama la atención el bajo porcentaje en miembros, con un 10%, en comparación con nuestra población, en la que los miembros fueron el área más frecuente, con un 29%. Además, en el registro español, la localización en cabeza y cuello fue menor al 10%, mientras que en nuestra muestra se documentó un 25% de los casos en esta topografía (39).

A nivel comparativo con estudios de melanoma en centros de referencia de Colombia, la localización anatómica en estos casos fue mayor en cara con un 43.1%, seguida de localización acral con un 22.4%, y miembros con un 15.7%. Cabe recalcar que en este caso, la estadística de melanomas acrales es similar y ambas poblaciones son con población latinoamericana.

Al comparar la topografía con el estadio clínico al diagnóstico, se documentó que para todas las topografías, la mayor frecuencia se ubicó en estadios de enfermedad local (Mis, I y II). Siendo mayor la detección de estadio de enfermedad local en cabeza y cuello, con un 88%.

Las topografías con estadios IV fueron acral (27.8%) y tronco (18.5%), además de otra topografía que correspondía al caso de melanoma en mucosa.

Se observó una diferencia significativa según topografía, con un $p < 0.007$.

Se ha mencionado que los melanomas en miembros tienen un mejor pronóstico que los localizados en tronco y cabeza y cuello. En nuestro caso, no se documentó ningún caso de melanoma en miembros que fuera estadio IV.

5.8 Comparación entre topografía y ulceración

Los casos con mayor frecuencia de no ulceración fueron: miembros, tronco y cabeza y cuello. En cuanto a los casos con mayor frecuencia de ulceración, según la topografía, fue a nivel acral, tronco y miembros. Esta asociación sí demostró ser estadísticamente significativa entre las condiciones.

5.9 Ganglio Centinela

De los 100 casos de melanoma documentados en la muestra, 27 requirieron la realización de una biopsia de ganglio centinela, lo que corresponde al 27%. De estos, 8 casos presentaron ganglio centinela positivo, lo que representa un 29.6% de los casos a los que se les realizó la biopsia de ganglio centinela y que tuvieron uno o más ganglios centinela positivos.

Se realizó la comparación entre topografía y ganglio centinela positivo. Se documentó que la localización anatómica que más frecuentemente se asoció con ganglio centinela positivo fue en los miembros, con un 75% de casos. Por el contrario, los resultados negativos en la biopsia de ganglio centinela se encontraron en los miembros y en la cabeza y cuello.

No se observaron diferencias significativas en la distribución de casos de biopsia de ganglio centinela positivo y topografía.

Sin embargo, llama la atención que, según la literatura internacional, se menciona un mayor riesgo de positividad de la biopsia de ganglio centinela cuando el melanoma se localiza en cabeza y cuello, lo cual contrasta con lo documentado en esta muestra.

5.10 Estado de mutación BRAF

Para la mutación BRAF, se realizó la comparación con los estadios clínicos.

En el estadio III, se realizó el análisis a 14 pacientes, de los cuales el 42.9% presentó positividad para la mutación BRAF, mientras que el 57.1% resultó negativo.

Para el estadio IV, de los 11 pacientes, a uno no se le realizó el análisis. De los 10 pacientes a quienes se les realizó, el 50% presentó mutación BRAF y el 50% resultó negativo.

Estos resultados concuerdan con la literatura, que señala que aproximadamente del 37-60% de los melanomas en general presentan mutación en BRAF.

Para los estadios que no son III ni IV, de los 75 casos en total, solo se realizó el análisis a 14, ya que no está indicado en melanomas in situ ni en estadios tempranos. En nuestro caso, no se dividieron estos estadios. Lo que llama la atención es que hasta un 71.4% de los casos fueron positivos para la mutación BRAF, en comparación con un 28.6% que resultaron negativos. Sin embargo, es importante recalcar el sesgo que se presenta debido a que, dado que no estaba indicado en estos estadios, no se realizó el análisis a más de la mitad de los casos.

A pesar de estos hallazgos, los datos no mostraron diferencias significativas entre el estadio y la presencia de la mutación BRAF ($p = 0.4$).

5.11 Tratamiento

Con respecto a los tratamientos aplicados, el 86% de los pacientes se sometieron a cirugía de ampliación con márgenes de seguridad. Un 16% recibió inmunoterapia, específicamente con pembrolizumab, en contraste con la terapia dirigida, que se aplicó en un 5%. A pesar de que algunos pacientes presentaron mutación BRAF positiva, se les administró inmunoterapia debido a varias razones, entre ellas el trámite de solicitud y reporte de la mutación BRAF, lo que en ocasiones podría atrasar el inicio de la terapia sistémica e incluso resultar en la pérdida del tiempo adecuado para el inicio del tratamiento (fuera de las 6-8 semanas posteriores a la cirugía de ampliación).

Otro factor que favoreció la colocación de Pembrolizumab en esta muestra fue si el paciente requería terapia asociada con radioterapia, ya que el paciente podía continuar con el tratamiento de Pembrolizumab junto con la radioterapia, a diferencia de la terapia dirigida contra BRAF, que no puede administrarse en conjunto.

El 8% de los pacientes recibió manejo conservador, una decisión determinada entre el paciente y el equipo médico multidisciplinario, con dos factores clave: enfermedad avanzada y estado funcional del paciente.

Hubo un caso de lentigo maligno que se trató con imiquimod tópico, y el caso de melanoma ocular fue manejado con enucleación. El caso de melanoma en mucosa fue tratado inicialmente con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, y posteriormente se trasladó a inmunoterapia.

5.12 Comparación entre topografía, índice de Breslow y metástasis

Se realizó la comparación entre topografía e índice de Breslow, observándose que la media más alta se presentó en el tronco, con un valor de 5.7 y una DE de 6.9, seguido de la localización acral, con una media de 5.4 y DE de 5. Las medias más bajas del índice de Breslow se encontraron en miembros (1.2) y cabeza y cuello (2).

A pesar de que miembros y cabeza y cuello son de las topografías más frecuentes, fueron las que presentaron el menor índice de Breslow, lo que se impresiona una menor severidad de la enfermedad en estos casos. Por otro lado, se corroboró que el índice de Breslow más alto, observado en los melanomas acrales y en el tronco, se asocia con las topografías que presentaron estadios metastásicos.

Esta relación fue estadísticamente significativa, confirmando que, en nuestro caso, los melanomas en las localizaciones acrales y en el tronco, con un mayor índice de Breslow, fueron los de mayor severidad y corresponden a los casos en estadio IV.

Las metástasis fueron ausentes en los casos de miembros y cabeza y cuello. Las dos localizaciones que presentaron metástasis fueron tronco y acral, ambas con un 45.5% de casos cada una. Esta distribución mostró diferencias significativas.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- Se logró caracterizar a los pacientes con melanoma atendidos en la clínica de cáncer cutáneo complejo, documentando en su mayoría a hombres, aunque con una diferencia pequeña entre ambos sexos. La media de edad fue de 59,6 años.
- Un 2% de los casos correspondieron a melanomas primarios, porcentaje similar al reportado en la literatura internacional.
- Se establecieron las principales localizaciones anatómicas, siendo miembros y tronco las de mayor frecuencia de presentación. Aunque se registraron menos casos de melanomas acrales, se determinó que estos presentaron en nuestra población un mayor riesgo de enfermedad severa y metástasis, diferencia que fue estadísticamente significativa.
- Dentro de las características histopatológicas, los subtipos más frecuentemente diagnosticados fueron el melanoma de extensión superficial y el melanoma lentigo maligno. Esto contrasta con lo reportado en la literatura, donde el melanoma acral lentiginoso es el de mayor frecuencia en poblaciones latinoamericanas similares a la de este estudio; en cambio, en este trabajo, este subtipo ocupó el tercer lugar en frecuencia.
- El índice de Breslow, que permite estimar el riesgo de recurrencia y mortalidad por melanoma, mostró medias más altas en los pacientes con localización acral y en tronco. Asimismo, estas topografías fueron las que presentaron mayor número de casos con ulceración; ambos hallazgos resultaron estadísticamente significativos.
- Los estadios clínicos más frecuentes fueron los de enfermedad localizada (melanoma in situ, estadio clínico I y II). Las localizaciones que se asociaron con mayor frecuencia a estadio clínico IV (enfermedad metastásica) fueron la acral y la del tronco, observándose también una diferencia significativa.
- Al comparar con otros centros de referencia, se documentaron más casos en estadio IV, lo cual podría relacionarse con una falta de detección temprana en estos pacientes. Este aspecto queda pendiente de valoración en estudios futuros con el fin de mejorar el diagnóstico precoz.
- En cuanto a los tratamientos utilizados, se documentó que en la mayoría de los casos se realizó un abordaje quirúrgico con márgenes de seguridad. El segundo

tratamiento en frecuencia fue la inmunoterapia con pembrolizumab. También se registraron otras terapias, como radioterapia, disección ganglionar y quimioterapia sistémica, cuyo uso e indicaciones han cambiado en los últimos años debido a los avances en inmunoterapia y terapias dirigidas contra BRAF-MEK.

- Si bien no formaba parte de los objetivos de este estudio, de acuerdo con los avances terapéuticos recientes, se ha determinado que el pronóstico del melanoma, anteriormente considerado letal, ha cambiado, comportándose incluso en estadios avanzados como una enfermedad crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):485-502. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00821-8. Epub 2023 Jul 24. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):450. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01581-7. PMID: 37499671.
2. Sun Y, Shen Y, Liu Q, Zhang H, Jia L, Chai Y, Jiang H, Wu M, Li Y. Global trends in melanoma burden: A comprehensive analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990-2021. *J Am Acad Dermatol*. 2025 Jan;92(1):100-107. doi: 10.1016/j.jaad.2024.09.035. Epub 2024 Sep 27. PMID: 39343306.
3. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Apr;144(4):500-522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32057276.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016. PMID: 15617990.
5. Arnold M, de Vries E, Whiteman DC, Jemal A, Bray F, Parkin DM, Soerjomataram I. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. *Int J Cancer*. 2018 Sep 15;143(6):1305-1314. doi: 10.1002/ijc.31527. Epub 2018 May 7. PMID: 29659012.
6. Fernandez-Flores A. Modern Concepts in Melanocytic Tumors. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 May;114(5):402-412. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2023.01.001. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36649787.
7. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, Bhatia S, Bichakjian C, Boland G, Chandra S, Chmielowski B, DiMaio D, Dronca R, Fields RC, Fleming MD, Galan A, Guild S, Hyngstrom J, Karakousis G, Kendra K, Kiuru M, Lange JR, Lanning R, Logan T, Olson D, Olszanski AJ, Ott PA, Ross MI, Rothermel L, Salama AK, Sharma R, Skitzki J, Smith E, Tsai K, Wuthrick E, Xing Y, McMillian N, Espinosa S. NCCN Guidelines® Insights:

- Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Jul;22(5):290-298. doi: 10.6004/jnccn.2024.0036. PMID: 39019054
8. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29028110; PMCID: PMC5978683.
 9. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whiteman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):495-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160. PMID: 35353115; PMCID: PMC8968696.
 10. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.
 11. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong SJ, Ding S, McMasters KM, Coit DG, Eggermont AM, Gimotty PA, Johnson TM, Kirkwood JM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cochran AJ, Mihm MC Jr, Morton DL, Atkins MB, Flaherty KT, Sondak VK. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1075-81. doi: 10.1245/s10434-013-3464-x. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24531700; PMCID: PMC4121329.
 12. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB; MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PMID: 24521106; PMCID: PMC4058881.

13. Nagore E, Moreno-Ramírez D, Ortiz-Romero P, Martín-Sánchez E, Martínez-Fernández A, Puig S. Epidemiología del melanoma en España: estimación de los pacientes con melanoma con estadio III candidatos al tratamiento adyuvante. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Apr;113(4):354-362. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.11.003. Epub 2021 Nov 16. PMID: 35623725.
14. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. Lyon: World Health Organization; [cited 2025 Feb 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&zoom=2>
15. Bois MC, Morgado-Carrasco D, Barba PJ, Puig S. Factores de riesgo para melanoma en una población latinoamericana: estudio de casos y controles. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(11):928-965. doi:10.1016/j.ad.2020.05.010.
16. Uribe PA, Nova JA, Colmenares C, Palma LF, Gil-Quiñones SR. Características del melanoma cutáneo en dos instituciones de Bogotá, Colombia: Análisis 2012-2016. *Rev Colomb Cancerol.* 2021;25(4):188-195. doi:10.35509/01239015.692.
17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
18. Chen ML, de Vere Hunt IJ, John EM, Weinstock MA, Swetter SM, Linos E. Differences in Thickness-Specific Incidence and Factors Associated With Cutaneous Melanoma in the US From 2010 to 2018. *JAMA Oncol.* 2022 May 1;8(5):755-759. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0134. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2022 Oct 1;8(10):1518. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4054. PMID: 35323844; PMCID: PMC8949752.
19. Pozzobon FC, Acosta ÁE, Castillo JS. Cáncer de piel en Colombia: cifras del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2018;26(1):12–17. doi:10.29176/2590843X.25.
20. Lotz M, Budden T, Furney SJ, Virós A. Molecular subtype, biological sex and age shape melanoma tumour evolution. *Br J Dermatol.* 2021 Feb;184(2):328-337. doi: 10.1111/bjd.19128. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32282938; PMCID: PMC7613609.
21. Weltler P, Rappersberger K, Filzmoser P, Vujic I. The impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnoses. *JEADV Clin Pract.* 2022 Jun;1(2):122-125. doi: 10.1002/jvc2.15. Epub 2022 Mar 13. PMID: 37829553; PMCID: PMC9088572.

22. Gualdi G, Porreca A, Amoruso GF, Atzori L, Calzavara-Pinton P, De Tursi M, Buduo AD, Marino PD, Fabroncini G, Fantini F, Fargnoli MC, Giannotta G, Lacarruba F, Lotesoriere A, Merli M, Micali G, Paradisi A, Puviani M, Quaglino P, Rongioletti F, Rubatto M, Sbrano P, Scalvenzi M, Soglia S, Sollima L, Villani A, Nicola MD, Amerio P. The Effect of the COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Italy. *Clin Dermatol*. 2021 Sep-Oct;39(5):911-919. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.05.015. Epub 2021 May 27. PMID: 34785022; PMCID: PMC8156913.
23. Ibrahim LS, Venables ZC, McPhail S, Levell NJ. Missing melanomas in England during the COVID-19 pandemic: 2485 fewer melanoma diagnoses in 2020 than in 2019. *Br J Dermatol*. 2023 Aug 24;189(3):345-347. doi: 10.1093/bjd/ljad117. PMID: 37032445.
24. Xiong DD, Bordeaux J. The impact of the COVID-19 pandemic in 2020 on the diagnosis, treatment, and outcomes of invasive cutaneous melanoma: A retrospective national cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1167-1176. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.040. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37625699.
25. Gosman LM, Țăpoi DA, Costache M. Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 1;24(21):15881. doi: 10.3390/ijms242115881. PMID: 37958863; PMCID: PMC10650804.
26. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, Guild V, Grant-Kels JM, Halpern AC, Johnson TM, Sober AJ, Thompson JA, Wisco OJ, Wyatt S, Hu S, Lamina T. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):208-250. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30392755.
27. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Jun;156(3):300-321. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06958-3. Epub 2021 May 13. PMID: 33982546.
28. LeBoit PE. Spitz melanoma. *Clin Dermatol*. 2025 May-Jun;43(3):348-355. doi: 10.1016/j.clindermatol.2024.09.010. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39265841.

29. Gronbeck C, Kerr PE. Nodular melanoma. *Clin Dermatol*. 2025 Jan-Feb;43(1):64-70. doi: 10.1016/j.clindermatol.2025.01.015. Epub 2025 Feb 1. PMID: 39900310.
30. Dessinioti C, Dimou N, Geller AC, Stergiopoulou A, Lo S, Keim U, Gershenwald JE, Haydu LE, Ribero S, Quaglino P, Puig S, Malvey J, Kandolf-Sekulovic L, Radevic T, Kaufmann R, Meister L, Nagore E, Traves V, Champsas GG, Plaka M, Dreno B, Varey E, Ramirez DM, Dummer R, Mangana J, Hauschild A, Egberts F, Peris K, Del Regno L, Forsea AM, Zurac SA, Vieira R, Brinca A, Zalaudek I, Deinlein T, Linos E, Evangelou E, Thompson JF, Scolyer RA, Garbe C, Stratigos AJ. Distinct Clinicopathological and Prognostic Features of Thin Nodular Primary Melanomas: An International Study from 17 Centers. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Dec 1;111(12):1314-1322. doi: 10.1093/jnci/djz034. PMID: 30863861; PMCID: PMC6910161.
31. Lo SN, Ma J, Scolyer RA, Haydu LE, Stretch JR, Saw RPM, Nieweg OE, Shannon KF, Spillane AJ, Ch'ng S, Mann GJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Varey AHR. Improved Risk Prediction Calculator for Sentinel Node Positivity in Patients With Melanoma: The Melanoma Institute Australia Nomogram. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;38(24):2719-2727. doi: 10.1200/JCO.19.02362. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530761; PMCID: PMC7430218.
32. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, Parkin DM, Soerjomataram I, Bray F. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025 Apr 1;156(7):1336-1346. doi: 10.1002/ijc.35278. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39688499.
33. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC, Jansma EP, Hoekzema R, van Montfrans C. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr;31(4):616-624. doi: 10.1111/jdv.14085. Epub 2017 Jan 23. PMID: 27987308.
34. Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, Saw RPM, Versluis JM, Krijgsman O, Dimitriadis P, Sikorska K, van de Wiel BA, Eriksson H, Gonzalez M, Torres Acosta A, Grijpink-Ongering LG, Shannon K, Haanen JBAG, Stretch J, Ch'ng S, Nieweg OE, Mallo HA, Adriaansz S, Kerkhoven RM, Cornelissen S, Broeks A,

- Klop WMC, Zuur CL, van Houdt WJ, Peeper DS, Spillane AJ, van Akkooi ACJ, Scolyer RA, Schumacher TNM, Menzies AM, Long GV, Blank CU. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med.* 2021 Feb;27(2):256-263. doi: 10.1038/s41591-020-01211-7. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33558721.
35. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Algazi AP, Hamid O, Lao CD, Moschos SJ, Atkins MB, Lewis K, Postow MA, Thomas RP, Glaspy J, Jang S, Khushalani NI, Pavlick AC, Ernstoff MS, Reardon DA, Kudchadkar R, Tarhini A, Chung C, Ritchings C, Durani P, Askelson M, Puzanov I, Margolin KA. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1692-1704. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00545-3. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774225; PMCID: PMC9328029.
36. Menzies S, Barry R, Ormond P. Multiple primary melanoma: a single centre retrospective review. *Melanoma Res.* 2017 Dec;27(6):638-640. doi: 10.1097/CMR.0000000000000395. PMID: 29076952.
37. Smith J, Cust AE, Lo SN. Risk factors for subsequent primary melanoma in patients with previous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2024 Jan 23;190(2):174-183. doi: 10.1093/bjd/ljad275. PMID: 37562043.
38. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Melanoma primario múltiple [Multiple primary melanoma]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Jun;100(5):414-9. Spanish. PMID: 19558919.
39. Tejera-Vaquerizo A, Boada A, Puig S, Nagore E, Fernández-de-Misa R, Ferrándiz L, Conde-Taboada A, Castro E, Richarz NA, Paradelo S, Llambrich Á, Salgüero I, Diago A, Samaniego E, Flórez Á, Segura S, Maldonado-Seral C, Coronel-Pérez IM, Tomás-Velázquez A, Rodríguez-Jiménez P, Mayor A, García-Doval I, Grau-Pérez M; REGESMEL group. [Translated article] Melanoma Registry of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (REGESMEL): Description and Data in its First Year of Operation. *Actas Dermosifiliogr.* 2024 Jul-Aug;115(7):T663-T669. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2024.05.013. Epub 2024 May 29. PMID: 38821354.

40. Wang Y, Zhao Y, Ma S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2016 Aug 30;16(1):691. doi: 10.1186/s12885-016-2747-6. PMID: 27576582; PMCID: PMC5004333.
41. Garnett E, Townsend J, Steele B, Watson M. Characteristics, rates, and trends of melanoma incidence among Hispanics in the USA. *Cancer Causes Control*. 2016 May;27(5):647-59. doi: 10.1007/s10552-016-0738-1. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27021339; PMCID: PMC4910394.