

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO  
COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



**MONOGRAFÍA MEDICA:  
MELANOMA EN ADULTOS JÓVENES**

**ESTUDIANTE:**  
**Ligia Graciela Hernández Aragón**  
**CARNÉ:201542443**  
**NO. DE TELEFONO: 57333226**  
**CORREO**  
**Ligia.gmas@gmail.com**

**ASESOR:**  
**Dr. Augusto Misael Monzón Fuentes**  
**Dermatólogo.**  
**Col. 19,725**  
**REVISOR:**  
**Dr. Miguel Ángel Velásquez.**  
**Master en diabetes y síndrome metabólico.**  
**Col. 16,517**  
**COORDINADOR DE COTRAG**  
**PhD. Dr. Juan José Aguilar**  
**Experto en investigación y Educación.**  
**Col. 2343**

**“ID, Y ENSEÑAD A TODOS”**

**SAN MARCOS, SEPTIEMBRE DE 2024**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS  
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

<b>DIRECTOR:</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro.
<b>SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:</b>	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
<b>REPRESENTANTE DOCENTES:</b>	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA CENTRO  
UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN  
ACADÉMICA**

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco  
Sánchez.

COORDINADOR ACADÉMICO

Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios  
Moral.

COORDINADOR CARRERA DE TÉCNICO EN  
PRODUCCIÓN AGRÍCOLA E INGENIERO  
AGRÓNOMO CON ORIENTACIÓN EN  
AGRICULTURA SOSTENIBLE

Lic. Antonio Ethiel Ochoa López.

COORDINADOR CARRERA DE PEDAGOGÍA Y  
CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN

Licda. Aminta Esmeralda Guillén  
Ruíz.

COORDINADORA CARRERA DE TRABAJO  
SOCIAL, TÉCNICO Y LICENCIATURA

Ing. Víctor Manuel Fuentes  
López.

COORDINADOR CARRERA DE  
ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS, TÉCNICO Y  
LICENCIATURA

Lic. Mauro Estuardo Rodríguez  
Hernández.

COORDINADORA CARRERA DE ABOGADO Y  
NOTARIO Y LICENCIATURA EN CIENCIAS  
JURÍDICAS Y SOCIALES

Dr. Byron Geovany García  
Orozco.

COORDINADOR CARRERA DE MÉDICO Y  
CIRUJANO

Lic. Nelson de Jesús Bautista  
López.

COORDINADOR PEDAGOGÍA EXTENSIÓN  
SAN MARCOS

Licda. Julia Maritza Gándara  
González.

COORDINADORA EXTENSIÓN MALACATÁN

Licda. Mirna Lisbet de León  
Rodríguez.

COORDINADORA EXTENSIÓN TEJUTLA

Lic. Marvin Evelio Navarro  
Bautista.

COORDINADOR EXTENSIÓN TACANÁ

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco  
Sánchez.

COORDINADOR INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN

Lic. Mario René Requena.

COORDINADOR DE ÁREA DE EXTENSIÓN

Ing. Oscar Ernesto Chávez  
Ángel.

COORDINADOR CARRERA DE INGENIERÍA  
CIVIL

Lic. Carlos Edelmar Velázquez  
González.

COORDINADOR CARRERA DE CONTADURÍA  
PÚBLICA Y AUDITORIA

Ing. Miguel Amílcar López López.

COORDINADOR EXTENSIÓN IXCHIGUAN

Lic. Danilo Alberto Fuentes  
Bravo.

COORDINADOR CARRERA DE PROFESORADO  
BILINGÜE

Lic. Yovani Alberto Cux Chan.

COORDINADOR CARRERAS SOCIOLOGÍA,  
CIENCIAS POLÍTICAS Y RELACIONES  
INTERNACIONALES

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINADOR DE LA  
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García.

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
BÁSICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco González.

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado.

**COORDINACIÓN DE  
INVESTIGACIÓN**

PhD.Dr. Juan José Aguilar Sánchez.

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
CLÍNICAS**

Dra. Gloria Fuentes Orozco.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS**  
**CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

<b>PRESIDENTE</b>	PhD.Dr. Ing. Juan José Aguilar Sánchez.
<b>SECRETARIA</b>	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
<b>SECRETARIO</b>	Ing. Genner Alexander Orozco González. Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz. Dra. María Elena Solórzano. Dra. María Rebeca Bautista Orozco. Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez. Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor. Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez. Ing. Agr. Roy Walter Villacinda. Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco. Dra. Gloria Fuentes Orozco. Dra. Jenny Vannesa Orozco Míncez. Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez. Dr. José Manuel Consuegra López. Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez. Dr. Allan Cristian Cifuentes López. Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

<b>DIRECTOR</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro.
<b>COORDINADOR ACADÉMICO</b>	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.
<b>COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO</b>	Dr. Byron Geovany García Orozco.
<b>ASESOR</b>	Dr. Augusto Misael Monzón Fuentes.
<b>REVISOR</b>	Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco.



San Marcos, 8 de julio 2,024.

**PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.**

**Coordinador, e integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación  
Carrera Médico y cirujano.  
Centro Universitario de San Marcos.**

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que en calidad de asesor de la presente monografía denominada **Melanoma en adultos jóvenes** donde he revisado en forma minuciosa y detallada, de acuerdo a los reglamentos propuestos por la comisión COTRAG, de la carrera de Medicina, del estudiante: **Ligia Graciela Hernández Aragón** Carnet: **201542443** lo que no tengo ningún inconveniente en su aprobación, siendo a mi criterio emitir **DICTAMEN FAVORABLE** a efecto que el presente trabajo continúe el trámite correspondiente para su aprobación final.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dr. Augusto M. Monzón Fuentes  
MSc. en Dermatología  
Colegiado No. 19,725

**Dr. Augusto Misael Monzón Fuentes.  
Col. 19,725  
Dermatólogo.  
San Marcos.**





San Marcos, 9 de agosto 2,024.

**PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.**  
**Coordinador, e integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación**  
**Carrera Médico y cirujano.**  
**Centro Universitario de San Marcos.**

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que en calidad de revisor de la presente monografía denominada **Melanoma en adultos jóvenes** donde he revisado en forma minuciosa y detallada, de acuerdo a los reglamentos propuestos por la comisión COTRAG, de la carrera de Medicina, del estudiante **Ligia Graciela Hernández Aragón** Carnet: **201542443** lo que no tengo ningún inconveniente en su aprobación, siendo a mi criterio emitir **DICTAMEN FAVORABLE** a efecto que el presente trabajo continúe el trámite correspondiente para su aprobación final.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

  
**Dr. Miguel Angel Velásquez Orozco.**  
**Colegiado No 16,517.**  
**Médico y cirujano general.**  
**San Marcos.**

*Dr. Miguel Angel Velásquez Orozco*  
**MEDICO Y CIRUJANO**  
**COLEGIADO No. 16,517**



LA INFRASCRITA SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0087-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

### ACTA No. 087-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las quince horas, del día lunes dos de septiembre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el Restaurante One's de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Licda. María Elisa Escobar Maldonado, SECRETARIA, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Rebeca Bautista Orozco, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez y Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco; la estudiante **LIGIA GRACIELA HERNÁNDEZ ARAGÓN**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta y dos mil, cuatrocientos cuarenta y tres (**201542443**), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dr. Augusto Misael Monzón Fuentes que actúa como ASESOR y Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, que actúa como REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la SUSTENTANTE **LIGIA GRACIELA HERNÁNDEZ ARAGÓN**, previo autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: "**MELANOMA EN ADULTOS JÓVENES**". SEGUNDO: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: La SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: "**MELANOMA EN ADULTOS JÓVENES**"; presenta la hoja de vida de su asesor y revisor. Explica las razones de cómo elaboró el título de la investigación, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, objetivos y luego hizo una presentación de los resultados obtenidos en los siete capítulos de la monografía médica, conclusiones y por último, se presentó referencias bibliográficas y anexos. CUARTO: Luego de escuchar a la SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE; Dra. María Rebeca Bautista Orozco, felicita a la SUSTENTANTE por el tema investigado, pero considera que deben de mejorarse las conclusiones; Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez considera que la monografía no tiene todos los elementos que debe contener según el proceso de investigación, ya que no tienen un capítulo de análisis que permita entender la revisión bibliográfica y hace varias correcciones; Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco felicita a la SUSTENTANTE y le sugiere algunas recomendaciones para mejorar el informe final. El ASESOR felicita y motiva a la SUSTENTANTE porque considera que el tema de investigación es muy importante, ya que en los últimos años ha sido una patología bastante frecuente; el REVISOR felicita a la SUSTENTANTE y exponen que tomarán en cuenta las sugerencias de la terna y habla de la importancia del tema en el área de estudio. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna y COTRAG, entre otros. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 de la SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Seminario 2 de la SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y anotar algunos cambios que se colocaron en



los informes que tenía cada miembro de la terna, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas en los ejemplares correspondientes. SEXTO: Se informa a la SUSTENTANTE, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de SETENTA Y TRES PUNTOS (73) por lo tanto, se da por APROBADO el SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la impresión de su informe final deberá hacer los cambios en el Informe Final del Trabajo de Graduación las cuales deben ser discutidas, revisadas, presentadas y autorizadas por el ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG, para que se pueda entregar a la SUSTENTANTE la certificación del acta de graduación. El ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SÉPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica a la estudiante que fue APROBADO EL SEMINARIO 2 de **LIGIA GRACIELA HERNÁNDEZ ARAGÓN**, titulado "**MELANOMA EN ADULTOS JÓVENES**". Por lo cual, se le AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Ligia Graciela Hernández, Dr. Augusto Misael Monzón, Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, Dra. María Rebeca Bautista Orozco, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez, Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco, Ing. Juan José Aguilar Sánchez y Licda. María Elisa Escobar Maldonado.

**A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS DOCE DÍAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.**

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

**Licda. María Elisa Escobar Maldonado**  
**Secretaría Comisión de Trabajos de Graduación**



CC. archivo

## DEDICATORIA

A DIOS: Gracias por ser mi Padre Celestial, siempre bueno y amoroso, mi protector y proveedor. Tu guía y fortaleza me han sostenido en cada paso de esta amada carrera. Tu sabiduría ha sido constante a largo de mis días, te pido que continúes siendo el centro de mi vida, de mi familia y de mi profesión hoy y siempre. Mi gratitud por tu presencia y dirección es infinita y confío en que tu luz seguirá guiándome en el futuro.

A MI FAMILIA: Por ser mis ángeles de luz en los momentos de prueba, mi gratitud hacia ustedes es infinita. Su amor incondicional y apoyo constante han sido mi fuente de inspiración. Gracias por estar siempre a mi lado, brindándome el ánimo y la fuerza necesarios para superar cada desafío.

A MIS HERMANOS: Por ser mi constante apoyo, su respaldo, cariño y sabios consejos han sido mi fortaleza en los momentos más difíciles. Este logro no solo es un triunfo personal, sino también un triunfo compartido con ustedes. Gracias por estar siempre a mi lado, celebrando cada paso y brindándome su amor incondicional.

A MIS AMIGOS: Quienes han estado a mi lado durante toda esta carrera, ofreciendo su apoyo incondicional y paciencia. Su compañía ha sido mi fortaleza en los momentos de desvelos y en las victorias alcanzadas. Esta tesis es también un reflejo de su dedicación y aliento constantes

A MI ASESOR Y REVISOR: Por su invaluable sabiduría, en cada corrección y sugerencia, que ha potenciado mis conocimientos académicos y ha sido fundamental en la elaboración de este trabajo de graduación.

A MI CASA DE ESTUDIOS: A la Universidad San Carlos de Guatemala, la Facultad de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos y a cada catedrático: mi más sincero agradecimiento por su apoyo y sabiduría. Cada lección ha moldeado mi carrera y fortalecido mi compromiso con la excelencia. Gracias por inspirar en mí un futuro lleno de posibilidades.

## ÍNDICE GENERAL

Contenido	No. de pagina
1. TÍTULO .....	1
2. RESUMEN .....	2
3. INTRODUCCIÓN .....	4
4. NOMBRE DEL PROBLEMA .....	5
5. ÁRBOL DE PROBLEMAS .....	6
6. OBJETIVOS .....	7
6.1 GENERAL .....	7
6.2 ESPECÍFICOS .....	7
7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA .....	8
7.1. CAPÍTULO I. LA PIEL.....	8
7.1.1. Epidermis.....	9
7.1.2. Dermis.....	14
7.1.3. Hipodermis.....	16
7.1.4. Vascularización y linfáticos.....	17
7.1.5. Inervación .....	17
7.1.6. Funciones .....	18
7.1.7. Anexos de la piel .....	19
7.1.8. Tipos de lesiones en piel.....	23
7.2. CAPITULO II MELANOMA.....	27
7.2.1. Definición.....	27
7.2.2. Historia del melanoma .....	27
7.2.3. Patogenia .....	28
7.2.4. Factores de riesgo .....	28
7.2.5. Clasificación clínico patológica .....	34
7.2.6. Modelo de progresión .....	36
7.2.7. Clasificación genómica del melanoma.....	40
7.2.8. Diagnóstico .....	43
7.2.9. Prevención.....	53
7.3. CAPITULO III OTRAS VARIEDADES DEL MELANOMA .....	58
7.4. CAPITULO IV EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA .....	61
7.4.1. Incidencia .....	61

7.4.2. Mortalidad.....	62
7.4.4. Situación epidemiológica de melanoma.....	63
7.4.5. Melanoma en la tercera edad en comparación en el adulto joven .....	64
7.5. CAPITULO V ESTADIFICACIÓN DEL MELANOMA .....	65
7.5.1. Estadios del melanoma.....	65
7.5.2. Niveles de invasión.....	65
7.5.3. Sistema TNM: Tumor, Ganglio, Metástasis.....	66
7.6. CAPITULO VI TRATAMIENTO ACTUALIZADO DEL MELANOMA .....	70
7.6.1. Tratamiento por etapas.....	81
7.6.1.1. Manejo de la metástasis cerebral.....	83
7.7. CAPITULO VII ANALISIS.....	85
8. CONCLUSIONES.....	96
9. RECOMENDACIONES .....	97
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	98
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	99
12. ANEXOS.....	105

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Contenido</b>	<b>No. de Página</b>
Tabla 1: Tipos de lesiones de la piel. ....	23
Tabla 2: Fototipos de piel.....	31
Tabla 3: Listado de verificación de 7 puntos de Glasgow. ....	45
Tabla 4: Estructuras específicas de melanoma en dermatoscopia. ....	46
Tabla 5: Aplicaciones móviles dirigidas a pacientes para el seguimiento de nevos. ....	48
Tabla 6: Aplicaciones móviles dirigidas a los médicos para la evaluación de nevos. ....	49
Tabla 7: Marcadores genéticos para complementar diagnóstico y manejo del melanoma. .....	53
Tabla 8: Clasificación de Clark. ....	65
Tabla 9: Definición de la categoría T por la American Joint Committe on Cancer (AJCC). .....	66
Tabla 10: Definición de la categoría N por la American Joint Committe on Cancer (AJCC). ....	67
Tabla 11: Definición de la categoría M por la American Joint Committe on Cancer (AJCC). ....	68
Tabla 12: Definición por etapas por la American Joint Committe on Cancer (AJCC). ...	70
Tabla 13: Cronograma de actividades de la monografía médica. ....	98
Tabla 14: Casos de cáncer reportados por grupos de edad en INCAN Guatemala. ...	105

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Contenido</b>	<b>No. de Página</b>
Figura 1: Árbol de problemas de la monografía médica. ....	6
Figura 2: Anatomía de la piel. ....	8
Figura 3: Capas de la epidermis.....	10
Figura 4: Partes del melanocito.....	12
Figura 5: Síntesis de melanina. ....	13
Figura 6: Histología de la dermis. ....	15
Figura 7: Estructura de las Uñas. ....	23
Figura 8: Modelo de progresión del melanoma. ....	37
Figura 9: Vías moleculares del melanoma.....	43
Figura 10: Regla del ABCDE para identificar las señales de advertencia del melanoma. .....	44
Figura 11: Incidencia de mutaciones en adulto joven y adulto mayor. ....	64
Figura 12: Tratamiento de primera línea del melanoma. ....	83
Figura 13: Sitios de presentación de melanoma. ....	105



## **1. TÍTULO**

Melanoma en adultos jóvenes

## 2. RESUMEN

El melanoma es el tercer cáncer más común en adultos jóvenes, caracterizado por ser altamente agresivo y mortal. Este tipo de cáncer de piel deriva de los melanocitos, que son las células encargadas de la producción de melanina en la piel y el pelo. El objetivo principal de la monografía es identificar los factores de riesgo que desencadenan al desarrollo del melanoma en adultos jóvenes, incluyendo aspectos genéticos, demográficos y las mejores estrategias diagnósticas enfatizando en la importancia de la histopatología y las técnicas moleculares, como también en el tratamiento actualizado del melanoma.

Se planteo una metodología con enfoque en un estudio tipo documental compilativo, para la recolección de datos, se estudiaron 54 bibliografías seleccionadas, incluyendo fuentes digitales y físicas para recopilar, sintetizar y analizar datos relevantes, como citas bibliográficas, libros de texto y artículos médicos provenientes de fuentes confiables en diferentes motores de búsqueda como Medigraphic, Elsevier, Scielo, Pubmed, Uptodate, biblioteca de la Universidad San Carlos de Guatemala, entre otros.

Se concluye que la mutación del gen BRAF es el principal factor molecular asociado al melanoma en adultos jóvenes. Además, se observó que las mujeres caucásicas, sin seguro médico y de bajo nivel socioeconómico son las más afectadas. La histopatología sigue siendo la base del diagnóstico, apoyada por la inmunohistoquímica. Los factores genéticos y la exposición a la radiación ultravioleta son los principales riesgos para desarrollar melanoma en adultos jóvenes. El tratamiento temprano con cirugía y terapia dirigida, combinado con los inhibidores de puntos de control en estadios avanzados, mejora significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Melanoma, cáncer, adulto joven, factores de riesgo, genética.

## SUMMARY

Melanoma is the third most common cancer in young adults, characterized by being highly aggressive and deadly. This type of skin cancer is derived from melanocytes, which are the cells responsible for the production of melanin in the skin and hair. The main objective of the monograph is to identify the risk factors that trigger the development of melanoma in young adults, including genetic aspects, demographics and the best diagnostic strategies emphasizing the importance of histopathology and molecular techniques, as well as the updated treatment of melanoma.

A methodology was proposed with a focus on a compilation documentary study, for data collection, 54 selected bibliographies were studied, including digital and physical sources to collect, synthesize and analyze relevant data, such as bibliographic citations, textbooks and medical articles from reliable sources in different search engines such as Medigraphic, Elsevier, Scielo, Pubmed, Uptodate, library of the San Carlos University of Guatemala, among others.

It is concluded that the BRAF gene mutation is the main molecular factor associated with melanoma in young adults. In addition, it was observed that Caucasian women, without health insurance and with a low socioeconomic level are the most affected. Histopathology continues to be the basis of diagnosis, supported by immunohistochemistry. Genetic factors and exposure to ultraviolet radiation are the main risks for developing melanoma in young adults. Early treatment with surgery and targeted therapy, combined with advanced-stage control point inhibitors, significantly improves patients' survival and quality of life.

**Keywords:** Melanoma, cancer, young adult, risk factors, genetics.

### 3. INTRODUCCIÓN

La presente investigación da a conocer acerca del melanoma en adultos jóvenes, que se define como una neoplasia maligna que se produce en los melanocitos encargados de la producción de melanina. A diferencia de otros cánceres cutáneos, el melanoma tiene la capacidad de hacer metástasis, lo que contribuye a su alta letalidad. En la última década, la incidencia del melanoma ha aumentado, especialmente en personas de entre 20 y 39 años, esta tendencia subraya la necesidad urgente de investigar los factores que contribuyen a su creciente prevalencia en este grupo de edad.

Investigar el crecimiento del melanoma en estos pacientes jóvenes, es crucial debido a las implicaciones para la salud pública. Comprender los factores que contribuyen a este aumento puede ayudar a mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento, optimizando así los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes jóvenes afectados por esta enfermedad. El objetivo principal es analizar los factores de riesgo asociados con el aumento del melanoma en adultos jóvenes. Como también evaluar el impacto de la exposición a radiación solar y artificial, factores genéticos y ambientales en el desarrollo del melanoma, examinar las tendencias actuales en la caracterización genética y el mapeo molecular del melanoma e investigar las diferencias entre pacientes jóvenes y adultos mayores con melanoma.

La investigación adoptará un enfoque documental recopilativo, se analizarán diversas fuentes digitales y físicas, incluyendo artículos médicos, libros de texto y estudios recientes provenientes de bases de datos confiables como Medigraphie, Elsevier, Scielo PubMed, Google académico, Uptodate. Se recopilarán y analizarán datos relevantes para proporcionar una comprensión integral del aumento del melanoma en adultos jóvenes, abarcando aspectos genéticos, moleculares, y epidemiológicos.

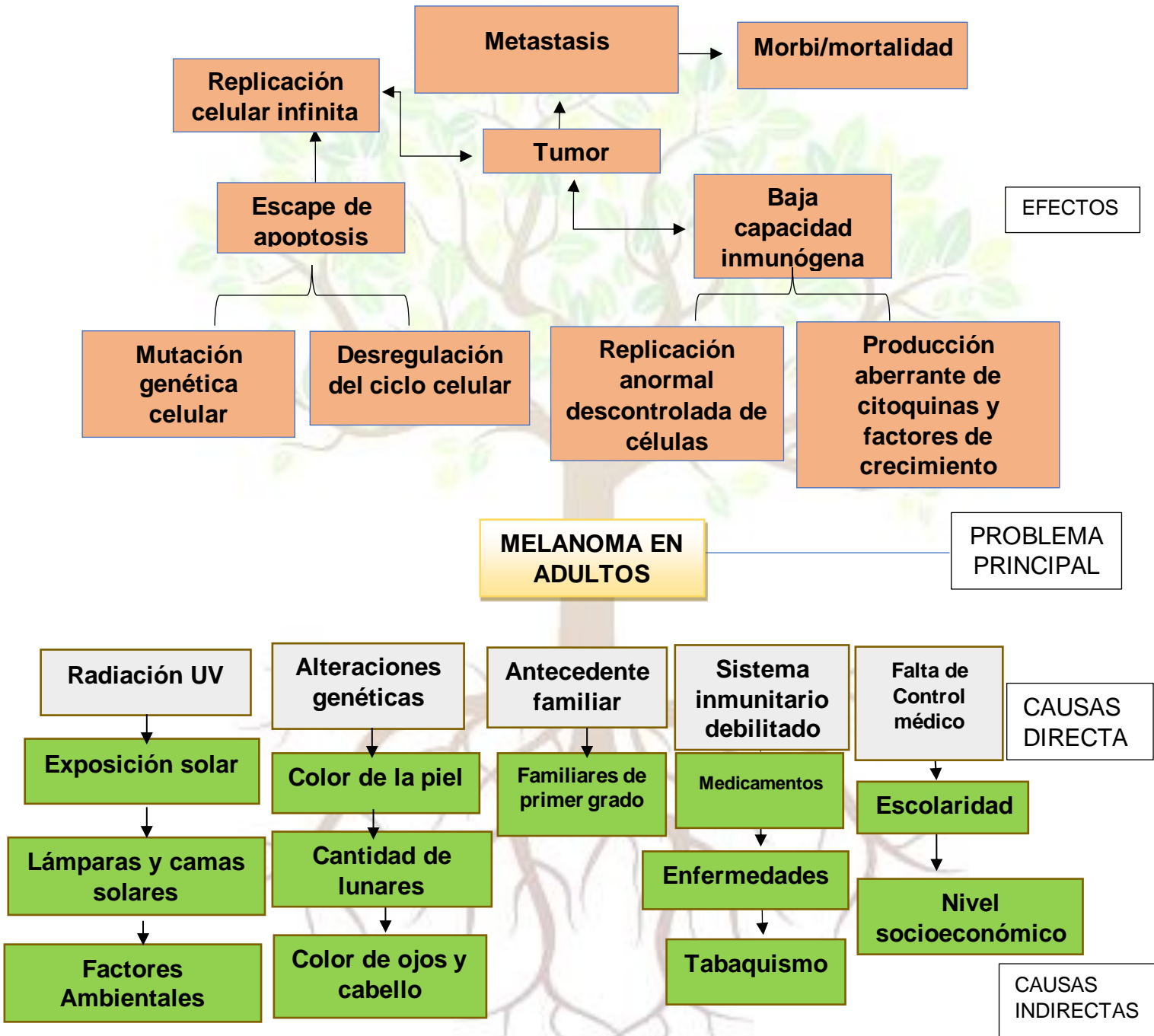
Para introducirnos en esta investigación y poder comprender el desarrollo del melanoma se abordan diferentes temas de importancia como la anatomía de la piel, el mecanismo en el cual el melanoma puede proliferar en los pacientes adultos jóvenes, con ciertas características que son susceptibles a desencadenarlo, las nuevas medidas de diagnóstico, en esta era de la tecnología y el abordaje del tratamiento más actualizado según el estadio en el que se hallan diagnosticado.

#### **4. NOMBRE DEL PROBLEMA**

Melanoma en adultos jóvenes

## 5. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura 1: Árbol de problemas de la monografía médica.



Fuente: Elaboración propia, 2023.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 GENERAL**

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de melanoma en adultos jóvenes.

### **6.2 ESPECÍFICOS**

1. Conocer el gen principal que predispone el desarrollo del melanoma en adultos jóvenes.
2. Describir las características demográficas de los pacientes adultos jóvenes con melanoma.
3. Identificar el mejor abordaje diagnóstico en pacientes adultos jóvenes con melanoma.
4. Detallar el tratamiento más frecuente de melanoma según su estadificación.

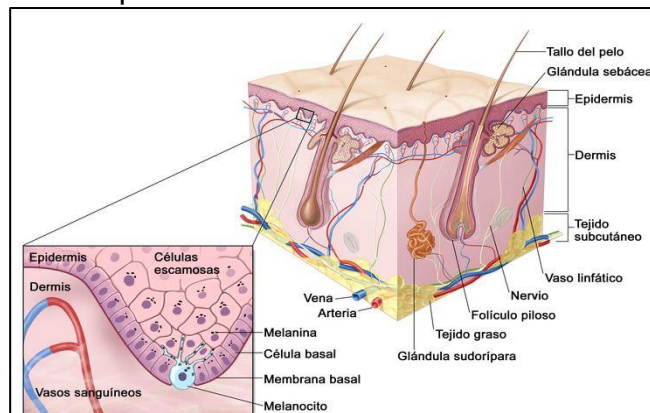
## 7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA

### 7.1. CAPÍTULO I. LA PIEL

La piel es el órgano más extenso y grande del cuerpo humano, en los orificios naturales se convierte en mucosa, cubre una superficie de hasta 2 m<sup>2</sup> y un peso de 4-5 kg equivalente al 6% del peso corporal total. Es el órgano que tiene una conexión directa con el medio ambiente. El grosor de la piel difiere dependiendo de su ubicación, las partes más gruesas se encuentran a nivel de las plantas de los pies y las palmas de las manos, y las más delgadas en las zonas de los párpados y en superficies de extensión y flexión. La piel es un sistema complejo y está constituida por tres capas:

- La epidermis: un tejido epitelial procedente del ectodermo de superficie embrionario.
- La dermis: ubicada debajo de la epidermis, es una capa profunda formada por tejido conjuntivo denso e irregularmente dispuesto, procedente de la mesénquima.
- La hipodermis: que es la capa más profunda de la piel, posee las células grasas, o también conocido como tejido adiposo, quien tiene como funcionalidad aislar el cuerpo ayudándolo a la preservación del calor<sup>1</sup>.

Figura 2: Anatomía de la piel.



Fuente: NIH, U.S.A. 2024.



El vínculo entre el ectodermo (epidermis) y la mesénquima (dermis) integran una variedad de mecanismos inductivos de carácter recíproco intervenidos por un conjunto conservado de moléculas de señalización entre las que se localizan el sitio de integración relacionado con Wingless (WNT), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor  $\beta$  de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ). Las estructuras de la piel son diferentes en los distintos lugares del cuerpo. La piel embrionaria está formada a las 4-5 semanas por una única capa de ectodermo de superficie localizada encima del mesodermo <sup>2</sup>.

### **7.1.1. Epidermis**

El desarrollo de la epidermis está representado por fases. En un promedio de las semana segunda y tercera, el esbozo de la epidermis consiste en una capa única de células ectodérmicas indiferenciadas. En el transcurso de la cuarta a la sexta semana, estas células tienden a proliferar y formar una capa externa simple de epitelio escamoso, el peridermo, y una capa basal conformada por fibras colágenas y laminina, en la zona de la membrana basal. Las células del peridermo experimentan un proceso continuado de queratinización y descamación (eliminación de la cutícula, la capa externa y delgada) y son reemplazadas por células procedentes de la capa basal<sup>2</sup>.

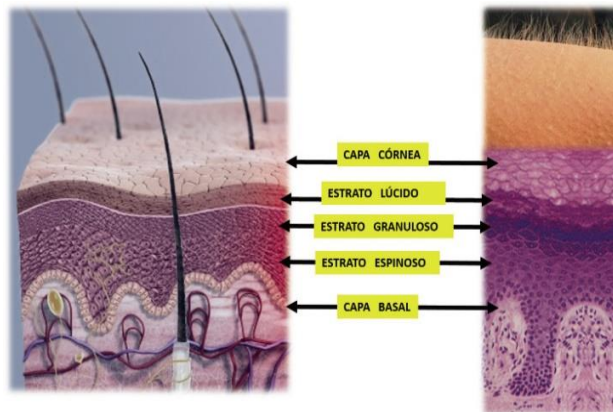
La queratinización de la piel tiene su inicio entre las semanas 19 y 20 en promedio, iniciando en las palmas de las manos, las plantas de los pies, la cabeza y la cara. Las células del peridermo exfoliadas son parte de una sustancia lipídica y de coloración blanquecina, el vérnix caseoso, que cubre la piel fetal. Durante el período fetal, el vérnix protege a la piel en desarrollo frente a la exposición constante al líquido amniótico, con su contenido elevado en orina, sales biliares y células descamadas <sup>2</sup>.

En el lapso de las semanas 8 y 11, la difusión de la capa basal conforma una capa de células madre profundas al peridermo. Este estrato germinativo produce células nuevas que se direccionan hacia las capas más externas. En el promedio de la semana 14, las células del estrato germinativo han formado una capa intermedia que difiere y asiste la formación de la epidermis queratinizada madura. La reposición de las células peridérmicas se prolonga hasta aproximadamente la semana 21; a partir de ese momento el peridermo desaparece y se forma el estrato córneo originado por el estrato lúcido. La

proliferación de las células en el estrato germinativo también forma crestas epidérmicas que se amplían hacia la dermis en desarrollo<sup>2</sup>.

Estas crestas inician a hacerse notar en los embriones de 10 semanas y se establecen de forma permanente hacia la semana 19; las relacionadas a la mano surgen en el promedio de 1 semana antes que las correspondientes al pie. Las crestas epidérmicas originan surcos en la superficie de las palmas de las manos y las plantas de los pies, involucrando a los dedos de ambas extremidades. Las huellas dactilares se encuentran ya presentes en los fetos de 6 meses <sup>2,3</sup>. La epidermis es la parte más superficial y se encuentra conformada por dos grupos de células: queratinocitos o células no dendríticas y células dendríticas. Los queratinocitos a su vez se organizan en capas o estratos, de la más interna hacia externa. Por lo que se representan las capas de la epidermis desde la más interna hacia la más externa.

Figura 3: Capas de la epidermis.



Fuente: García J. 2021.

- Basal: es el encargado de la renovación de las células epidérmicas. Consiste en una capa de células de una sola célula de espesor que se apoya encima de la lámina basal. Posee las células madre que promueven el origen de células nuevas, los queratinocitos, por división mitótica. Las células son de tamaño pequeño con forma cubica o cilíndricas bajas. Los núcleos muy contiguos, en combinación con el citoplasma basófilo de estas células, le imparten una basofilia pronunciada al estrato basal. Las células basales poseen en su citoplasma cantidades diferentes de melanina y se transfiere desde los melanocitos vecinos dispersos en esta capa

celular, cuya cantidad cambia según el tipo de piel de cada individuo <sup>2,3</sup> .

- Espinoso: también llamado como capa de células escamosas. Caracterizado por ser la capa con mayor grosor de la epidermis. Posee queratinocitos recién desarrollados que son proteínas de fortalecimiento. También poseen células de Langerhans. Sus células (queratinocitos) representan un tamaño más grande que las del estrato basal. Contienen múltiples proyecciones citoplasmáticas o espinas. Las proyecciones citoplasmáticas se encuentran adheridas a proyecciones similares de células contiguas por medio de desmosomas. A causa de su aspecto, las células que conforman este estrato son llamadas espinocitos, que conforme maduran y se trasladan hacia la superficie, las células van aumentando su tamaño y se adelgazan en un plano paralelo al superficial <sup>3</sup> .
- Granuloso: ubicado como la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis. Posee de una a tres células de espesor. En este estrato los queratinocitos poseen gránulos de queratohialina de formas irregulares y de tamaño variables. A causa de su intensa basofilia se reconocen con facilidad en los cortes histológicos de rutina, es decir contiene más queratinocitos que se desplazan hacia la superficie <sup>3</sup> .
- Lúcido: este estrato o capa solamente lo podemos localizar en las palmas de las manos y las plantas de los pies, encontrándose limitado a la piel gruesa y reconocido como una subdivisión del estrato córneo. Posee células eosinófilas en las que el proceso de queratinización está avanzado <sup>3</sup> .
- Córneo: las células del estrato corneo son las más particulares de la epidermis. Pierden su núcleo y sus orgánulos citoplasmáticos y se llenan casi por completo de filamentos de queratina. El estrato corneo es la capa de espesor más variable y es la de mayor grosor que se encuentra en la piel gruesa. El espesor de este estrato constituye la diferencia principal entre la epidermis de la piel gruesa y la de la piel fina. Esta capa cornificada tiende a tornarse aún más gruesa en los sitios sometidos a una fricción mayor que la habitual. Está conformada por

queratinocitos muertos y planos que se despegan aproximadamente cada dos semanas <sup>3</sup> .

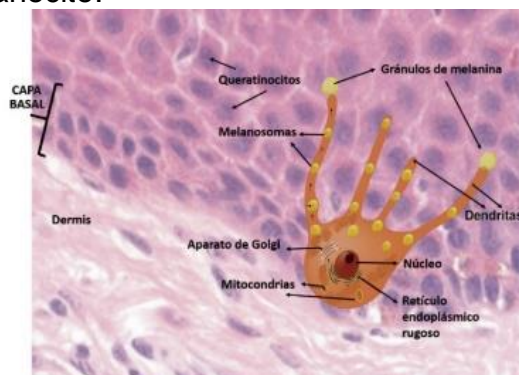
La capa córnea está constituida por células que no poseen núcleo, por lo que con los colorantes de rutina hematoxilina y eosina, se tiñe únicamente por la eosina. El grosor que poseen va variando según el sitio anatómico en el que se localicen, en las zonas como palmas y plantas es mayor, por ejemplo, es más delgada en los párpados medio milímetro, mientras que es más gruesa en las palmas de las manos y en las plantas de los pies 1.5 milímetros <sup>2,3</sup> .

#### 7.1.1.1. Células de la epidermis

- Melanocitos: Son células dendríticas que provienen de la cresta neural, de donde migran para llegar y asentarse en las células basales de la epidermis y en la matriz del folículo piloso, encargadas de la producción de la melanina, dando la pigmentación a la piel <sup>1</sup>. Llegan hacia los queratinocitos por medio de sus dendritas, donde existe un melanocito por cada 36 a 40 queratinocitos, formando la unidad melanoepidérmica, o también un melanocito por cada 9 células basales.

La luz UVB llega hacia los melanocitos, donde estimula la producción de melanina, que actúa como protector natural de la piel, posee unas prolongaciones llamadas melanosomas en donde se produce la melanina, dependientes de enzimas, que darán dos tipos de melanina, entre ellas están: la coloración marrón oscura o eumelanina y la coloración rojo-amarillenta o feomelanina en la piel <sup>1</sup>.

Figura 4: Partes del melanocito.

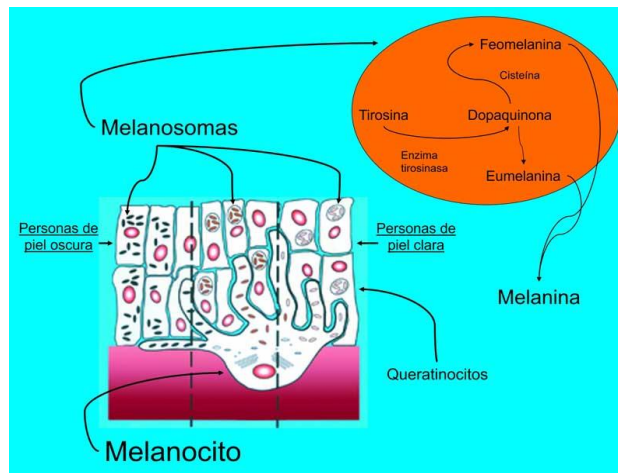


Fuente: García J. 2021.

Dentro de las enzimas que regulan la síntesis de melanina están: La enzima tirosinasa que metaboliza el aminoácido tirosina para la formación de dihidroxifenilalanina (DOPA) y así dar la coloración de eumelanina y la interacción con el aminoácido cisteína que interviene en la coloración de feomelanina <sup>4</sup> . La feomelanina no solo provee menos protección contra la radiación UV, sino que también favorece la producción de especies reactivas de oxígeno, inducida por la radiación UVA, provocando más daño al ADN de la célula, y así la formación de cáncer <sup>5</sup>.

Después de la síntesis y almacenamiento de melanina y del pigmento de las células de la capa germinativa de la epidermis, los melanosomas son transportados hasta los queratinocitos, donde se disponen cerca del núcleo protegiéndolas de los efectos de la radiación ultravioleta, como también la melanina puede detener los radicales libres al actuar como antioxidante bajo la radiación, y absorber los rayos UV protegiendo a las células del daño al ADN <sup>4</sup> .

Figura 5: Síntesis de melanina.



Fuente: T.A. 2021.

- Queratinocitos: Son células que constituyen el 80% de la epidermis y se localizan en la capa basal, donde proliferan, maduran y ascienden experimentando una destrucción programada, donde se tornan queratinocitos anucleados corneocitos. A este proceso se le denomina queratinización. Este ciclo se repite en un periodo de 30 días, donde se sintetiza varios tipos de queratina, siendo el aminoácido

principal de la queratina la cisteína. Esta se subdivide en dos grupos queratinas duras o alfa que se encuentran en el pelo y uñas, y las blandas o beta que se encuentran como elemento esencial de la capa cornea de la piel <sup>1</sup>.

- Células de Langerhans: Son células dendríticas que le confieren el primer sistema de defensa de la piel y juega un papel en la presentación de antígenos. Se localiza en el estrato espinoso de la epidermis, estas trabajan activando respuestas inmunes conjuntamente con los linfocitos T y expresan moléculas de histocompatibilidad mayor tipo I y II <sup>1</sup>.
- Células de Merkel: Son células que provienen de la cresta neural y se localizan en el estrato basal de la epidermis, funciona como mecano receptor, en lugares con sensibilidad táctil dentro de ellos están: pulpejos, plantas, palmas, mucosa genital y oral. Actúan a través de desmosomas, contiene queratina intermedia siendo la queratina 20 el más eficaz en esta célula <sup>1</sup>.

### **7.1.2. Dermis**

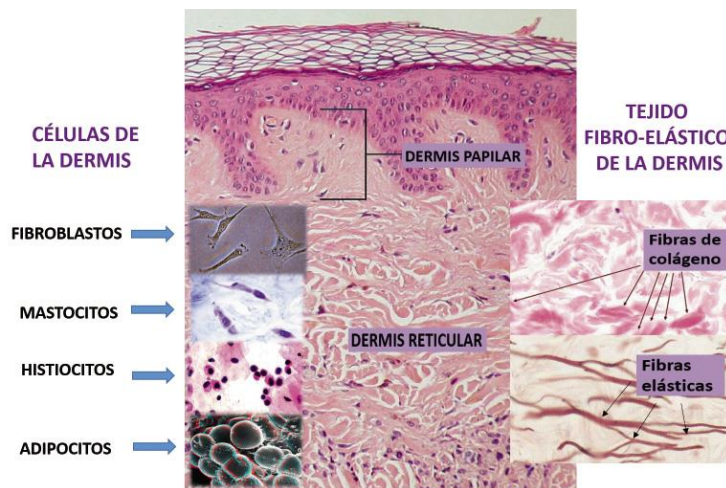
La dermis se desarrolla por medio de la mesénquima procedente del mesodermo ubicada debajo del ectodermo de superficie. En su mayoría esta mesénquima que se diferencia hacia el tejido conjuntivo de la dermis se produce a partir de la capa somática del mesodermo lateral; sin embargo, una porción deriva de los dermatomas de las somitas <sup>3</sup>. Hacia la semana 11, las células mesenquimatosas han comenzado a generar las fibras colágenas y elásticas del tejido conjuntivo. Conforme se van formando las crestas epidérmicas, la dermis se proyecta con dirección a la epidermis creando las papilas dérmicas, que manifiestan interdigitación con las crestas epidérmicas. En algunas de estas papilas se crean asas capilares sanguíneas que tienen como función nutrir la epidermis; en otras papilas se crean terminaciones nerviosas sensitivas<sup>2</sup>.

Las fibras nerviosas aferentes en desarrollo desempeñan una función de importancia en las sucesiones espacial y temporal del proceso de formación de las crestas dérmicas. Los vasos sanguíneos de la dermis se inician con forma de estructuras simples revestidas por endotelio, que difieren a partir de la mesénquima proceso llamado

vasculogénesis. A disposición de como crece la piel, así mismo tienden a aparecer capilares nuevos a partir de los vasos primitivos angiogénesis. Estos vasos de tipo capilar se observan en la dermis al concluir la quinta semana <sup>2</sup>.

Algunos capilares obtienen una cubierta muscular por la diferenciación de mioblastos que se desarrollan en la mesénquima circundante, convirtiéndose en arteriolas y arterias. Otros capilares, a través de los cuales se funda el flujo de retorno de la sangre, adquieren cubiertas musculares y se convierten en vénulas y venas. Según se forman nuevos vasos sanguíneos, unos de los vasos transitorios van desapareciendo. Al final del primer trimestre ya se ha determinado la organización vascular básica de la dermis fetal <sup>2</sup>.

Figura 6: Histología de la dermis.



Fuente: García J. 2021.

La dermis se encuentra localizada por debajo de la epidermis y está conformada por tejido conectivo, sustancia fundamental y células. El tejido conectivo a su vez está integrado por tres tipos de fibras: Colágenas, elásticas y reticulares. Las fibras colágenas son las que se encuentran en mayor cantidad, la disposición y el grosor de las mismas, cambian de acuerdo al nivel en que se localizan: por ejemplo, en la dermis superficial o papilar son fibras de estructura delgada, a discrepancia de la dermis media y profunda, donde representan una estructura más gruesa y se disponen en haces casi paralelos a la superficie de la epidermis <sup>3</sup>.

Las fibras elásticas se pueden observar con tinciones especiales de orceína o resorcinafuccina, son fibras con estructura delgada de 1 a 3 micras de diámetro, el grosor al igual que el de colágeno y cambia de acuerdo al nivel en que se son localizados; se presentan delgadas en dermis superficial y gruesas en dermis profunda. En la dermis papilar configuran un plexo: son las fibras de elastina y de oxitalán. Las fibras reticulares también requieren de tinciones especiales para su observación. Miden de 0.2-1 micra de diámetro, son un tipo especial de fibra colágena de tipo III. La sustancia fundamental de la dermis posee glucosaminoglicanos o mucopolisacáridos ácidos <sup>3</sup>.

### **7.1.3. Hipodermis**

La hipodermis o también conocida como tejido subcutáneo, empieza su formación alrededor de la semana 26 de gestación y sigue su avance paralelo al embarazo, es la capa con localización más profunda e interna de las tres capas de la piel. Localizada por debajo de la dermis reticular, constituido por tejido adiposo que se encuentra sostenido en una malla fibrosa, es ahí donde se conforman los lóbulos adiposos que son un conjunto de adipocitos rodeados de tejido conjuntivo. Está constituida primordialmente de grasa, tejido conectivo, vasos sanguíneos y nervios. La grasa visceral, que tiende a acumularse en el cuerpo como consecuencia del metabolismo, dieta, ejercicio y otros factores relacionados, la grasa subcutánea siempre se ubica por debajo de la piel y tal situación no debe ser motivo de preocupación.

El tejido adiposo es un tipo de tejido conectivo laxo y muchas de sus fibras se fijan a la capa de la dermis, fijando así a la piel a los puntos de anclaje con otras estructuras, como la fascia, el periostio o pericondrio. Si estos puntos de fijación son poco desarrollados la piel se desplaza creando plegamientos, si estos se encuentran en la planta de los pies o del cuero cabelludo estos se encontrarán abundantes y muy desarrollados donde favorece que la piel sea casi inmóvil.

Una de sus funciones primordiales es la regulación de la temperatura corporal. Es principalmente relevante que esta capa funciona como un amortiguador, eso quiere decir que cuando se genera un golpe en alguna parte del cuerpo, el tejido subcutáneo se dispone a proteger a los órganos internos y colabora a que la lesión sea menos dolorosa,



la localización y el grosor del tejido subcutáneo cambia según el sexo. Por ejemplo, los hombres tienden a acumular más tejido subcutáneo alrededor del abdomen y en los hombros. Mientras que las mujeres tienden a acumularlo alrededor de los muslos, las caderas y los glúteos<sup>1</sup>.

#### **7.1.4. Vascularización y linfáticos**

En el quinto mes de gestación, ya se reconoce una diferenciación en arteriolas, vénulas y capilares, pero la completa maduración se produce tras el nacimiento. Se encuentra en la dermis y se conforma en dos plexos, uno superficial que discurre entre la capa papilar y reticular de la dermis, mientras que el plexo profundo discurre entre la dermis y la hipodermis. Todo este sistema de circulación sanguínea cutánea funciona bajo efectos de diferentes factores, como la activación del sistema simpático que produce vasoconstricción, sistema colinérgico que produce vasodilatación, vaso modulación por medio de óxido nítrico, prostaciclina, factor polarizante derivados del endotelio y endotelina <sup>1</sup>.

#### **7.1.5. Inervación**

A partir de las 16 semanas las terminaciones nerviosas son visibles y es en la semana 20, donde el feto puede tener respuesta al estímulo del tacto y al dolor<sup>1</sup>. La estructura nerviosa de la piel es controlada por diferentes sistemas dentro de ellos están:

- Sistema nervioso periférico, este puede ser somático y autónomo, que discurren por todo el espesor de la piel.
- Sistema eferente, en él se encuentran los nervios simpáticos, que tienen como función el sistema vascular y aneural, como lo es el tono de los vasos sanguíneos, la estimulación pilo motora de la raíz del cabello y de la sudoración.
- Sistema aferente, somático sensorial, responsable de la información sensorial a través de receptores sensoriales <sup>6</sup>.

- Corpúsculo de paccini y discos de Merkel son receptores profundos sensoriales encargados de las percepciones diferentes al tacto como a la presión, a la vibración y a las texturas.
- Corpúsculo de Ruffini son los receptores sensoriales encargados de la percepción de los cambios de temperatura relacionado al calor como también registran el estiramiento.
- Corpúsculo de Krausse.

#### **7.1.6. Funciones**

Dentro de las funciones más importantes de la piel están:

- Barrera epidérmica, esta garantiza la protección de la piel mediante la capa cornea, protegiéndola así contra las agresiones ambientales como el calor, radiación UV, frío, también como barrera contra las sustancias dañinas y evita la colonización de bacterias patológicas <sup>1</sup>.
- Soporte y protección, esta función es asumida por la epidermis en gran parte porque le aporta fuerza, flexibilidad y protección de estructuras más profundas mediante sus componentes como el colágeno, y el ácido hialurónico que fortalecen y le dan solidez a la membrana basal de la epidermis, como también otros componentes como las fibras elásticas que le confieren la flexibilidad, el entramado vascular le confiere a la piel nutrientes esenciales y la hipodermis aislante térmico que le provee protección frente a golpes <sup>1</sup>.
- Inmunitaria de la piel, contiene péptidos antimicrobianos como las defensinas y catelicinas y lípidos como la esfingomielina y glucosilceramidas que se almacena en el estrato corneo. También existen otro tipo de células como los mieloides, linfoides y las células de Langerhans, se encuentran en la piel y activan el sistema inmune <sup>1</sup>.

- Endocrina, por la conversión fotoquímica a partir de 7 dehidrocolesterol en la epidermis, con la participación de la luz UV del sol. Luego el colesteciferol es hidroxilado en el hígado y riñón en su forma 1,25 dihidroxi calcitriol vitamina D, que después será responsable de absorber el calcio en el intestino <sup>1</sup>.
- Exocrina por la capacidad de la secreción de sebo y sudor.
- Curación de heridas, por medio de mecanismos que actúan en la hemostasia como los factores tisulares, en la inflamación donde activan sistema de neutrófilos y monocitos que actúan eliminando patógenos y detritus, proliferación activando queratinocitos y fibroblastos, donde forma el tejido de granulación, en la remodelación actúan los macrófagos retirando el exceso de colágeno y manteniendo colágeno inmaduro para finalización de la matriz extracelular <sup>1</sup>.
- Termorregulación, por medio de la trama vascular como también por los cuerpos glómicos dentro de ellos están las células glómicas, células musculares y vasos.
- Sensorial por medio de diversos sistemas nerviosas que tienen receptores para frío, calor, presión, dolor y vibración <sup>1</sup>.

#### **7.1.7. Anexos de la piel**

- Pelo: Es considerado uno de los anexos más relevantes de la piel ya que tiende a cubrirlo casi en su totalidad. Posee múltiples funciones, entre las que resaltan: dispersión de productos derivados de las glándulas sebáceas, funciones sensitivas, función de protección, aislamiento del calor, enfriamiento y proteger a la piel del cuero cabelludo de los efectos ocasionados por la luz ultravioleta. En el transcurso del periodo embrionario, el pelo se produce en la capa ectodérmica. En el lapso de las 9 semanas de gestación empieza su aparición al formarse el germen piloso primario de los núcleos de la capa germinativa, que se desarrollará hasta formar el folículo piloso y se reconocerá con facilidad alrededor de la semana 20, primeramente, en las cejas, el mentón y el labio superior <sup>1</sup>.

El lanugo es el primer pelo en brotar, lo que ocurre a partir de la semana 12, y es caracterizado por ser un pelo fino, blando y con poco pigmento, el cual será sustituido en el periodo perinatal por uno con características más gruesas. De la mesénquima del folículo piloso se producen los músculos erectores del pelo, mientras que los melanocitos provienen de los melanoblastos que se trasladan hacia los bulbos pilosos. Al momento del nacimiento existe un promedio de 5 millones de folículos pilosos, que pueden variar en tamaño debido a influencia androgénica, pero no aumentan en número <sup>1</sup>.

En relación a su anatomía e histología en el cuerpo existen 2 tipos de pelo: los pelos vellosos, que tienen las características de ser blandos, finos, cortos y pálidos, y los pelos terminales, que son grandes, gruesos, largos y son estructuras queratinizadas. En relación con su localización anatómica los folículos pilosos pueden variar en tamaño y forma, pero se conforman de una estructura general<sup>3</sup>.

- Glándulas sudoríparas: Están localizadas prácticamente por toda la piel y se pueden clasificar en dos grupos: Las glándulas ecrinas y apocrinas en relación a cómo eliminan su producto de secreción.
- Glándulas Ecrinas: Están ubicadas en toda la superficie corporal del cuerpo humano, a excepción del clítoris, labios menores, glande y superficie interna de prepucio, y es considerado que unos tres millones de unidades sudoríparas predominan en palmas, plantas, frente y axilas. Estas glándulas dispersan su producto de secreción sin ningún tipo de destrucción celular. Son característicos porque el conducto excretor que poseen se abre a la superficie mediante un orificio llamado poro sudoríparo, mientras que la zona excretora tiende a poseer una forma de ovillo que se encuentra localizada en la dermis cercana a la unión dermo-hipodérmica. Estas glándulas tienen un producto de secreción reconocido como sudor; y este tienen un papel importante en la termorregulación del cuerpo <sup>1</sup>.

Es un sudor claro característico de poseer un sabor salado, el 90% corresponde a agua y en él van inmersas numerosas sustancias disueltas como: cloruro sódico, cloruro potásico, urea, aminoácidos, ácido láctico, proteínas, glucosa, inmunoglobulinas, histaminas. representa un pH de aproximadamente

4,2- 5,5. Distribuidas a lo largo de toda la piel (palmas y plantas 400 por cm<sup>2</sup>), ubicadas en la dermis reticular o en la dermo-hipodermis igual que los folículos pilosebáceos<sup>1</sup>.

- Glándulas Apocrinas: Estas se encuentran localizadas en una forma quiescente en el infante, surgiendo su secreción en el periodo de la pubertad. Los receptores androgénicos se expresan en el epitelio secretor de las glándulas apocrinas, en correlación con su actividad secretora. Poseen dos porciones, un glomérulo secretor y un conducto excretor. El glomérulo secretor se ubica en la dermis profunda o hipodermis y presenta forma de ovillo. Está conformada, de afuera hacia adentro, por una membrana basal, una hilera de células mioepiteliales, inervadas por fibrillas simpáticas adrenérgicas, y una capa interna eosinofílica de células columnares o cuboideas <sup>1</sup>.

El conducto excretor, que tiene desembocadura en el folículo por encima de la glándula sebácea, está conformado por dos hileras de células cuboideas y una cutícula que tapiza su luz. Estas glándulas eliminan parte de su citoplasma junto con su producto excretor que aparecen como pequeñas vacuolas. Se identifican porque su producto excretor se abre al conducto piloso; esta secreción se identifica porque es más lechosa, viscosa y está formada por agua, pero recalca sobre todo porque es rica en grasa, constituida por sudor graso/oloroso de control hormonal. En esta situación el sudor tiene un PH neutro o ligeramente alcalino. Estas glándulas se distribuyen por las axilas, la areola mamaria y las regiones anogenitales <sup>1</sup>.

- Glándulas sebáceas: Son glándulas relacionadas continuamente a los pelos y que se caracterizan por exhibir una agrupación celular que se presenta como envuelta por una cápsula o una bolsa donde se albergan diminutas glandulitas. Cada pelo conlleva una asociación de entre una y cuatro glándulas sebáceas. Tienen como producto de secreción el sebo, que es una sustancia grasa que favorece a dar sensibilidad y permeabilidad a la piel <sup>1</sup>.

Es usualmente localizarlos por la cara y cuero cabelludo de 400- 900 cm<sup>2</sup> y raras veces en las palmas de las manos y pies. También son frecuentes en zonas periorificiales como ano/ojos/oídos, en las uniones con las mucosas, cabe destacar que estas generan la grasa necesaria para que la piel se mantenga suave y lisa. Si producen demasiada grasitud, los poros se tapan y pueden generar unos pequeños bultos rojos llamados granos, asimismo estas glándulas ayudan a remover las células viejas de la piel cumpliendo así en paralelo su función de mantener lubricada la misma piel, previendo de esta forma el resecamiento de los tejidos <sup>1</sup>.

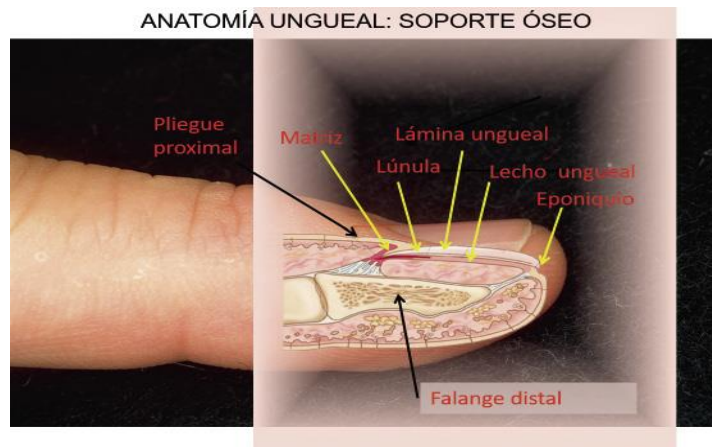
- Uñas: Componen formaciones epidérmicas córneas, localizadas en la cara dorsal de la tercera falange de los dedos, su crecimiento y desarrollo es considerado de 0,10 mm diarios, velocidad que puede aumentar con la temperatura ambiental; las uñas se desarrollan al concluir el tercer mes de la vida gestacional por invaginación de la epidermis en la región dorsal de las últimas falanges. Están formadas por láminas córneas de queratina dura, convexas, translúcidas, con ligeras estrías longitudinales, es así como se conforman por tres porciones: raíz o borde proximal, cuerpo o placa ungueal y borde libre en la zona distal. Raíz o zona proximal: está localizado por debajo de la piel. Tiene un borde libre que es la cutícula. Esta porción proximal de la uña se llama matriz <sup>1</sup>.

Cuerpo o placa ungueal: es la parte con mayor visibilidad y con mayor tamaño, extendiéndose desde el borde anterior, llamado como borde libre, hasta la raíz, y reposa en el lecho ungueal, en sí está compuesta por queratina dura, plana en sentido longitudinal, convexa en los bordes y curvada en su extremo. Lateralmente se engasta en los surcos o repliegues laterales, tiene como función protegernos de las presiones externas (hueso de la falange distal, fibras sensitivas y partes blandas), se encuentra sobre los ligamentos interóseos <sup>1</sup>.

Estos actúan como tensores dirigiendo el crecimiento de la uña y como estabilizadores del dedo evitando las rotaciones de la falange distal. Próximo a la raíz se observa una zona blanca de forma semilunar, conocida como lúnula. La

uña reposa sobre una base epidérmica blanda, donde se catalogan dos porciones: la anterior o lecho, y la posterior o matriz que le da origen. Borde libre: es la parte distal de la uña, que resalta más allá del extremo distal del dedo y presenta, por debajo, el repliegue subungueal hiponiquio <sup>1</sup>.

Figura 7: Estructura de las Uñas.








Fuente: García J. 2021.

### 7.1.8. Tipos de lesiones en piel

Las lesiones elementales de la piel pueden clasificarse en primarias y secundarias. Las lesiones primarias son las que tienen aparición sobre la piel previamente sana, mientras que las lesiones secundarias se originan por una agresión externa encima de la piel o como derivación de la evolución de las primarias <sup>1</sup>.

Tabla 1: Tipos de lesiones de la piel.

Lesiones Primarias	
Solidas:	
Mácula: o mancha, es un simple cambio de coloración; puede ser vascular, pigmentaria o artificial. La vascular se origina por congestión, extravasación o malformación (llamada antes neoformación) de vasos.	

<p>Pápula: es una lesión circunscrita y sólida de la piel, que desaparece sola, sin dejar cicatriz; es de color rosa, rojo o negruzco. En el estudio histológico se encuentran infiltrados inflamatorios de linfocitos y polimorfonucleares, y algunos histiocitos en la dermis superficial.</p>	
<p>Nódulo: o tubérculo, es una lesión circunscrita y sólida, del mismo color de la piel o de color rosado, y de consistencia firme. A veces es dolorosa y puede durar meses o años; no es resolutive y al desaparecer deja una zona de atrofia y, si se ulcera, una cicatriz.</p>	
<p>Roncha: Es un edema transitorio de tipo vasomotor de la dermis que se manifiesta por una elevación mal definida, de consistencia elástica, forma amebode, límites imprecisos y evolución fugaz (horas); la superficie es convexa, con aspecto de cáscara de naranja y color blanco, rosado o rojo; "habón" es un sinónimo que se aplica más bien a la roncha de gran tamaño. Es característica del síndrome de urticaria.</p>	
<p>De contenido Líquido:</p>	
<p>Vesícula: es una compilación de líquido que puede ser localizada en epidermis o también en la dermis, en general es aquella elevación circunscrita de la piel, de contenido líquido seroso; mide sólo unos cuantos milímetros; al romperse forma costras.</p>	
<p>Pústula: elevación pequeña, superficial, circunscrita, llena de un líquido purulento; puede ser primaria (intraepidérmica o folicular), o secundaria a una vesícula.</p>	
<p>Quiste: acumulación no inflamatoria, rodeada de una pared constituida de epitelio pavimentoso o glandular, de contenido líquido o pastoso; se constituye a expensas de glándulas o inclusiones epiteliales.</p>	



Lesiones secundarias	
Con solución de continuidad:	
Erosión: conocida como exulceración, es aquella solución de continuidad que sólo afecta a la epidermis; es de origen traumático y no deja cicatriz.	
Ulceración: Pérdida de sustancia más profunda que puede incluir a la dermis, hipodermis y descubrir huesos, músculos y tendones; al repararse deja cicatriz. En general, cuando es aguda se denomina ulceración, y cuando es crónica, úlcera. Cuando las úlceras se extienden por un borde y cicatrizan por el otro se llaman serpiginosas y cuando son destructivas y se extienden ampliamente y con rapidez, fagedénicas.	
Grietas y Fisuras: son hendiduras lineales de la piel, por lo general dolorosas; las primeras afectan la epidermis y las segundas profundizan hasta la dermis.	
Con residuo eliminable:	
Escama: caída en bloque de la capa córnea; se manifiesta mediante separación de fragmentos secos de epidermis. Las escamas varían en tamaño y color, desde grandes o laminares (psoriasis), hasta pequeñas, furfuráceas o pitiriasiformes. Pueden ser de un color blanco nácar o negruzcas, y se desprenden con facilidad o son adherentes.	
Costra: exudado que se seca. La costra puede ser melicérica, cuando resulta de la concreción de serosidad o pus combinada con detritus epidérmicos. Cuando se forma a partir de sangre y es de gran tamaño se dice que es sanguínea, o hemática cuando es del mismo elemento, pero puntiforme; esta última forma indica prurito activo.	

<p>Escara: Producto de la eliminación de una zona de necrosis; es negra, insensible y de temperatura local disminuida.</p>	
<p>Con relación a procesos reparativos</p>	
<p>Atrofia: Disminución de una o varias capas de la piel y sus anexos. Se manifiesta por piel adelgazada, decolorada y finamente plegada, con telangiectasias y alopecia.</p>	
<p>Cicatriz: Reparación de una solución de continuidad mediante formación de tejido conjuntivo fibroso; es de origen traumático o inflamatorio. Puede ser hipertrófica cuando el volumen es grande y no rebasa los bordes de la herida, o queloide cuando rebasa los bordes y tiende a crecer y persistir</p>	
<p>Lesiones Especiales</p>	
<p>Esclerosis: Formación difusa de tejido conjuntivo en la dermis, que causa desaparición de anexos cutáneos. Produce endurecimiento parcial o total de la piel (morfea, esclerosis sistémica), la cual adquiere un aspecto seco, acartonado, inextensible e hiperpigmentado o hipopigmentado.</p>	
<p>Liquenificación: Engrosamiento de las capas de la epidermis; se traduce por piel gruesa con aumento y exageración de los pliegues cutáneos; es de color blanquecino u oscuro; puede ser primaria o secundaria, e indica rascado prolongado (liquen simple crónico).</p>	
<p>Intertrigo: es llamada así a la presencia de lesiones en los pliegues.</p>	
<p>Telangiectasia: dilatación permanente de un pequeño vaso cutáneo.</p>	

Fuente: García J. 2021.

## **7.2. CAPITULO II MELANOMA**

### **7.2.1. Definición**

El melanoma es una proliferación celular maligna, que se origina en las células epidérmicas que se encuentran específicamente en el estrato basal de la piel, estas son llamadas melanocitos, encargadas de la producción del pigmento de la piel, como también en el epitelio mucoso, y es la forma más agresiva y mortal de cáncer de piel <sup>5,7</sup>.

### **7.2.2. Historia del melanoma**

El melanoma es una enfermedad antigua que se ha documentado a lo largo de la historia. El primer caso de melanoma fue documentado y registrado en el siglo V por Hipócrates de Cos, se han encontrado evidencias físicas anteriores de melanoma en los huesos de momias precolombinas se cree que tienen aproximadamente 2400 años. Se registraron los primeros casos de melanoma en la literatura médica occidental, se encuentran en los escritos de 1651 de los Dres. Highmore y Bonet, y en los escritos de 1757 de Henrici y Nothnagel, donde describen en la literatura europea a las lesiones melanocíticas como tumores negros fatales realizando metastasis por el cuerpo de sus pacientes<sup>5,8</sup>.

El cirujano escocés John Hunter en el año 1787 realizó la primera extirpación quirúrgica de un tumor de melanoma situado en la mandíbula de un paciente de 35 años, quien creía, como todos los médicos en ese momento, que el melanoma era un crecimiento fúngico, En el año de 1968 el tumor fue diagnosticado como melanoma, desde entonces la resección quirúrgica se convirtió en una rutina para el tratamiento del melanoma <sup>5,8</sup>.

En la década de 1820, el Dr. William Norris identificó a un paciente que padecía una enfermedad fungoide y observó que el padre del hombre también había muerto de una enfermedad similar y postuló que la enfermedad podría, en ciertos casos, ser hereditaria. Norris observó que los melanomas surgían de lunares y que los individuos de familias con melanoma hereditario a menudo tenían una gran cantidad de lunares. Norris recomendó la extirpación quirúrgica de las lesiones de melanoma con márgenes de escisión amplios, señalando que, si los márgenes no eran lo suficientemente anchos,

la enfermedad tendía a recurrir y que la escisión quirúrgica era ineficaz si la enfermedad ya se había diseminado. Las observaciones de Norris eran notables para la época, ya que el melanoma era muy poco comprendido <sup>5,8</sup>.

Más tarde ese mismo siglo, en 1892, el Dr. Herbert Snow justificó la extirpación de los ganglios linfáticos, describiéndolos como trampas que evitaban la propagación del cáncer a la sangre. Durante casi 100 años después de esto, el tratamiento del melanoma siguió siendo prácticamente el mismo, con la escisión quirúrgica y la extirpación de los ganglios linfáticos como el único tratamiento para el melanoma primario. No existían opciones de tratamiento para la enfermedad después de la metástasis. No fue hasta el descubrimiento de las quimioterapias en la década de 1940 y su utilidad en el tratamiento de algunos cánceres, que se produjo el siguiente pequeño avance en el tratamiento del melanoma <sup>5,8</sup>.

### **7.2.3. Patogenia**

El melanoma en adultos jóvenes se origina por un conjunto de factores genéticos, y ambientales. El riesgo a desencadenar esta enfermedad, se debe a la presencia de genes con mutaciones hereditarias o polimorfismos de genes y que algunos pueden activarse con la exposición solar, o haber estado expuesto a radiación ultravioleta ya sea por la exposición al sol o a cámaras solares a lo largo de su niñez y adolescencia presentando así quemaduras a temprana edad<sup>7,9</sup>.

### **7.2.4. Factores de riesgo**

Se han identificado diferentes factores que desencadenan el desarrollo de melanoma en adultos jóvenes dentro de ellos están los modificables y no modificables<sup>10</sup>.

- Exposición a radiación ultravioleta: Existen tres tipos de radiación ultravioleta: en las cuales están la UVA, UVB Y UVC. LA radiación UVA, con longitud de onda de 315 a 399 nm que pasa la superficie de la tierra y no es absorbida por la capa de ozono, UVB con longitud de onda de 280-314nm donde una mayor cantidad es absorbida por la capa de ozono y cierta cantidad llega a la superficie de la tierra,

y UVC con longitud de onda de 100-279nm, siendo en su totalidad absorbida por la capa de ozono y la atmosfera y se considera la más mortal<sup>11,12</sup>.

La exposición a la radiación ultravioleta, con mayor frecuencia que penetra la superficie de la tierra es la radiación UVA y UVB, estas se dirigen a la célula donde provoca la replicación del ADN, las personas están más expuestas a la radiación UVA que a los UVB, que provoca la producción de especies reactivas de oxígeno, estos a su vez tiene efectos negativos sobre el ADN de la célula como:

- Rotura de una sola cadena y alterar la integridad del ADN.
- Modifica el perfil transcripcional y las proteínas que están encargadas de la desregulación de numerosos oncogenes y genes supresores de tumores.
- La degradación de fibras de colágeno, produciendo la aceleración de las arrugas y el envejecimiento de la piel <sup>10</sup>.

La radiación UVB es quien produce cáncer de piel, actúa mediante la formación de dímeros de ciclobutano-pirimidina (CPD), en un 75 % y en foto productos de pirimidina-pirimidona (6-4PP) en un 25 %. La CPD sustituyen la base de citosina por base de timina a nivel del ADN, lo que deja la huella genética por la radiación<sup>10</sup>. La exposición intermitente al sol tiene un riesgo mayor en la producción de cáncer de piel que la exposición crónica, un historial de quemaduras solares tiene un impacto en el desarrollo de melanoma, como también la exposición a la radiación UVA emitidas por las sesiones de bronceado, es mayor en comparación con actividades al aire libre y mayor en las mujeres antes de los 39 años <sup>10,13</sup>.

La radiación ultravioleta también presenta un riesgo para las personas que trabajan en la agricultura, trabajadores en la construcción de viviendas y mineros. Ciertas enfermedades como la psoriasis se tratan con radiación UVA más psoraleno, que a una exposición de 250 sesiones aumenta el riesgo de desencadenar melanoma<sup>10</sup>. La radiación UV que también produce efectos

negativos a la piel es la generada por soldadura por arco y uno de los causantes de melanoma ocular<sup>14</sup>.

- **Latitud:** Vivir en latitudes más cercanas al ecuador, expone al cuerpo a un índice ultravioleta más alto que los que viven cercanos a los polos de la tierra, siendo el índice ultravioleta predictor en el riesgo del melanoma. También se ha demostrado que la residencia de mujeres que viven más cerca del ecuador de la tierra, en comparación con mujeres que miden en latitudes más altas, aumenta el riesgo de melanoma presentado en edades no mayor de 30 años<sup>9,14</sup>.
- **Raza:** La raza que ha demostrado mayor riesgo de desarrollar melanoma, son los de raza caucásica en un 2,6 %, el 0,1 % para los afroamericanos y el 0,58 % para los hispanos. Sin embargo, la raza no caucásica presenta mayor riesgo de melanoma no cutáneo y peor resultado, presentando etapas más avanzadas de la enfermedad<sup>10,15</sup>.
- **Edad y Genero:** Dentro de la edad de 25 y 39 años, tiene más probabilidad de desarrollar melanoma las mujeres en comparación que los hombres<sup>10,15</sup>. Se cree que las mujeres presentan mayor recuperación que los hombres porque tiene una homeostasis inmune por medio de la inactivación de uno de los dos cromosomas X, por lo que la capacidad de neutralizar el estrés oxidativo es mayor<sup>10</sup>.
- **Cantidad de Nevos:** Se han encontrado estudios que el riesgo a desarrollar melanoma troncal ha aumentado en pacientes con mayor cantidad de nevos, en comparación a pacientes con pocos nevos<sup>9,14</sup>. También aumenta el riesgo si los nevos son de gran tamaño y presentes desde el nacimiento. La presencia de nevos melanocíticos o nevos displásicos es uno de los rasgos fenotípicos más importantes para desarrollar melanoma. Dentro de estos rasgos están la presencia de más de 100 nevos comunes, más de 5 nevos displásicos, nevos congénitos gigantes de 20 cm o más, o nevos mayores de 5mm<sup>11,12 16,17</sup>.

- Genética: El melanoma tiene una tasa alta de mutación del cáncer. Dentro de los que se encuentran mutación de BRAF, que surge en la piel expuesta al sol intermitentemente y en menos frecuencia en sitios crónicamente expuestas al sol, NRAS Ciertos fototipos de piel como el tipo I y tipo II, aumentan un 50% de padecer cáncer por melanoma, ya que están asociados a variantes en el receptor de melanocortina 1 (MC1R), que tiene como función regular la producción de feomelanina y eumelanina. La coloración oscura tiene mayor capacidad de absorber la radiación UV y la eliminación de los radicales libres, formando una protección natural de la piel, tabla 2 <sup>9,14</sup>.

Tabla 2: Fototipos de piel.

FOTOTIPO	PIEL	OJOS	PELO	BRONCEADO	QUEMADURAS	PROTECCIÓN SOLAR
I	Muy blanca a rosada	Verde claro o azules	Rubio o pelirrojo	Nunca se broncea	Siempre	Máxima
II	Clara, sensible y delicada Muchas pecas	Azules, verdes o marrón claro	Rubio o claro	Se broncea con dificultad	Normalmente se quema	Muy alta
III	Clara en invierno y bronceada en verano	Verdes o marrones	Castaño	Bronceado gradual	Algunas veces se quema	Alta
IV	De oscura a morena	Marrones	Moreno	Se broncea con facilidad	Raras veces se quema	Normal
V	De oscura a morena	Marrones o negros	Castaño oscuro o negro	Se broncea muy fácilmente	Raras veces se quema	Normal-baja
VI	Muy oscura	Marrones oscuros o negros	Negro y rizado	Se broncea muy fácilmente	Nunca se quema	Baja

Fuente: Djavid A. 2021.

- Antecedentes familiares: Entre el 5% y 10 % del melanoma se produce en familias con predisposición hereditaria. Los que tiene familiares de primer grado con antecedente de melanoma, en los padres aumentan el riesgo en 2.4 y en 1 hermano aumenta el riesgo a 2.98 de padecer melanoma. Los síndromes del lunar B-K y familiar aumentan el riesgo de melanoma ya que presentan rasgos autosómicos dominantes.

La mutación germinal más común identificada en las formas familiares de melanoma es CDKN2A, estas dan como resultado cambios que alteran la función de p16, un regulador negativo de la progresión del ciclo celular. También se han

identificado mutaciones de la línea germinal en CDK4 en el melanoma familiar. Otras mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2, p53 y RB1, aumentan el riesgo de melanoma y otros cánceres como de mama, ovario y próstata <sup>9,14</sup>.

- Xeroderma Pigmentosa: Es un trastorno que se caracteriza por una mayor sensibilidad a la RUV, que aumenta 2.000 veces mayor el riesgo de padecer melanoma, en comparación con la población en general <sup>14</sup>.
- Historia personal de cáncer: La historia personal de cáncer tipo melanoma, aumenta el riesgo de padecer un segundo melanoma, mayormente se presenta durante el primer año de su diagnóstico, tiene un 3% y un 8% la probabilidad de desarrollarse de nuevo, también aumenta el riesgo de padecer un segundo cáncer primario<sup>9,14</sup>.
- Tabaquismo y Alcoholismo: Se ha encontrado estudios donde el tabaquismo provoca mayor metástasis en el ganglio centinela, aumento del espesor de Breslow, ulceración del melanoma, y desarrollo de melanoma <sup>14</sup>. El aumento del consumo de alcohol se asocia con la elevación de la melanina cutánea, aumenta la gravedad de las quemaduras solares, ya que actúa como fotosensibilizador en combinación con la luz ultravioleta generando especies reactivas de oxígeno<sup>11,12</sup>.
- Nivel Socioeconómico y escolaridad: El factor socioeconómico bajo, tener escolaridad baja, predispone a que los pacientes sean diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, o con mayor riesgo de muerte. Los adultos jóvenes con seguro público o sin seguro presentan más riesgo que en comparación de aquellos pacientes con seguro privado <sup>9,14,18</sup>.
- Inmunosupresión: Los pacientes que han presentado infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, o han tenido antecedentes de trasplante de órganos sólidos como de riñón y de hígado, aumentan el riesgo de 2 a 4 veces de desarrollar melanoma en comparación de los no trasplantado, como también se presenta aumentado en los receptores de trasplantes. Enfermedades como la



leucemia linfocítica crónica, linfomas no Hodgkin, generan un riesgo mayor de desencadenar melanoma <sup>10,11,12,14</sup>.

- Medicamentos: Los medicamentos incluida el sirolimus y ciclosporina, que se utilizan como supresores en pacientes trasplantados aumentan el riesgo de desarrollo de melanoma <sup>14</sup>.
- Factores reproductivos: Se ha demostrado que la mayor exposición a estrógenos endógenos, como tener la menarquia temprana menos de 10 años, aumenta el riesgo de padecer melanoma <sup>19,20</sup>.
- Herbicidas: Uno de los factores ambientales como el uso de herbicidas aumentan el riesgo de desarrollar melanoma, ya que generan especies reactivas de oxígeno, provocando disfunción a nivel mitocondrial, lo que lleva a detener el ciclo celular, y muerte celular, como también ciertos herbicidas producen desregulación en el gen p53 y daño al ADN, desencadenando así el tipo de melanoma acral <sup>10</sup>.
- Falta de consulta médica: Estudios han demostrado que la falta a la atención medica ha retrasado el diagnóstico de cáncer de piel tipo melanoma, los hombres son menos propensos a examinar su piel que las mujeres, o acudir a un dermatólogo para un examen de la piel, por lo que se ha demostrado menos supervivencia en hombres que en mujeres <sup>5,7</sup>.
- Pareja: Se encontró que tener una pareja ayuda a una detección temprana de lesiones de la piel en hombres frente aquellos que no convivían con una eran detectados en estadios más avanzados de cáncer de piel <sup>18</sup>.
- Factores dietéticos: El consumo de frutas cítricas en un porcentaje de 1.6% se asocia con un mayor riesgo de melanoma, esto debido a la presencia de psolarenos y furocumarinas en estas frutas que interactúan con la luz ultravioleta y estimular la proliferación de células de melanoma <sup>11,12</sup>.

- **Obesidad:** El exceso de grasa corporal induce la actividad del oncogén BRAF V600E a través de la señalización metabólica y suprime la defensa inmunitaria <sup>21</sup>.

### **7.2.5. Clasificación clínico patológica**

El melanoma se divide en diferentes subtipos, entre los más frecuentes están:

**Melanoma de extensión superficial:** Se asocia con un bajo grado de daño solar acumulativo<sup>22</sup>. Se desarrollan en la mayoría de los casos en lesiones precursoras benignas como en el nevo melanocítico benigno, y es el que se presenta en mayor frecuencia en pacientes adultos jóvenes<sup>23</sup>. Es el tipo más común en poblaciones de origen europeo, y es de evolución de 1 a 5 años<sup>5,7</sup>. Más del 60 por ciento de los melanomas de extensión superficial se diagnostican como tumores delgados y altamente curables que tienen  $\leq 1$  mm de espesor, en hombres se observa con más frecuencia en el área del tronco y en las mujeres en miembros inferiores<sup>24</sup>.

Se presenta como una placa con áreas amarronadas u oscuras, sobreelevadas, irregulares e induradas, que a menudo muestran manchas rojas, blancas, negras o azules o a veces nódulos protuberantes azul negruzcos. Como también se puede observar pequeñas muescas o irregularidades en los bordes, con agrandamiento o cambios de color<sup>25</sup>.

**Melanoma Nodular:** Se presenta como un lunar muy pigmentado, liso sobreelevado o como un pólipo nodular, con color no uniforme, azul oscuro, gris, negro, roja o rosada con trazos marrón o borde negro, como también se puede presentar como una placa ulcerosa o vegetante, que se origina en la mayoría de los casos de un nuevo nevo o también de un nevo existente. Es de evolución rápida, de un par de meses, el tamaño de la lesión puede variar de 1 a 3 cm y luego a lesiones de mayor tamaño, se encuentran con frecuencia en la cabeza, cuello y tronco<sup>16</sup>. Este tipo de cáncer es el que se presenta en un 12.4% en adultos jóvenes e inicia su crecimiento en fase vertical alcanzando mayor espesor y metástasis, siendo de mal pronóstico por su rápido nivel de diseminación<sup>22,23</sup>.

Melanoma Acral: Este subtipo de melanoma se encuentra en un porcentaje de 2.6% en la población adultos jóvenes<sup>15</sup>. Es un tipo de melanoma poco frecuente, sin embargo, con una pequeña proporción de casos en poblaciones de ascendencia europea, se presenta en un porcentaje mayor en poblaciones como los afroamericanos, hispanos y asiáticos, en una mayor proporción en hombres que en mujeres, es de evolución lenta cerca de 2.5 años a partir de la aparición hasta su diagnóstico, este subtipo no presenta una relación con la exposición solar<sup>5,7,22</sup>.

Afecta a zonas distales como palmas, plantas o debajo de las uñas. Se presenta como una mácula pigmentada, oscura e irregular con áreas de ulceración y sangrado, también de color marrón-negra a veces elevadas, de crecimiento radial, luego durante el crecimiento vertical surgen pápulas y nódulos focales, de color marrón, negro, azul y áreas despigmentadas, de bordes irregulares, pero pueden estar definidos <sup>16,17</sup>. Este tipo de melanoma suele diagnosticarse con menor frecuencia, ya que se presenta en regiones ocultas a la vista <sup>25</sup>.

Presenta una alta incidencia de variación en el número de copias con múltiples amplificaciones de genes como CCND1, hTERT, CDK4, RICTOR, KIT, MDM2, MDM4, GAB2, PAK1, EGFR y PDGFRA. También se observan mutaciones de genes como BRAF, NRAS y KIT en un subconjunto de casos y mutaciones de pérdida de función en NF1, TP53 y CDKN2A. Hasta el 41% de los melanomas acrales presentan mutaciones en los promotores de TERT <sup>22</sup>.

Melanoma lentigo maligno: Este tipo de melanoma es menos común y ocurre en una población algo mayor se presenta en áreas de la piel que están muy expuestas al sol, se presenta con mayor frecuencia como una mácula o parche marrón irregular en la región de la cabeza y el cuello (la mejilla en las mujeres, el cuero cabelludo en los hombres), varía en el tamaño y puede alcanzar dimensiones muy grandes sin afectar la dermis, probablemente en mayor medida que en otras formas de melanoma in situ. Puede presentar variaciones en tamaño y color, desde marrón oscuro o solo claro, eritematoso amelanótico o color piel. Los pacientes más afectados son caucásicos de edad avanzada, pero también pueden afectar a pacientes más jóvenes con piel dañada por el sol e incluso

a niños con enfermedades como la xeroderma pigmentoso<sup>22</sup>.

### **7.2.6. Modelo de progresión**

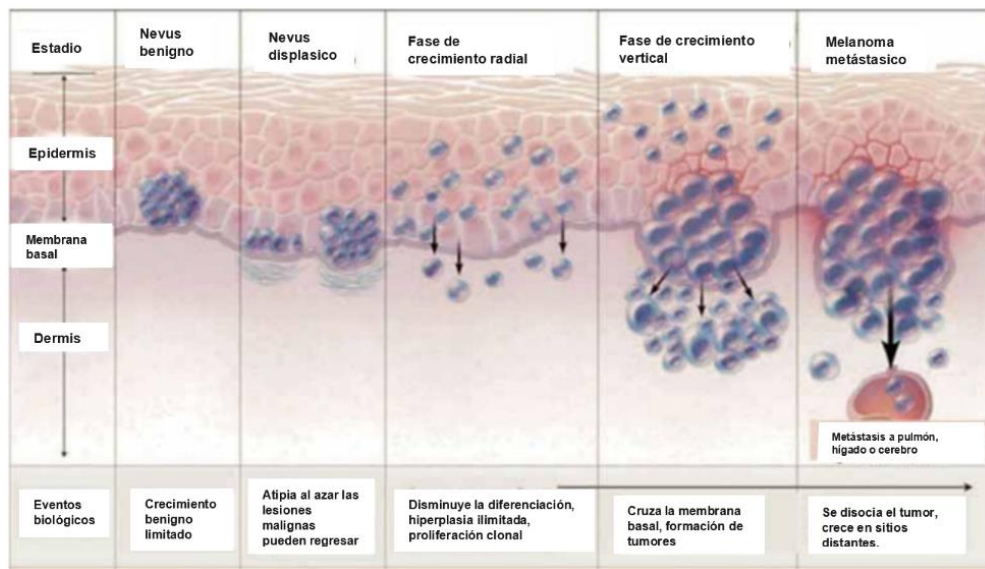
Clark et al, en 1984, propusieron un modelo que describe los cambios histológicos en los melanocitos normales hasta su progresión a melanoma.

- Como primer evento ocurre una hiperplasia y la formación de un nevo benigno, compuesto de melanocitos nevales formando la lesión hiperplásica que no progresa debido a una senescencia celular inducida por oncogenes, limitando su crecimiento; solo algunos de estos nevos progresaran a neoplasias. Este crecimiento suele ser influenciado por mutaciones en el gen BRAF y NRAS.
- Como segundo evento se formará una atipia celular: consiste en el crecimiento atípico de un nevo displásico previo o de un nevo nuevo, se le considera una lesión premaligna en esta ocurre un crecimiento anormal, daño en la reparación del ADN y en la susceptibilidad a la apoptosis. En este evento aparte de la mutación de BRAF Y NRAS se produce una pérdida de activación de otros genes como CDKN2A, CDK4, PTEN, BAX/BIM, Bcl2/Bcl – XL, MLNA SILV, lo cual produce una proliferación celular descontrolada.
- Como tercer evento se formará un crecimiento radial: las células atípicas proliferan de forma descontrolada produciendo el crecimiento del tumor en la epidermis, considerándose el primer estadio maligno de melanoma.
- Como cuarto evento en la fase de crecimiento vertical: se presenta una disminución de la diferenciación celular, se produce una proliferación clonal y las células atípicas adquieren la habilidad de infiltrarse en la membrana basal hacia la dermis papilar y pueden llegar a extenderse hasta la dermis reticular e inclusive hipodermis. la expresión de antígenos disminuye evadiendo la respuesta inmune por lo que se empiezan a ver incapaces de liberar perforinas y enzimas citotóxicas, Las células dendríticas se encuentran defectuosas por tanto no expresan adecuadamente moléculas estimuladoras produciendo una regulación baja de LT, y las citocinas inmunosupresoras se encuentran aumentadas tratando de

promover un ambiente inmunosupresor.

- Como quinto evento evolucionara a melanoma metastásico: la etapa final donde se produce la propagación celular hacia otras áreas de la piel y órganos, donde establecen focos metastásicos de proliferación. En esta fase la respuesta inmunitaria se encuentra disminuida más que en la de fase de crecimiento vertical.

Figura 8: Modelo de progresión del melanoma.



Fuente: Djavaid A. 2021.

### 7.2.6.1. Respuesta inmune en melanoma

El sistema inmunológico humano tiene la difícil tarea de distinguir entre lo propio y lo no propio. Para comunicar a las células del sistema inmunológico que una célula somática es una célula propia sana, todas las células nucleadas tienen proteínas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en sus superficies. Estos complejos muestran epítopos que provienen de proteínas que se expresaron y luego se degradaron dentro de la célula. Estas proteínas pueden ser autoproteínas o no propias<sup>5</sup>.

Si los epítopos que se muestran en las proteínas MHC de clase I no son propios, se alerta al sistema inmunológico de que hay un patógeno presente dentro de la célula y

la célula debe ser neutralizada. Las células cancerosas son esencialmente células propias, pero son altamente mutagénicas, y las células inmunes pueden reconocer como aberrantes los epítomos que muestran las proteínas MHC en sus superficies, lo que indica que las células están enfermas y necesitan ser neutralizadas. El melanoma tiene la tasa más alta de mutaciones de cualquier cáncer, como resultado, producen una amplia gama de antígenos tumorales que son reconocidos por el sistema inmunológico y son altamente inmunogénicos <sup>5</sup>.

Los antígenos tumorales se clasifican en dos grupos; antígenos asociados a tumores (TAA), que se encuentran principalmente en células tumorales, aunque también se expresan en células normales, y antígenos específicos de tumores (TSA), que se expresan únicamente en células tumorales. Los tumores de melanoma también tienen un grupo de antígenos específicos de las células de melanoma; Estos antígenos participan en la diferenciación del melanoma y se denominan antígenos de diferenciación del melanoma (MDA). Los TAA, TSA y MDA son proteínas que se muestran en las proteínas MHC de clase I en las superficies de las células de melanoma, que pueden alertar al sistema inmunológico de que las células están enfermas <sup>5</sup>.

Los antígenos mostrados en las proteínas MHC de clase I son reconocidos por los receptores de células T (TCR) que se encuentran en los linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+, que pueden matar células que no son propias o que están enfermas. Las proteínas MHC de clase II están presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC), como los macrófagos y las células dendríticas. Las APC toman proteínas extracelulares del medio ambiente y las muestran a las células T auxiliares (Th) CD4 +, que luego activan una respuesta inmune a antígenos específicos <sup>5</sup>.

Una vez que el sistema inmunológico ha sido alertado de la presencia de células propias o enfermas, los linfocitos invaden el tejido y comienzan a matar las células aberrantes. Estos linfocitos, cuando se visualizan histológicamente en el microscopio en la evaluación de un tumor, se denominan linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), y la cantidad de TIL presentes en un tumor es un indicador de pronóstico en algunos tumores, incluidos los melanomas. Si no hay TIL presentes en un tumor, esto es una señal de que

el tumor ha evadido el sistema inmunológico y se correlaciona con un peor pronóstico. Este proceso se conoce como edición inmune <sup>5</sup> .

Hay tres fases de edición inmune: eliminación, equilibrio y evasión. Durante la fase de eliminación, las células asesinas naturales (NK), las células dendríticas (DC), las CTL y las células B ingresan al microambiente del tumor o al tejido periférico y comienzan a matar las células cancerosas más rápido de lo que pueden crecer. En la fase de equilibrio, las células cancerosas crecen constantemente, pero son suprimidas por las células inmunes; por lo tanto, el sistema inmunológico contrarresta el crecimiento y la expansión de las células cancerosas. Finalmente, si los tumores entran en la fase de evasión de la edición inmune, las células tumorales pueden desarrollar estrategias para neutralizar la respuesta inmune, lo que les permite crecer sin control <sup>5</sup> .

Se ha demostrado que algunos melanomas regulan negativamente los TAA y MDA, lo que inhibe el reconocimiento y la eliminación de las células tumorales por parte de los CTL. También se ha demostrado que los melanomas secretan moléculas inmunoinhibidoras como el factor de crecimiento de transformación beta (TGF- $\beta$ ), la prostaglandina E2 (PGE2) y citocinas inmunosupresoras. Otra forma común en que las células del melanoma evitan la detección inmunitaria es mediante la manipulación de los puntos de control inmunitarios <sup>5</sup>.

En la superficie de las células T hay una proteína llamada proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Cuando una célula inmunitaria reconoce el ligando PD-1 (PD-L1/2) en la superficie de las células somáticas, esto comunica además a las células inmunitarias que la célula es una célula propia, lo que conduce a la inhibición del sistema inmunitario, promoviendo la autoprotección, tolerancia y prevención de la autoinmunidad. El punto de control inmunológico PD-1 normalmente regula el sistema inmunológico al inducir la apoptosis de las células T en maduración que reconocen autoantígenos en los ganglios linfáticos. PD-1 también previene la apoptosis de las células T reguladoras, que son células antiinflamatorias que reprimen la respuesta inmune a las propias células <sup>5</sup> .

Este mecanismo normalmente protege el tejido del daño durante las respuestas inmunes antimicrobianas; sin embargo, PD-L1/2 comúnmente se sobreexpresa en

cánceres, incluido el melanoma, lo que permite a las células tumorales apagar efectivamente la respuesta inmune y evadir la destrucción inmune. A medida que ha aumentado el conocimiento sobre la respuesta del sistema inmunológico al cáncer y los mecanismos por los cuales las células cancerosas evaden el sistema inmunológico, se han desarrollado nuevas terapias para intentar redirigir el sistema inmunológico y estimular una respuesta antitumoral <sup>5</sup> .

La regulación de la respuesta de las células T por CTLA4 y PD1, se produce una activación de las células T por parte de las células dendríticas, requiere señalización tanto por parte de los complejos MHC como de CD28. La unión de CTLA4 a B7-1/2 (CD80/86) suprime la activación de las células T y actúa como un mecanismo de retroalimentación para prevenir una respuesta inmune. La unión al complejo de MHC clase I de las células de melanoma conduce a la activación de las células T y a la expresión de PD-1. Cuando PD-1 se une al PD-L1/2 expresado por las células tumorales, esto conduce a la desactivación de las células T. Los anticuerpos contra CTLA4, PD1 o PD-L1/2 evitan la unión a ligandos asociados, conduciendo la activación de las células T y la estimulación de una respuesta inmune a las células tumorales <sup>5</sup> .

### **7.2.7. Clasificación genómica del melanoma**

Se ha evidenciado mutaciones genéticas en los cambios de progresión del melanoma, los cuales involucran una producción anormal de genes en diferentes vías de señalización celular, que son responsables de la aparición de los diferentes tipos de melanoma, dentro de ellos están:

#### **7.2.7.1. Genes implicados en la vía MAP quinasa**

Las mutaciones que son activados en la vía MAP quinasa, pueden ser de diferentes tipos que, en su funcionamiento normal, estas son encargadas de la multiplicación, maduración y muerte celular<sup>26</sup>, dentro de las que desarrollan melanoma en adultos jóvenes están:

- BRAF: Las mutaciones en el protooncogén BRAF ha sido encontrado con mayor



frecuencia en pacientes adultos jóvenes, en un 63.8%<sup>23,27</sup>.

Estas mutaciones sustituyen el ácido glutámico por valina en el codón 600 (V600E), lo que produce la activación de BRAF y las vías de señalización cMAPK, que resulta en mayor proliferación celular. Se cree que la mutación BRAF V600E, no puede por sí solo transformar las células normales en melanoma, sino que necesita de otro para estimular la proliferación celular <sup>23,27</sup>.

- NRAS: Es el gen que estimula la vía MAPK, y su mutación en el grupo de pacientes adultos jóvenes se encontraba un 10.6% y es el oncogén que se encuentra mutado en nevos congénitos y en menor frecuencia en los nevos melanocíticos adquiridos <sup>23,27</sup>. Los pacientes con estas mutaciones presentan un engrosamiento tumoral de crecimiento vertical atribuido a las alteradas tasas de proliferación celular <sup>23,27</sup>.

#### **7.2.7.2. Genes implicados en la regulación del ciclo celular**

- CDKN2A: Las mutaciones en la línea germinal CDKN2A aumentan 65 veces el desarrollo de melanoma, y es encontrada en la mayoría de familias que han presentado melanoma, siendo la edad de 35 años el momento en el que fueron diagnosticados <sup>26</sup>, codifica dos productos de genes supresores de tumores, los cuales son el inhibidor del ciclo celular p16 (INK4A) y p14 (ARF), su función es prevenir la degradación de p53. En el melanoma familiar está implicada la mutación de CDKN2A, en aproximadamente el 20-40% de los casos de melanoma familiar <sup>27,28</sup>.
- P53: La mutación en la línea germinal de este gen, no permite la supresión de tumores, ni regula los genes relacionados con la apoptosis, provocando así que aumente el riesgo de padecer cáncer por melanoma a la edad de 30 años en ambos sexos, por lo que se recomiendan la realización de estudios clínicos y paraclínicos periódicamente <sup>26,29</sup>.
- BAP1 (Proteína 1 asociada a BRCA1): es un gen supresor de tumores en 3p21 que codifica una enzima desubiquitinante, implicado en la modulación de la

cromatina, la regulación transcripcional y la reparación de daños en el ADN<sup>30</sup>. Las mutaciones heterocigotas en este gen producen al desarrollo de melanoma cutáneo, de Spitz y melanoma uveal prevaleciendo a un estadio metastásico <sup>26</sup>.

#### **7.2.7.3. Genes implicados en la vía PIK3, AKT mTOR/AMPK**

- PTEN: Los individuos con mutaciones en este gen presentan un alto riesgo de padecer cáncer por melanoma durante toda la vida, siendo también esta mutación encontrada en otros sistemas afectados como la mama, tiroides, colorrectal, endometrio y riñón <sup>26</sup>.

#### **7.2.7.4. Genes implicados en el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (NER)**

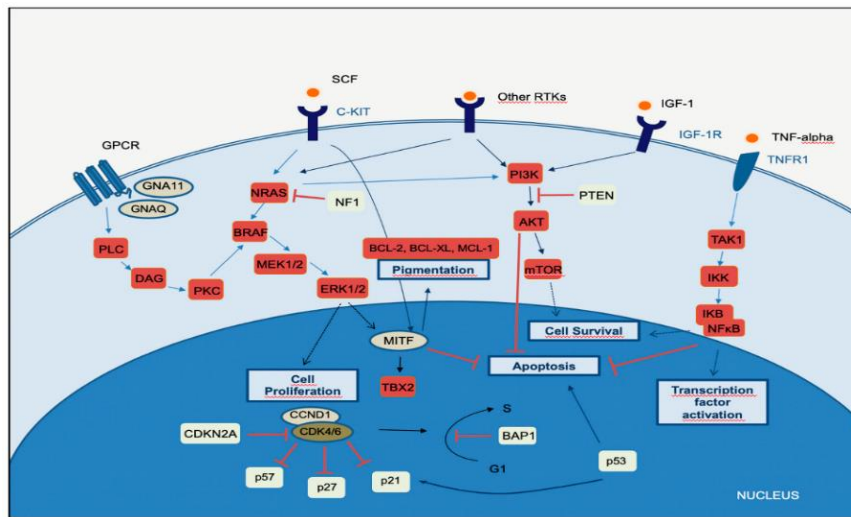
- ERCC4: La mutación en este gen, está relacionado con el trastorno de xeroderma pigmentosa la cual aumenta el riesgo de melanoma en edades tempranas y el 5% de desarrollar la enfermedad, en comparación con la población general <sup>26</sup>.
- TERT: Las mutaciones somáticas y de la línea germinal en TERT, que codifica uno de los componentes principales de la telomerasa, se puede presentar en el melanoma. Las mutaciones somáticas del promotor TERT se consideran una de las mutaciones secundarias más tempranas después de las mutaciones conductoras BRAF y NRAS, y se encuentran en 30% a 70% de los melanomas esporádicos, especialmente melanomas nodulares o de extensión superficial<sup>28</sup>. TERT codifica una transcriptasa inversa, que junto con TERC, crea una plantilla para la adición de telómeros y forma los componentes principales de la telomerasa. Mientras que los telómeros cortos conducen a la senescencia celular, los telómeros más largos se asocian con cáncer tipo melanoma cutáneo <sup>28</sup>.

Las mutaciones de la línea germinal en el promotor TERT son raras, pero predisponen al melanoma de aparición temprana y otros tipos de tumores. En un estudio de 675 familias conocidas por mutaciones de alta penetrancia (CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, ACD y TERF2IP), solo se encontró una familia

con una mutación del promotor TERT. Familias con mutación de la línea germinal TERT, diagnosticado entre las edades de 18 y 46 años con una media de 34 años. Se ha encontrado que familias con esta mutación presentan un cuadro clínico más agresivo y con ello la muerte más rápida <sup>28</sup>.

Si bien las mutaciones somáticas del promotor TERT se asocian con factores de mal pronóstico, incluido el aumento del grosor del tumor, la ulceración, una alta tasa mitótica y metástasis en los ganglios linfáticos, y coexisten con alteraciones de BRAF y CDKN2A<sup>28</sup>.

Figura 9: Vías moleculares del melanoma.



Fuente: Teixido C. 2021.

### 7.2.8. Diagnóstico

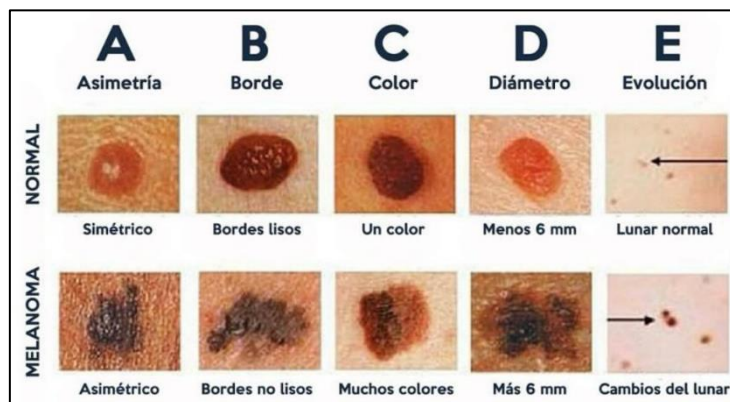
La detección temprana del melanoma es importante ya que se puede aumentar la supervivencia y disminuir la tasa de mortalidad. Dentro los antecedentes médicos, como su historial de quemaduras y bronceados, y si el paciente o algún miembro de la familia ha tenido melanoma, u otro tipo de cáncer de piel. El autoexamen de la piel es práctico y eficaz para todos los grupos de edad. Pero el examen físico completo por parte del médico, es crucial para la detección en estadios más tempranos de la enfermedad <sup>31</sup>.

- Diagnóstico clínico: Se han descrito diferentes métodos de detección clínica de la piel sencillo que lo puede realizar tanto el médico especialista como el médico

general, dentro de ellos se encuentran:

Regla ABCD: Se utiliza para identificar las señales de advertencia de un cáncer tipo melanoma e incluye asimetría, bordes irregulares, variación del color, diámetro > 6 mm, con el fin de evidenciar lunares que aparecen rápidamente o cambian de coloración o de tamaño<sup>31</sup>.

Figura 10: Regla del ABCDE para identificar las señales de advertencia del melanoma.



Fuente: Jaramillo S. 2022.

Regla del patito feo: Se refiere a la presencia de lunares que no coinciden con el fenotipo nevus del paciente, el signo del patito feo desempeña un papel importante en el proceso general de reconocimiento de patrones para diagnosticar una lesión pigmentada en la práctica diaria. Aunque los médicos pueden tener un umbral diferente en su percepción de un patito feo, existe un buen acuerdo más allá del azar entre los expertos en el reconocimiento de lesiones que son diferentes de los nevus característicos en un paciente dado. Una lesión pigmentada diferente a las otras en un paciente se debe considerar sospechosa, incluso si no cumple el ABCDE. Se propuso para que el médico identificara aquellas lesiones en pacientes con múltiples nevus y tiene el potencial de reducir el número de biopsias en un factor de siete en lugar de forma individual<sup>16,32</sup>.

TBSE: El examen de la piel de todo el cuerpo, aumenta la probabilidad de identificar melanoma y reduce la incidencia de melanomas gruesos, con una supervivencia a 5 años del melanoma fino cercana al 99%, se sugiere un examen exhaustivo y profundo de todo el cuerpo, incluidas las zonas anatómicas poco conocidas.

Las siguientes áreas durante el TBSE se encuentran: cuero cabelludo, orejas, cara y cuello, tronco, senos, áreas inframamarias, axilas, extremidades, palmas y plantas, uñas de manos y pies, espacios interdigitales y glúteos<sup>33</sup>.

Regla de 7 puntos de Glasgow: Son un conjunto de criterios que se crearon para la derivación o biopsia, en la lista de verificación de siete puntos de Glasgow, incluye tres características mayores y cuatro características menores. Se asigna una puntuación de 2 a cada característica principal, mientras que se asigna una puntuación de 1 a cada característica menor. La presencia de cualquier característica mayor más una característica menor o al menos tres características menores es una indicación de derivación<sup>16</sup>.

Tabla 3: Listado de verificación de 7 puntos de Glasgow.

Lista de verificación de 7 puntos de Glasgow
Mayor
Cambio de tamaño o nueva lesión
Cambio de forma/borde irregular
Cambio de coloración o pigmentación irregular
Menor
Diámetro 7 mm
Inflamación
Costras o sangrado
Cambio sensorial/picazón

Fuente: López C. 2021.

Signo de Caperucita Roja: Es aquella lesión en el cual a pesar de ser clínicamente parecida a otras circundantes se descubre que es sospechosa de ser un posible melanoma. Para su reconocimiento se necesita de la dermatoscopia para confirmar las características propias compatibles con melanoma.

Diagnóstico dermatoscópico: En el año 1989, se introdujo la dermatoscopia de mano, para ampliar y visualizar la epidermis y la dermis más profundas que no es visible al ojo humano. La dermatoscopia es la herramienta no invasiva más utilizada en el campo

de la dermatología, con una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de melanoma<sup>31</sup>.

Tabla 4: Estructuras específicas de melanoma en dermatoscopia.

Estructuras específicas de melanoma en dermatoscopia
Red pigmentaria atípica
Red negativa
Proyecciones irregulares
Glóbulos y puntos atípicos
Áreas bronceadas periféricas sin estructura
Manchas atípicas
Múltiples áreas pequeñas hiperpigmentadas de forma irregular
Líneas cutáneas prominentes
Líneas anguladas
Velo azul-blanquecino sobre un área elevada de la lesión
5-6 colores
Líneas blancas brillantes
Estructuras de regresión <ul style="list-style-type: none"> <li>* Múltiples puntos grises</li> <li>* Despigmentación tipo cicatriz</li> <li>* Velo azul-blanquecino sobre un área deprimida de la lesión.</li> </ul>
Vasos atípicos <ul style="list-style-type: none"> <li>* Puntiformes</li> <li>* Lineales e irregulares (Serpentina)</li> <li>* glóbulos rojo-lechosos</li> <li>* Patrón polimorfo</li> <li>* Sacacorchos</li> </ul>

Fuente: Cabrera R. 2020.

Dermatoscopia digital secuencial: Vigila por medio de imágenes digitales las

lesiones preocupantes en periodos a corto plazo de 3 meses o a largo plazo de 6 a 12 meses, que ayuda en el diagnóstico precoz del melanoma, se requiere 7 minutos por paciente y 15 segundos por lesión. Es útil para monitorear a pacientes de alto riesgo como melanoma múltiple, síndrome de lunar atípico familiar, se asocia a la detección de melanoma más delgados <sup>9</sup>.

Fotografía total del cuerpo: Es la imagen estandarizada de toda la superficie de la piel en una sola captura y se utiliza para documentar lesiones y proporcionar un punto de referencia para el seguimiento longitudinal en las citas posteriores, esta se realiza en cabinas de imágenes especializadas que capturan en 5 minutos. Y es de gran ayuda en pacientes que presentan mayor cantidad de lunares y permite ahorrar tiempo en el seguimiento individual de cada nevo<sup>9</sup>. La ventaja de fotografía total del cuerpo sobre dermatoscopia digital secuencial es que ayuda a detectar melanoma que surge de nuevo, también lesiones preexistentes con sospecha clínica, para ser seguidas con dermatoscopia digital secuencial en pacientes con riesgo elevado de melanoma <sup>31</sup>.

Microscopía confocal de reflectancia: Es un tipo de técnica de imagen cutánea especializada no invasiva, que obtiene imágenes de secciones delgadas horizontales de la piel, puede llegar a una profundidad de hasta aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , lo que permite el examen de la unión dermoepidérmica, donde surge el melanoma, por lo que obtiene imágenes en vivo en blanco y negro parecidas a las histológicas. Se ha usado como evaluación de segundo nivel cuando se han detectado lesiones sospechosas debido a sus características clínicas o dermatoscópicas previas. Ha demostrado ser una herramienta que ha disminuido la extirpación de lesiones innecesarias<sup>17</sup>.

Para el diagnóstico de melanoma en MCR se basa en la presencia de células atípicas, al menos 2 veces el tamaño de los queratinocitos, redondeadas o dendríticas en la unión dermoepidérmica o en la epidermis. Se ha provisto de 2 características claves la primera como células atípicas  $>20 \mu\text{m}$  y el desorden arquitectural de la zona de unión entre la epidermis y las capas de la dermis y suele presentarse papilas sin bordes, patrón desorganizado, caótico de anillos, mallas y/o patrón de porciones distribuidos asimétricamente o de apariencia irregular. El desorden arquitectural de la zona de unión

debe abarcar un 10% del área de la lesión<sup>17</sup>.

Espectroscopia de impedancia eléctrica: Aplica corriente eléctrica indolora a la piel utilizando una sonda portátil para distinguir lesiones benignas y malignas sobre la base de diferencias eléctricas innatas, con este método logra una sensibilidad del 96.6% <sup>17</sup>.

Aplicaciones móviles: Se han implementado numerosas aplicaciones móviles que se puede utilizar en teléfonos, tabletas o computadores para la detección y evaluación de riesgo de melanoma, unas están dirigidas al paciente y pueden ayudar al médico a evaluar los cambios de las lesiones cutáneas, y también aplicaciones dirigidas al médico para llevar un mejor control del seguimiento de pacientes y la evaluación dermatoscópica, algunas de estas aplicaciones utilizan inteligencia artificial<sup>23,27</sup>.

Tabla 5: Aplicaciones móviles dirigidas a pacientes para el seguimiento de nevus.

Nombre de la Aplicación	¿Quién hace la evaluación?	Descripción
ApreSkin you	Persona	El paciente marca y registra los problemas de la piel, lo que permite comparar los cambios en el tiempo. Se puede compilar una lista de vigilancia, para recordar al paciente que los revise periódicamente.
CompariSkin	Persona	Captura imágenes de la piel y compara una al lado de la otra. Grafica los resultados después de la visita al médico y tiene alertas integradas para citas.
Derma Analytics	Computadora	Permite a los pacientes monitorizar y analizar lesiones y lunares sospechosos. Se realiza con la tecnología clínicamente validada y pendiente de patente de un derma que preselecciona y analiza cada foto, clasificando cada lunar con un nivel de riesgo potencial antes de archivarlo en la plataforma para referencia futura.
DermLite	Persona	Convierte el iPhone en un dermatoscopio digital de alta resolución, donde captura fotografías de la piel dermatoscópicas permitiendo evaluarlas, se utiliza sin costo con algunas funciones con paga.
Estudio de melanoma de Mole Mapper	Persona	Realiza mapeo de lunares en una silueta del cuerpo humano con recordatorios. Puede agregar una imagen de primer plano de cada topo con un objeto de referencia.
Skin Cancer App - MySkinPal	Persona	Los pacientes toman fotografías de lunares, se almacenan en el dispositivo junto con fechas y otra información. Los datos nunca se cargan ni guardan en ningún otro lugar, pueden reproducir imágenes para ver cómo evolucionan los lunares con el tiempo y pueden agregar filtros de color para



		ayudar a identificar patrones malignos. Y compartirlos con el médico.
Skin Monitor	Persona	Permite a los pacientes tomar fotografías de lesiones cutáneas, registrar la ubicación y la fecha de la imagen y crear recordatorios de nuevas imágenes en el futuro para facilitar el seguimiento.
Tibot	computadora	El paciente carga una imagen de una lesión cutánea y Tibot utiliza un motor de inteligencia artificial para rastrear 12 afecciones cutáneas comunes de alto nivel y un aproximado de 90 afecciones de bajo nivel. Luego conectará al usuario con dermatólogos cercanos.
UMSkinCheck	Persona	Diseñado para el autoexamen y la vigilancia del cáncer de piel que permite almacenar una biblioteca fotográfica de cuerpo completo, realizar un seguimiento de los lunares/lesiones detectadas, acceder a videos informativos y literatura y completar una calculadora de riesgo de melanoma.

Fuente: Joven A. 2020.

Tabla 6: Aplicaciones móviles dirigidas a los médicos para la evaluación de nevus.

Nombre de la aplicación	¿Quién hace la evaluación?	Descripción
Derm Engine (motor dermatológico)	Persona	Se integra con la plataforma web segura DermEngine. Administra los registros de casos y las visitas para mejorar el flujo de trabajo y simplificar la documentación. Compatible con cualquier dermatoscopio, incluido el MoleScope para iPhone.
Telescopio 3	Persona	Dirigido a cualquier médico que evalúe una lesión. La aplicación se combina con un dermatoscopio acoplable que se conecta a un iPhone. Incluye almacenamiento cifrado en la aplicación protegida con contraseña y la plataforma de almacenamiento web FotoFinder Hub con puntuación de IA y servicio de segunda opinión.
VisualDx con DermExpert	Persona	DermExpert es una función adicional de VisualDx que utiliza el Core ML de Apple para analizar el tipo de lesión cutánea de un paciente a través de una fotografía tomada en el punto de atención. El proveedor puede confirmar visualmente un diagnóstico comparando imágenes médicas con la presentación del paciente.

Fuente: Joven A. 2020.

Teledermatología: Es un estudio prometedor en casa para la detección temprana de lesiones iniciales en la piel, se realizan consultas por video en tiempo real, aumenta el acceso a la atención dermatológica y se asocia con una alta satisfacción y reduce el tiempo de espera a los pacientes, este puede incluir la dermatoscopia móvil, con almacenamiento y reenvío de captura de imágenes dermatoscópicas de alta resolución y la recuperación de imágenes en un monitor de computadora, aumentando la detección de cáncer<sup>23,27</sup>.

Diagnóstico Histopatológico: El diagnóstico definitivo de melanoma se realiza mediante el estudio histopatológico, en esta se realiza la biopsia por escisión completa del espesor total de la lesión sospechosa con un margen de 1 a 3 mm de piel normal y que se extienda a una profundidad que abarque la parte más gruesa de la lesión. También se puede realizar la biopsia por incisión parcial en lesiones muy grandes o en áreas como la cara, la palma o la planta, la oreja, el dedo distal o las lesiones subungueales<sup>17</sup>.

En las lesiones pigmentadas de las uñas, la técnica de la biopsia depende de la presencia de pigmentación periungular llamado signo de Hutchinson, el origen del pigmento en la matriz proximal o distal, y la amplitud y localización de la banda pigmentada dentro de la placa unguear. El examen del borde libre de la uña con dermatoscopia es una ayuda útil para identificar la región de la matriz donde se origina el pigmento y decidir el sitio de la toma de la biopsia en la matriz unguear distal o proximal. Con el crecimiento normal de la uña, el pigmento producido en la matriz proximal se alojará en la porción más superior de la placa unguear y el pigmento producido en la matriz distal se alojará en la porción más inferior de la placa unguear <sup>17</sup>.

La visualización de la localización del pigmento dentro de la placa unguear con dermatoscopia, puede plantear dificultades en personas inexpertas, ante la duda, se puede tomar un fragmento de placa unguear para realizar coloración de Fontana-Masson y definir la localización del pigmento. Sin embargo, ante la sospecha de melanoma unguear, se recomienda tomar biopsias amplias que incluyan la región proximal y distal de la matriz unguear. Para melanoniquias de 3 a 6 mm de ancho, se recomienda realizar una biopsia generosa y transversal de la matriz. Si por dermatoscopia se sospecha que

el origen del pigmento se encuentra en la región proximal de la matriz ungular, se recomienda realizar una biopsia por escisión en bloque<sup>17</sup>.

Para melanoniquias de menos de 3 mm de ancho, localizadas en la región central de la placa ungular, se recomienda realizar biopsia en sacabocado en dos pasos: primero, se puede retirar la lámina ungular en forma parcial con el sacabocado y con otro sacabocado de menor diámetro, se toma la biopsia de la lesión pigmentada en la matriz, también las melanoniquias localizadas en el tercio lateral de la placa ungular, la mejor técnica es la biopsia longitudinal por escisión. La incisión debe empezar en el pliegue lateral de la uña, con dirección distal-proximal y se debe extender al pliegue ungular proximal justo distal a la articulación interfalángica distal o de proximal a distal y en forma longitudinal incidir la placa ungular, hasta llegar al hiponiquio. Debe incluir un fragmento de placa ungular, por lo menos de 4 mm de ancho, hasta que alcance el periostio<sup>17</sup>.

Imunohistoquímica: Es la técnica auxiliar más común utilizada por los patólogos para ayudar en el diagnóstico histológico de mayor certeza. Estas permiten determinar el linaje celular y diferenciar melanocitos de otras células con morfología similar pero que tienen un linaje embriológico diferente que está disponible en la mayoría de los laboratorios, es económica, confiable y reproducible. Permite evaluar la profundidad de infiltración, el estado de los márgenes, el grado de proliferación o categorizar las lesiones complejas. Las tinciones inmunohistoquímicas que permiten confirmar la naturaleza melanocítica del tumor, tales como la proteína S100, Melan-A, HMB-45 y SOX-10<sup>17</sup>.

La proteína S100 es una familia de proteínas involucradas en el crecimiento celular, la progresión del ciclo celular, la motilidad, la homeostasis del calcio y la transcripción y fosforilación de proteínas. Presenta una alta sensibilidad en melanomas primarios y metastásicos, particularmente los subtipos de proteínas S100A1, S100A6, Y S100B77. Produce tinción citoplasmática. Melan-A, también denominada MART-1, Melanoma antigen recognized by T-cells, es una proteína citoplasmática de la diferenciación de los melanosomas, su patrón de tinción es similar a S100 citoplasmático, y se expresa en todos los nevos displásicos, funcionales, intradérmicos compuestos, de Spitz y congénitos<sup>16</sup>.

HMB-45 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una glicoproteína melanosoma específica llamada gp-100, PMEL17, SILV, ME20 y D12S53E78, presenta un patrón de tinción citoplasmático. PMEL17 es una proteína importante en la organización estructural de los melanosomas, por lo que HMB-45 debe ser considerada organelo específico más que una tinción del linaje de los melanocitos, la expresión es mayor en melanomas primarios en un 77% a un 100% y menor en metástasis 58% a 83%, permite evaluar la maduración de la lesión. A medida que se profundiza una lesión pigmentada, en condiciones fisiológicas se van perdiendo el número, densidad y pigmento de los melanocitos. En un melanoma, en cambio, esta densidad y número se mantienen hacia la profundidad <sup>16</sup>.

SOX-10 sex determinant region Y box 10, es un factor de transcripción involucrado en la regulación del desarrollo embrionario y determinación del destino celular, esencial para el desarrollo de la cresta neural y la formación de melanocito, es una tinción sensible tanto para melanomas primarios y metastásicos, con un patrón de tinción nuclear que no se expresa en las células dendríticas lo que permite distinguirlo en linfonodos, se expresa en células de Schwann y células mioepiteliales, y ha sido reportado en neoplasia no melanocíticas<sup>16</sup>.

Diagnóstico genético: Existen técnicas moleculares que permiten detectar cambios a nivel genético a partir de una biopsia en la que se sospecha un melanoma. Estas se utilizan como apoyo diagnóstico cuando las tinciones inmunohistoquímicas no son concluyentes y corresponden a; la hibridación in situ por fluorescencia (FISH), la hibridación genómica comparada (CGH), y al perfil de expresión genómica (GEP) <sup>16</sup>.

La técnica de FISH está dirigida a regiones específicas dentro de un cromosoma. Las sondas de oligonucleótidos marcadas con fluorescencia se unen a regiones específicas del ADN y marcan esa región, que puede visualizarse con un microscopio de fluorescencia. Esto permite observar variaciones en el número de copias Diagnóstico genético de material genético y por aberraciones genéticas. Existen diferentes exámenes que utilizan esta técnica para estudiar melanoma. Su sensibilidad es de un 43%-100% y su especificidad de 29%-80%<sup>16</sup>.

En la hibridación genómica comparada (CGH), el ADN de las células tumorales y de las células de referencia que puede corresponder a tejido sano o un tumor metastásico se aísla y se marca para luego ser hibridado en cromosomas metafásicos o en micromatrices, luego se compara la intensidad de hibridación del ADN en las células tumorales con las células de referencia. El aumento o la disminución de la intensidad, indican la variación relativa del número de copias del ADN en el genoma de las células tumorales. Su sensibilidad es de 92%-96% y su especificidad de 87% -100%<sup>16</sup>.

La técnica GEP analiza mRNA, en contraste con FISH o CGH que utilizan ADN, y corresponde a una evaluación funcional del genoma mediante la cuantificación simultánea de un conjunto de genes. Esto permite detectar la presencia de un patrón específico que diferencia lesiones melanocíticas benignas de malignas, así también utilizar la técnica para predecir eventuales metástasis y riesgo de compromiso de ganglio centinela. El estudio de mutaciones está indicado en melanomas en etapa III y IV, la presencia de la mutación BRAF, sugiere que el paciente es candidato para terapia sistémica dirigida. Las mutaciones actualmente estudiadas como biomarcadores corresponden a BRAF V600, NRAS, NF1, c-KIT, CDKN2A, VDR y MITF <sup>16</sup>.

Tabla 7: Marcadores genéticos para complementar diagnóstico y manejo del melanoma.

Gen	Incidencia	Características del tumor
BRAF	40-60%	Subtipo extensión superficial, pacientes jóvenes, no asociado a fotodaño
NRAS	15-30%	Subtipo nodular, asociado a fotodaño
KIT	1-2%	Tipos mucosos y acrales, asociado a fotodaño
VDR	-	Correlación inversa con tasa mitótica
MITF	1-2% (familiar)	Correlación con sobrevida y estatus linfonodo

Fuente: Cabrera R., 2020.

### 7.2.9. Prevención

Las estrategias de prevención de melanoma se han creado para mediar los factores de riesgo tanto ambientales como fenotípicos, estos se dividen en dos niveles

de prevención: primaria y secundaria <sup>12</sup>.

### **7.2.9.1. Prevención Primaria**

En este nivel limitaremos los factores de riesgo ambientales modificables y lesiones precursoras mediante ciertas medidas que podrían reducir el riesgo. La limitación de la exposición solar que se produce entre las 10 am y las 4 pm, que es donde el índice de radiación ultravioleta está en su mayor intensidad, esto es desde la escala de 4+ hasta 11+, por lo que se puede prevenir las quemaduras solares y cáncer de piel. Buscar la sombra en los horarios de mayor radiación solar, esto disminuirá la exposición directa a la radiación UV.

Uso de ropa protectora, como las camisas de manga larga, los pantalones largos y las faldas largas cubren la mayor parte de la piel y ofrecen mayor protección, como también han creado ropa con factor de protección solar, el nivel de protección puede ir desde una escala de 15+ a 50+, mientras más alta es el índice de factor de protección mayor su capacidad de proteger contra los rayos uv. Se han creado detergentes de lavado que le añaden factor de protección uv a la ropa sin alterar el color o su textura<sup>34</sup>.

El bloqueador solar se utiliza para ofrecer protección contra los rayos UV, se encuentran disponibles en diferentes formas en lociones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles, toallitas y bálsamos labiales y maquillaje. Los bloqueadores con un SPF de 15 filtran aproximadamente 93% de los rayos UVB, mientras que los bloqueadores con un SPF de 30 filtran alrededor de 97%, los bloqueadores con un SPF de 50 filtran alrededor de 98% y los bloqueadores con un SPF de 100 filtran en un 99% la radiación UV <sup>12</sup>.

El protector solar puede ser orgánico absorbente químicos o inorgánicos absorbente físico. Los orgánicos pueden ser el más común con un componente ácido paraaminobenzoico, estos absorben los rayos UV de alta intensidad, liberando energía por un proceso fotoquímico en la epidermis, sin embargo, pueden penetrar en la epidermis y provocar especies reactivas de oxígeno y daño al ADN. Los inorgánicos bloquean físicamente la piel al reflejar la radiación ultravioleta, estos contienen en su mayoría dióxido de titanio y óxido de zinc, estos se deben de aplicar cada 2 a 4 horas <sup>12</sup>.

Usar sombreros que tengan un ala de por lo menos de 5 a 7 centímetros, ya que favorece la protección de las áreas como las orejas, los ojos, la frente, la nariz y el cuero cabelludo. El uso de lentes de sol es importante para proteger los ojos de la radiación UV. Deben de ser lentes que traigan absorción de rayos ultravioleta hasta 400 nm, o que bloquean por lo menos el 99% de los rayos UV. Evitar las cámaras bronceadoras y lámparas de sol, como también la lámpara para secar el esmalte de uñas, emite radiación UVA en porciones bajas, por lo que se recomienda aplicar protector solar en las manos antes de usarlas <sup>12</sup>.

La quimio prevención con agentes naturales o sintéticos se ha visto que ayudan a prevenir lesiones premalignas y la progresión de cánceres invasivos. Dentro de ellos se encuentra documentada el café, que por medio de la cafeína tiene la capacidad de inhibir las quemaduras solares inducidas por la radiación UV y el riesgo del melanoma con un consumo de más de 4 tazas al día. También se ha asociado el té verde con actividades antitumorales, y con un efecto anti metastásico sobre las células del melanoma. La genisteína es un flavonoide presente en la soja y otras legumbres que se ha demostrado que reduce el tamaño del tumor, alterar la señalización extracelular, y evitar que las células cancerosas establezcan metástasis mediante la supresión de las proteínas de adhesión <sup>12</sup>.

Resveratrol, que se encuentra en las uvas, las bayas, el maní y el lupeol, que se encuentra en la pulpa del mango, las raíces de los pepinos y la soja, tiene propiedades anticancerígenas. La curcumina inhibe la migración celular y el crecimiento tumoral. La fisetina, que se encuentra en las fresas y las manzanas, previene el estrés oxidativo e induce la apoptosis en las células cancerosas. Silimarina extraída del cardo mariano tiene un efecto protector contra la fotocarcinogénesis.

El omega 3, que abundan en el pescado y mariscos, tienen un efecto antineoplásico disminuye la inmunosupresión relacionada con los rayos UV. Las vitaminas como la vitamina B3, pueden reducir la inmunosupresión inducida por los rayos UV y facilitar la reparación del ADN. La ingesta de vitamina D también reduce el riesgo

de melanoma y enfermedades autoinmunes, los pacientes con niveles séricos más bajos de vitamina D tienen mayor espesor tumoral, tumor más avanzado y peor resultado de supervivencia <sup>12</sup>.

### **7.2.9.2 Prevención secundaria**

Entre el 20% y el 30% de los pacientes con melanoma en etapa temprana desarrollarán una recurrencia dentro de los 5 años. Para los melanomas en etapa I-II, las recurrencias se producirán en el 50% de los casos en los ganglios linfáticos regionales, el 30% como metástasis a distancia y el 20% serán recaídas locales o metástasis en tránsito. Para el melanoma en etapa III, hasta el 95% se producen durante los primeros 3 años de seguimiento y hasta el 50% serán recurrencias a distancia, el 25% regionales y el 25% locales. Alrededor del 2% al 10% tendrán un segundo melanoma primario, la mayoría de ellos durante el primer año después del diagnóstico inicial. La prevención secundaria nos ayudará a identificar a las personas en riesgo, detectar melanomas en una etapa temprana y disminuir la muerte<sup>35</sup>.

El autoexamen aumenta la detección de las lesiones sospechosas, la mortalidad se redujo en un 63%. En el melanoma temprano se han desarrollado varias aplicaciones de detección de cáncer de piel para teléfonos inteligentes con uso de inteligencia artificial. Se debe consultar al especialista o médico para realizar examen clínico anualmente, en casos de personas en alto riesgo de melanoma, con antecedentes personales o familiares, síndrome de nevo displásico y quemaduras solares frecuentes en la infancia o factores fenotípicos, color de cabello claro y la capacidad limitada de broncearse<sup>35</sup>.

El examen físico ha demostrado ser un procedimiento efectivo para la detección temprana de recurrencias y debe realizarse en todos los pacientes con melanoma durante el seguimiento. Debe incluir examen de piel y ganglios linfáticos. Los pacientes con características de un síndrome familiar deben someterse a exámenes de piel de todo el cuerpo cada seis meses con la dermatoscopia y fotografía de cuerpo total, la dermatoscopia digital secuencial y la microscopia confocal de reflectancia, son útiles en pacientes con un alto número de lunares o presencia de nevos clínicos atípicos, mejoran el diagnóstico precoz de los melanomas primarios. Los melanomas detectados son más



delgados que los encontrados mediante técnicas de detección tradicionales. La mayoría de estos estudios se realizan en clínicas de dermatología<sup>12</sup>.

Para melanoma en estadio I-IIA, la frecuencia de exámenes físicos debe ser al menos anual, de por vida, pero depende de los factores de riesgo de cada paciente. Para pacientes con melanomas en estadio IIB-IV, los exámenes físicos deben realizarse cada 3-6 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 3-6 meses durante 3 años, y después de 5 años, podrían realizarse anualmente<sup>35</sup>.

Para síndromes genéticos raros específicos, las recomendaciones formales de vigilancia son escasas, deben realizar exámenes de la piel cada seis meses, y a los pacientes con una mutación BAP1 conocida se les deben extirpar los MIBIT, así como otras lesiones que cambian con el tiempo, junto con un examen oftalmológico cada año para controlar la aparición de melanomas uveales. Además de exámenes de detección clínicos más frecuentes, se debe asesorar cuidadosamente a las personas en estos grupos de alto riesgo sobre la importancia de las modificaciones de comportamiento para ayudar en la prevención del melanoma, incluido el uso adecuado de protector solar, el uso de ropa protectora y otras medidas para evitar los rayos UV <sup>12</sup>.

La ecografía ganglionar ha demostrado ser el procedimiento más sensible y específico para la detección de metástasis ganglionares locorregionales. En pacientes con melanomas en estadio IIC-III, la ecografía ganglionar de áreas regionales debe realizarse regularmente, y cada 4 meses durante los primeros 2 años, y cada 6 meses durante los siguientes 3 años, especialmente en pacientes con ganglios linfáticos centinelas positivos sin disección ganglionar<sup>35</sup>.

En pacientes con melanoma IIC-III han demostrado que un seguimiento extenso que incluya tomografía computarizada corporal y resonancia magnética cerebral detecta casi el 50% y el 8% de las recurrencias, por lo que se recomienda un seguimiento con imágenes cada 3 meses. No se recomienda el seguimiento rutinario con PET-CT, aunque algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad para detectar metástasis distantes en las extremidades. Para estadios más tempranos I-IIA donde el riesgo de recaída es menor, el seguimiento radiológico con tomografía computarizada corporal y

resonancia magnética cerebral es opcional<sup>35</sup>.

### **7.3. CAPITULO III OTRAS VARIETADES DEL MELANOMA**

Melanoma de la mucosa: Son menos frecuentes, no se asocian a exposición solar, la incidencia del melanoma de la mucosa es mayor en mujeres en relación con los hombres<sup>36</sup>. Pueden aparecer en cualquier región mucosa del cuerpo (nasal, orofaríngea, genital, urinaria, digestiva). La localización dificulta el diagnóstico precoz y empeora el pronóstico. Las principales zonas afectadas son la mucosa vulvar y vaginal en un 45%, y en cavidad nasal y oral en un 43%. En la cavidad bucal se presenta como una mancha marrón o negra de desarrollo lento, de progresión rápida, puede estar ulcerada, sangrante, dolorosa y con destrucción ósea asociada, en el 40% de los casos se presenta en el paladar <sup>16</sup>.

En el área genital masculina se originan en el glande o en el prepucio, y en mujeres en los labios menores, y menor frecuencia en clítoris y labios mayores. Los melanomas vulvares inician como una placa plana o como una masa elevada o nodular, con o sin pigmento, en su mayoría asintomáticos, aunque algunas pacientes han referido prurito o hemorragia. Los melanomas anorrectales son muy raros, se presentan como un nódulo o sensación de masa, puede ser ulcerado, plano o polipoide, generalmente con pigmento, se acompañan de rectorragia, el síntoma más frecuente, luego con tenesmo, prurito, proctalgia, se localizan en el canal anal o línea pectínea y solo un 2-5% se sitúan en la mucosa rectal. Las formas vulvares y anorrectales son de mal pronóstico debido al retraso en el diagnóstico y por confundirse con otras patológicas benignas <sup>16</sup>.

Melanoma ocular: Melanoma uveal u ocular, son muy raros y afectan a la capa interna del ojo, coroides en la mayoría de los casos, siendo más raro que afecte al iris. Se trata de una entidad completamente diferente en un nivel molecular, con un patrón de diseminación diferente, con criterios diagnósticos específicos y tratamiento local y sistémico muy multidisciplinar, por lo que deben derivarse los pacientes a unidades especializadas<sup>16</sup>. El melanoma uveal se ha mantenido estable y se diagnostica de 4-5 por millón de personas en los Estados Unidos cada año<sup>36</sup>.

Melanoma amelanótico: Es un tipo de melanoma que no poseen pigmentación clínica evidente, ya que carece de pigmento de melanina. por lo que son difíciles de diagnosticar y se confunden con diversas patologías por lo que en la mayoría de veces se recurre a una biopsia, son raros, pero aproximadamente entre el 2 y el 8% de todos los melanomas carecen de pigmento o están escasamente pigmentados <sup>16,37,38</sup>.

Melanoma desmoplásico: Es una variante rara del melanoma que representa hasta el 4% de los melanomas primarios, y se caracteriza histopatológicamente por áreas importantes con melanocitos fusiformes similares a fibroblastos y abundante colágeno, se encuentra en casos raros en niños o adolescentes, y generalmente ocurre en el contexto de una deficiencia en la reparación del ADN, como por ejemplo xeroderma pigmentosa, habitualmente se manifiesta en la tercera edad y es más frecuente en hombres, se restringen en zonas expuestas al sol, es el más frecuente en la cabeza en un 53%, en cuello en un 26% y en tronco en un 20%<sup>22</sup>.

La lesión se desarrolla en meses o años, inicia sin pigmentación usualmente, puede aparecer como máculas o placas lentiginosas, con áreas color gris azulado, luego las lesiones pueden evolucionar a nódulos dérmicos generalmente sin melanina, pueden tener elevaciones papulosas color gris a azul, de bordes irregulares. Es de difícil diagnóstico ya que es asintomático y suele malinterpretarse con afecciones benignas, tiene más probabilidad de recidivas locales y de producir metástasis que un melanoma de tipo lentigo maligno, la metástasis a ganglios linfáticos ocurre en menor frecuencia <sup>22</sup>.

Melanoma spitzoide: Este tipo es una variante rara y clínicamente e histológicamente similar a un nevo de Spitz, estos nevos ocurren en personas jóvenes menores de 20 años y en pacientes mayores a 20 años, tienen un mayor riesgo de malignidad, evolucionan de lesiones nodulares amelanóticas y pueden crecer hasta un centímetro o más de diámetro, se presenta como placa, pápula o nódulo con crecimiento y cambio progresivo continuo, en estas lesiones se pueden observar clínicamente asimetría, bordes irregulares, variaciones de color, ulceración y sangrado. Afectan principalmente el rostro y las extremidades y en menos frecuencia la espalda. Es difícil

de diferenciar de una tumoración benigna de Spitz por lo que se recurre a criterios de asimetría, tamaño, componente profundo y atipia celular <sup>22</sup>.

Melanoma en nevo congénito: La transformación maligna del nevo congénito, clínicamente puede manifestarse como pigmentación cada vez más oscura, crecimiento acelerado, cambio de forma, aparición de nodularidad, dolor, ulceración con o sin sangrado o prurito; sin embargo, muchas de estas características también son comunes al curso benigno de los nevos congénitos. El componente maligno suele estar constituido por células epitelioides con núcleos hipercromáticos y nucléolos visibles. También pueden encontrarse melanocitos neoplásicos de pequeño tamaño, melanocitos fusiformes y células epitelioides de gran tamaño con morfología spitzoide. Un elevado número de mitosis  $>5/\text{mm}^2$ , ulceración de la epidermis y necrosis son características de la transformación maligna<sup>22</sup>.

Melanoma en nevo azul: Se refiere a un melanoma que surge de un nevo azul preexistente, algunos casos surgen de nuevo. Este término también abarca el melanoma que surge en los sitios donde se ha extirpado un nevo azul. Se presenta con predominio en blancos y en el género masculino. Las ubicaciones más comunes son el área de la cabeza, cuero cabelludo, el cuello y la espalda. Se evidencian casos de metástasis en un 55%. Es generalmente un melanoma muy grueso con una silueta nodular o en forma de cuña, orientada verticalmente, que puede mostrar evidencia clínica de un nevo azul celular residual<sup>22</sup>.

Las células tumorales son pleomórficas, grandes, fusiformes, dendríticas y epitelioides con atipia severa y alta actividad mitótica. El crecimiento del tumor se caracteriza por láminas de melanocitos atípicos en la dermis, a menudo con destrucción de las estructuras dérmicas anexiales. La necrosis central es frecuente en tumores grandes. La pigmentación está distribuida irregularmente<sup>22</sup>.

Melanoma nevoide: es un subtipo de melanoma que se parece mucho al nevo melanocítico intradérmico, es uno de los diagnósticos más difíciles en dermatopatología. Este tipo de melanoma es poco frecuente. Pueden aparecer en un amplio rango de edades, desde niños hasta adultos jóvenes o mayores de edad, de 12 a 89 años. En

cuanto a la etiología, la exposición a la radiación UV puede desempeñar un papel en algunos casos<sup>22</sup>.

Se presentan en dos formas: papilomatosa y nevoide en maduración. La forma papilomatosa se presenta predominantemente en la zona de la cabeza y el cuello y en las extremidades, mientras que la forma nevoide en maduración se presenta con mayor frecuencia en las extremidades y el tronco. La apariencia clínica varía desde pápulas rosadas amelanóticas hasta pápulas o nódulos lisos o papilomatosos de color marrón, gris o negro. Presenta múltiples agregados celulares densos rodeados de crestas epidérmicas alargadas y dobladas, alineadas una al lado de la otra, pueden dar lugar a una apariencia de camiseta abultada. Los melanocitos neoplásicos parecen pequeños, con escaso citoplasma y tienen núcleos hiper cromáticos<sup>22</sup>.

La forma nevoide madura puede presentarse como una lesión plana o en forma de cúpula poco profunda. Las células tumorales son epitelioides en la parte superior de la lesión, en la dermis superficial. Con la profundidad, las células del melanoma son más pequeñas, con una pequeña cantidad de citoplasma que encierra núcleos hiper cromáticos redondos. La característica esencial de esta forma de melanoma nevoide es el cambio en el tipo de célula en distintos niveles en la dermis papilar o la dermis reticular superficial<sup>22</sup>.

## **7.4. CAPITULO IV EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA**

### **7.4.1. Incidencia**

El melanoma se ha encontrado que es el tercer cáncer en adultos jóvenes en el grupo de edad de 20 a 39 años<sup>13,39,18</sup>, y el quinto cáncer en Estados Unidos en ambos sexos<sup>40</sup>. la incidencia de melanoma es mayor en las mujeres que en los hombres, esto relacionado al tipo de comportamientos como el uso de bronceado superficial<sup>7,41</sup>. Se encontró que las tasas de incidencia de melanoma aumentaron en la mayoría de los países europeos, principalmente en el sur y el este de Europa. Sin embargo, se observaron indicios de una estabilización o una tendencia decreciente en Australia,

Nueva Zelanda, Estados Unidos, Canadá y Noruega, principalmente en el grupo de edad más joven <sup>7,41</sup>.

La incidencia acumulada de afecciones médicas a los 10 años posteriores al diagnóstico según las características iniciales, los pacientes que presentaban enfermedad regional en el momento del diagnóstico a diferencia de la localizado, tenían más probabilidades de desarrollar varias afecciones de salud adversas, que incluían trastornos hematológicos 21,87 % frente a 7,86 %, enfermedad cardíaca 12,17 % frente a 6,16 %, linfedema 2,67 % frente a 0,87 %, TEV 2,68 % frente a 0,61 %, trastornos autoinmunes 6,29 % frente a 2,66 % e infección/sepsis 11,34 % frente a 4,73 %.

Los pacientes blancos en un 5,47 %, tuvieron una mayor incidencia de cáncer posterior en comparación con los pacientes de origen hispano 4,92 % y de otras razas, incluidos los negros, los asiáticos/isleños del Pacífico y otros en un 3,03 %. Los hombres tuvieron una incidencia significativamente mayor de enfermedad cardíaca 8,45% frente a 5,76%, infección/sepsis 6,17% frente a 4,78%, mientras que las mujeres tuvieron una tasa más alta de trastornos endocrinos 3,21% frente a 1,07% <sup>41</sup>.

#### **7.4.2. Mortalidad**

Se estima que 57.000 personas murieron de melanoma en 2020, lo que resultó en una mortalidad estandarizada por edad de 0,7/100.000 para los hombres y 0,4/100.000 para las mujeres en todo el mundo. La tasa de mortalidad en los EE. UU. fue de 2,0/100.000 en 2018, en comparación con un máximo de 2,8/100.000 en 2009. La mortalidad entre hombres y mujeres blancos es de 3,9 y 1,7/100.000 respectivamente frente a 0,4 y 0,3 para hombres y mujeres afroamericanos. El melanoma representa más del 80% de las muertes por cáncer de piel <sup>21</sup>. Entre los blancos en los U.S.A, la mortalidad por melanoma aumentó un 7,5 % entre 1986 y 2013. Sin embargo, con la aprobación de 10 nuevos tratamientos dirigidos y de inmunoterapia desde 2011, la mortalidad general disminuyó un 17,9 % entre 2013 y 2016<sup>21</sup>.

### **7.4.3. Supervivencia**

Los adultos jóvenes presentaron mayor supervivencia cuando se detectaron en etapas más tempranas que los que fueron detectados en estadio IV, tumores gruesos  $\geq 4$  mm y seguro público, en comparación con adultos mayores. Los hombres presentaron menor supervivencia y mayor recaída que en comparación con las mujeres, esto debido a que las mujeres presentan un nivel inmune más alta y mayor capacidad tumoral y mecanismo de supresión frente a la exposición solar y a las especies reactivas de oxígeno <sup>41</sup>. La tasa de supervivencia del melanoma lentigo acral a 10 años se han evidenciado más altas en los blancos no hispanos, intermedias en los de raza negra, y más bajas en los blancos hispanos, y los asiáticos del Pacífico <sup>36</sup>.

Se encontró que la supervivencia era mayor en pacientes jóvenes que no presentaban hábitos como el tabaquismo, baja actividad física y obesidad. La supervivencia a 5 años es del 99,4 % para los diagnosticados con enfermedad en estadio I-II, y disminuye al 68,0 % para el estadio III y al 29,8 % para el estadio IV. Solo el 4 % de los diagnósticos se realizan en el estadio IV, mientras que el 83 % de los diagnósticos son en estadios I-II<sup>21</sup>.

### **7.4.4. Situación epidemiológica de melanoma en Guatemala**

En el registro de estadística de incan se reportaron 3 casos de melanoma en el adulto joven, predominando en el género femenino que, en el masculino, en comparación con el adulto mayor presentando más casos en pacientes masculinos que femeninos, evidenciando en su mayoría alteraciones del gen BRAF, mutado en un 6% y no mutado en un 94%. Se encontró en un porcentaje mucho mayor en las extremidades inferiores, representando el 71 % de los casos. El melanoma acral lentiginoso se presentó en un 58% y melanoma nodular se observó en un 25 % de la población guatemalteca que representa el segundo más frecuente y es similar a los hallazgos descritos en otros países en un 15 a 30 %, observándose principalmente en el tronco<sup>42,43</sup>.

Estos datos son muy similares a los obtenidos en otros estudios latinoamericanos que estudian la epidemiología de los melanomas, la forma de diagnóstico ha sido la

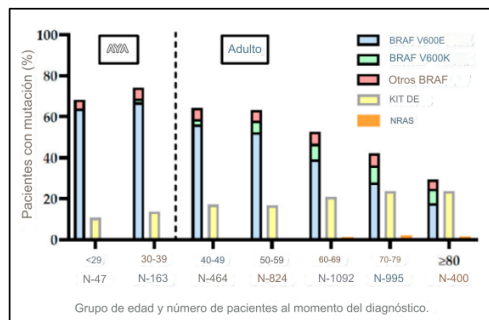
histopatología en un 100%. La distribución de casos por niveles de Clark se encuentra predominantemente en el nivel II, seguido por el nivel III, y en el adulto mayor presentándose en estadios III y IV. El índice de Breslow muestra que el 41 % de los tumores medía menos de 1 mm. En Guatemala la cirugía es la de elección en la mayoría de los casos, y puede ser combinados con quimioterapia o radioterapia<sup>42,43</sup>.

#### 7.4.5. Melanoma en la tercera edad en comparación en el adulto joven

Según estudios la diferencia de género de estos dos grupos etarios, demuestra que los hombres después de los 40 años tienen mayor tasa de desencadenar melanoma que las mujeres<sup>7,44</sup>. Otra diferencia es que el melanoma en la edad avanzada es por sobreacumulación de daño por la radiación ultravioleta y en adultos jóvenes por factores genéticos o combinado con activación con la radiación solar<sup>44</sup>. Se observaron una activación de mutaciones genéticas en la edad avanzada, con mayor predisposición en la línea germinal de NRAS, y en los adultos jóvenes el gen con mayor mutación fue en la línea germinal BRAF<sup>23</sup>.

El melanoma en adultos mayores es más invasivo que en el adulto joven, pero es menos agresivo en comparación que en los adultos jóvenes. La proporción de RUV fueron menores y contribuyeron a una activación menor de mutaciones en los adultos jóvenes en un 89% en comparación adultos >65 años en un 97%, menores proporciones de radiación ultravioleta, contribuyeron con la mayor proporción de la carga total de mutaciones <sup>23</sup>.

Figura 11: Incidencia de mutaciones en adulto joven y adulto mayor.



Fuente: K. M. 2020.



## 7.5. CAPITULO V ESTADIFICACIÓN DEL MELANOMA

### 7.5.1. Estadios del melanoma

En 1966 Clark propuso un sistema para evaluar el melanoma basado en la profundidad de la invasión de las células, y dividió a la piel en compartimentos anatómicos identificables histológicamente, a medida que las células de melanoma atravesaban cada compartimento el riesgo de propagación aumentaba. Esta clasificación consta de cinco niveles, según el grado de afectación.

Tabla 8: Clasificación de Clark.

Niveles	Características
Nivel I	Células de melanoma están confinadas a la epidermis (melanoma in situ)
Nivel II	Invasión parcial de la dermis papilar
Nivel III	Invasión total de la dermis papilar
Nivel IV	Invasión a la dermis reticular
Nivel V	Invasión a la grasa subcutánea

Fuente: K. M. 2020.

### 7.5.2. Niveles de invasión

En 1970 Alexander Breslow introduce el grosor micrométrico del melanoma como un factor pronóstico. Aunque inicialmente él propuso dividir el melanoma en función de su rango de profundidad, hoy en día se utiliza el epónimo índice de Breslow para definir el grosor en milímetros del tumor. El índice de Breslow se determina, utilizando un micrómetro ocular y se corresponde con la distancia entre la capa granular de la epidermis y la célula maligna más profunda. En los tumores con ulceración el índice de Breslow se determina entre la base de la ulcera y la célula maligna más profunda.

De forma clásica el melanoma se suele dividir en función de su grosor en:

- Melanoma in situ: melanoma limitado a la epidermis y por tanto de 0 mm de grosor.
- Melanoma fino: melanoma de Breslow >1 mm.
- Melanoma de grosor intermedio: melanoma de Breslow entre 1-4 mm.
- Melanoma grueso: Melanoma de Breslow >4 mm.

El incremento del grosor tumoral se traduce en un aumento del riesgo para las metástasis ganglionares y en una disminución de la supervivencia.

### 7.5.3. Sistema TNM: Tumor, Ganglio, Metástasis

El sistema de estadificación que se emplea es el de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta clasificación va a depender de tres factores denominados TNM se le asigna una letra, un número para describir el tumor, los ganglios, y la metástasis, siendo: T -Tumor: Va a indicar la profundidad del melanoma en la piel <sup>45</sup>.

Tabla 9: Definición de la categoría T por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Categoría T	Grosor	Ulceración
Tx (grosor no valorable)	No aplicable	No aplicable
T0 (no evidencia de tumor primario)	No aplicable	No aplicable
Tis (in situ)	No aplicable	No aplicable
T1	≤1.0 mm	Desconocida/ no especificada
T1a	<0.8 mm	Sin ulceración
T1b	<0.8 mm 0.8-1.0 mm	Con ulceración Con o sin ulceración
T2	>1.0 - 2.0 mm	Desconocida/ no especificada
T2a	>1.0 - 2.0 mm	Sin ulceración
T2b	>1.0 - 2.0 mm	Con ulceración
T3	>2.0 - 4.0 mm	Desconocida/ no especificada
T3a	>2.0 - 4.0 mm	Sin ulceración
T3b	>2.0 - 4.0 mm	Con ulceración
T4	> 4.0 mm	Desconocida/ no especificada
T4a	> 4.0 mm	Sin ulceración
T4b	> 4.0 mm	Con ulceración

Fuente: Buzaid A., 2023.

N- ganglios linfáticos: Da a conocer si el cáncer se ha propagado hacia los ganglios y si la existencia o no de adenopatías.

Tabla 10: Definición de la categoría N por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Categoría N	Numero de ganglios afectados	Presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito
Nx	Afectación ganglionar no valorada o ganglios extirpados con anterioridad	No
No	Sin ganglios afectados	No
N1	Un ganglio afecto o presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en tránsito sin ganglios afectados	
N1a	Un ganglio clínicamente oculto (detectado por la BSGC)	No
N1b	Un ganglio detectado clínicamente	No
N1c	Sin ganglios afectados	Si
N2	2-3 ganglios afectados o un solo ganglio afecto con presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito	
N2a	2-3 ganglios clínicamente ocultos	No
N2b	2-3 ganglios; como mínimo uno detectado clínicamente	No
N2c	Un ganglio afecto	Si
N3	≥ 4 ganglios afectados, o ≥ 2 ganglios afectados con presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito, o presencia de mazacote adenopático	
N3a	≥ 4 ganglios clínicamente ocultos	No
N3b	≥ 4 ganglios; como mínimo uno detectado clínicamente Presencia de mazacote adenopático	No
N3c	≥ 2 ganglios Presencia de mazacote adenopático	Si

Fuente: Buzaid A. 2023.

M- metástasis: Determina si el cáncer ya se ha propagado a otras partes del cuerpo. Se estratifica aún más según el sitio de las metástasis. Al mismo tiempo, el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) se indica como descriptor de cada categoría M por su valor pronóstico<sup>45,46</sup>.

Tabla 11: Definición de la categoría M por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Categoría M	Localización anatómica	Nivel LDH
M0	Sin metástasis a distancia	No aplicable
M1	Presencia de metástasis a distancia	
M1a M1a(O)	Metástasis a piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos no regionales	No determinada Normal
M1a (1)		Elevada
M1b	Metástasis pulmonares con o sin metástasis en localizaciones M1a	No determinada
M1b (O)		Normal
M1b (1)		Elevada
M1c M1c(O)	Metástasis a otras localizaciones excepto sistema nervioso central (SNC)	No determinada Normal
M1c (1)		Elevada
M1d M1d(O)	Metástasis a SNC con o sin metástasis en otras localizaciones	No determinada Normal
M1d (1)		Elevada

Fuente: Buzaid A. 2023.

### 7.5.3.1. Agrupación por etapas

Puede ser representada con números romanos: I, II, III, IV, haciendo las subdivisiones de las etapas con letras mayúsculas (por ejemplo, la etapa III podría estar subdividida en las etapas IIIA y IIIB<sup>45</sup>, nos proporciona información de pronóstico con una supervivencia estimada a cinco años en los estadios I, II y III del 97 al 99%, del 75 al 88% y del 24 al 88% <sup>46</sup>.

- Etapa I: Incluye a pacientes con melanoma de bajo riesgo (T1a, T1b y T2a), sin evidencia de metástasis ganglionares o a distancia, se divide en estadios IA y IB según el grosor del tumor primario y la presencia o ausencia de ulceración<sup>16</sup>.
- Las etapas que se clasifique con un mayor número indican que el cáncer se ha desarrollado más o presenten otras características no favorables, lo cual podrían exigir de un tratamiento más intenso <sup>45,47</sup>.
- Etapa II: Incluye a tumores primarios con mayor riesgo de recurrencia (T2b, T3a, T3b, T4a y T4b), pero sin metástasis ganglionares o a distancia. El estadio II se divide en estadio IIA, IIB y IIC según el grosor del tumor y la presencia o ausencia de ulceración <sup>16</sup>.
- Etapa III: Incluye la afectación patológicamente documentada de los ganglios linfáticos regionales o la presencia de metástasis en tránsito o satélite (N1, N2 y N3). Los pacientes con enfermedad en estadio III se subclasifican como pacientes con enfermedad en estadio IIIA, IIIB, IIIC o IIID, según la extensión de la enfermedad linfática, así como el estado de ulceración y grosor del tumor primario, en la subcategoría T. en los melanomas primarios desconocidos con metastasis se clasifican en estadio III <sup>16</sup>.
- Etapa IV: Incluye la presencia de metástasis a distancia, M1 a M1d, donde hacen metastasis al sistemat nervioso central siendo de pronóstico malo <sup>16</sup>.

Tabla 12: Definición por etapas por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

SI T es...	N es...	M es ...	Estadio patológico
Tis	NO	MO	0
T1a	NO	MO	IA
T1b	NO	MO	IA
T2a	NO	MO	IB
T2b	NO	MO	IIA
T3a	NO	MO	IIA
T3b	NO	MO	IIB
T4a	NO	MO	IIB
T4b	NO	MO	IIC
TO	N1b, N1c	MO	IIIB
TO	N2b, N2c, N3b, N3c	MO	IIC
T1a/b - T2a	N1a o N2a	MO	IIA
T1a/b - T2a	N1b, N1c o N2b	MO	IIIB
T2b, T3a	N1a o N2b	MO	IIIB
T1a - T3a	N2c o N3	MO	IIC
T3b/T4a	≥N1	MO	IIC
T4b	N1a-N2c	MO	IIC
T4b	N3a/b/c	MO	IIID
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Fuente: Buzaid A. 2023.

## 7.6. CAPITULO VI TRATAMIENTO ACTUALIZADO DEL MELANOMA

Descripción histórica del tratamiento del melanoma: La cirugía fue la principal opción terapéutica para el melanoma durante el siglo pasado. El beneficio de la extirpación quirúrgica se destacó en el trabajo de Samuel Cooper y William Norris en el siglo XIX. En el pasado, un margen quirúrgico de 5 cm era el estándar de atención, lo que provocaba defectos cutáneos importantes, edema y dificultades con el cierre primario. A finales del siglo XIX, se propuso la linfadenectomía electiva para prevenir la diseminación linfática del melanoma y mejorar el resultado en los pacientes tratados con escisión

quirúrgica amplia.

Herbert Lumley Snow Inglaterra en 1847–1930, postuló que los ganglios linfáticos regionales funcionaban como trampas que impedían la propagación del cáncer, siendo en 1892 en destacar la disección ganglionar, incorporando la linfadenectomía regional a la cirugía de la lesión primaria. En 1896, 4 años de la publicación de Snow, Dimitrie Gerota en Rumanía 1867-1939, comunica su técnica para visualizar los vasos linfáticos utilizando un tinte azul llamado azul de Prusia.

En 1907, William Sampson Handley en una conferencia, aboga por la escisión local amplia de la lesión primaria, con un melanoma avanzado, la disección de los ganglios linfáticos regionales y la amputación en casos seleccionados. Entre 1974 y 2010, la quimioterapia fue el pilar de la terapéutica sistémica para pacientes con melanoma avanzado. Desafortunadamente, a pesar de cientos de ensayos, la quimioterapia sistémica no produjo mejoras significativas en la supervivencia de estos pacientes. En 2009, según las deliberaciones del séptimo comité de clasificación del AJCC, las tasas de supervivencia a 1 año según el estadio M en el sistema TNM fueron del 62%, 53% y 33% para los melanomas en estadios M1a, M1b y M1c, respectivamente.

Dentro de la historia de la quimioterapia se creó la idea de desarrollar tratamientos químicos para el cáncer, fue explorada por primera vez a principios del siglo XX por el químico alemán Paul Ehrlich, mediante estudios se dio cuenta que los agentes químicos podrían atacar subpoblaciones definidas de células, desarrolló los primeros agentes alquilantes primitivos. Sugirió que las células inmunitarias participaban en la eliminación de las células transformadas, aunque las terapias basadas en el sistema inmunitario no se desarrollarían hasta finales del siglo XX.

Después de una serie de estudios de interferón en la enfermedad metastásica avanzada que no condujeron a la aprobación regulatoria y sugirieron una mayor actividad en enfermedades de menor carga, se llevaron a cabo varios ensayos de interferón en los grupos cooperativos de EE. UU. y la Organización Mundial de la Salud para determinar el papel adyuvante de este agente en la prevención de recaídas en pacientes con enfermedad ganglionar o melanoma primario profundo con alto riesgo de recaída. La FDA

aprobó en 1995 un año de dosis altas de interferón  $\alpha 2b$ .

A principios de la década de 2000, la terapia anti-CTLA-4 se introdujo como una terapia novedosa para pacientes con melanoma metastásico. Ipilimumab fue aprobado por la FDA en 2011 debido a la mejora de la supervivencia general en pacientes con melanoma irresecable, avanzado o metastásico. El ensayo MDX010-020, evaluó la combinación de ipilimumab en una dosis de 3 mg/kg más vacunación con gp100 en comparación con ipilimumab y con monoterapias con gp100 en la terapia de segunda línea para pacientes con melanoma irresecable o metastásico<sup>8</sup>.

Actualmente algunas de estas terapias han ido mejorando e introduciendo tratamientos con mayor eficacia y menor toxicidad y mejor capacidad de resolución en los diferentes estadios que sean diagnosticados y aumentar la supervivencia de los pacientes. Resección quirúrgica: La extirpación quirúrgica del tumor y el tejido sano circundante es el tratamiento de primera línea para el melanoma localizado, en algunas situaciones, los tumores metastásicos también se pueden extirpar quirúrgicamente<sup>5,51</sup>, dentro de ellas se pueden mencionar: Escisión amplia: Se realiza la cirugía para asegurar la extracción completa del cáncer, se utiliza en la mayoría de melanoma de menor grosor, el sitio donde está el tumor es luego extirpado junto con una pequeña cantidad de piel normal que rodea a los bordes.

Después del procedimiento, por lo general la herida se sutura. Entonces se observa la muestra extraída con un microscopio para asegurarse de que no queden células cancerosas en los bordes de la piel que fue removida. La escisión amplia es diferente de la biopsia escisional, los márgenes son más amplios, debido a que ya se conoce el diagnóstico. Los márgenes recomendados varían dependiendo del grosor del tumor. Los tumores más gruesos necesitan mayores márgenes tanto en los bordes y en la profundidad de la escisión. Los márgenes también pueden variar según la localización del melanoma en el cuerpo y otros factores<sup>52</sup>.

La cirugía de Mohs está constituida como una opción, en este procedimiento, la piel incluyendo el melanoma se remueve en capas muy delgadas. Luego se examina cada capa al microscopio. Si se encuentran células cancerosas, se extrae otra capa de



piel, esto se repite hasta que una capa muestre que no hay signos de cáncer. Este proceso es lento, toma varias horas, pero permite salvar más piel normal anexa al tumor, lo que ayuda a que el área luzca mejor después de la cirugía.

La amputación proceso que se utiliza en casos inusuales en las que el melanoma está en un dedo del pie o de la mano y ha crecido profundamente, por lo que es necesario amputar parte o todo ese dedo <sup>52</sup>.

Biopsia de ganglio linfático centinela: Se introdujo para permitir la evaluación del primer ganglio linfático de drenaje en el sistema linfático regional, evitando la morbilidad quirúrgica por disecciones innecesarias de ganglios linfáticos electivas, se realiza en pacientes cuyos tumores tienen más de 1 mm de espesor o son más delgados, pero están ulcerados en estadio pT1b o mayor o si se encuentran células de melanoma en los ganglios linfáticos centinelas. En este procedimiento para encontrar el ganglio centinela, se inyecta una pequeña cantidad de una sustancia radiactiva en el área del melanoma, se usa una cámara especial para ver si se acumula en uno o más ganglios linfáticos centinelas. Si es marcado algún ganglio el paciente es llevado a cirugía y se inyecta un colorante azul en el mismo lugar que se suministró la sustancia radioactiva <sup>52,53</sup>.

El próximo paso consiste en hacer una pequeña incisión en el área marcada, y los ganglios linfáticos entonces se examinan para saber cuál se convirtió radiactivo y se volvió azul. Estos ganglios linfáticos centinelas se extirpan y se observan con un microscopio. Si no hay células de melanoma en los ganglios centinelas, no hay necesidad de realizar cirugía adicional de ganglio linfático, ya que es muy poco probable que el melanoma se haya propagado más allá de este punto, uno de los efectos secundarios a largo plazo es el linfedema y el dolor en el área de la cirugía <sup>52,53</sup>.

Quimioterapia: Para los pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento quirúrgico por sí solo no será curativo y las terapias farmacológicas son la siguiente línea de defensa<sup>5</sup>. Existen otros medicamentos de quimioterapia que se usan para tratar el melanoma dentro de ellos están: temozolomida, nabpaclitaxel, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, algunos de estos medicamentos se administran solos y en ciclos con cada periodo de tratamiento y seguido de un periodo de descanso, cada ciclo dura varias

semanas <sup>52</sup>.

La perfusión de extremidad aislada e infusión de extremidad aislada, son formas de administrar quimioterapia que a veces se utilizan para tratar el melanoma que se limita a un brazo o una pierna, pero que no se puede extirpar con cirugía. La idea con este enfoque es mantener la quimioterapia en la extremidad y no permitir que llegue a otras partes del cuerpo, donde podría causar más efectos secundarios. Esto se hace durante un procedimiento quirúrgico. El flujo de sangre del brazo o de la pierna es separado del resto del cuerpo, y una alta dosis de quimioterapia se circula a través de la extremidad por un corto periodo de tiempo <sup>52</sup>.

Esto permite suministrar altas dosis a la zona del tumor sin exponer otras partes del cuerpo a estas dosis. se coloca un tubo en la arteria que suministra sangre a la extremidad y un segundo tubo se coloca en la vena que drena la sangre de la extremidad. Para la perfusión de extremidad aislada (ILP), la arteria y la vena se separan primero quirúrgicamente de la circulación al resto del cuerpo, y luego se conectan a tubos que van a una máquina especial en el quirófano. Para la infusión de extremidad aislada (ILI), se insertan catéteres a través de la piel y en la arteria y la vena. Este método es menos complejo y toma menos tiempo, y es posible que no requiera anestesia general, durante este procedimiento se aplica un torniquete para que la quimioterapia no entre al resto del cuerpo <sup>52</sup>.

Algunos efectos secundarios de la quimioterapia son: Caída del cabello, úlceras en la boca, pérdida del apetito, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento, aumento en el riesgo de infecciones debido a una disminución de glóbulos blancos, facilidad para que se formen moretones o surjan sangrados debido a muy pocas plaquetas, cansancio debido a una disminución de glóbulos rojos <sup>52</sup>.

**Radioterapia:** Se considera una opción para tratar melanomas en etapas muy tempranas, si la cirugía no se puede hacer por alguna razón. La radiación también se puede utilizar después de la cirugía para un tipo poco frecuente de melanoma conocido como melanoma desmoplásico. En algunos casos, se administra radiación después de la cirugía en el área donde los ganglios linfáticos fueron extirpados, especialmente si

muchos ganglios contienen células cancerosas. Esto tiene el objetivo de tratar de reducir la probabilidad de que el cáncer regrese <sup>52</sup>.

La radiación se puede usar para tratar el melanoma que ha regresado después de la cirugía, ya sea en la piel o en los ganglios linfáticos, o para ayudar a tratar la propagación de la enfermedad a distancia. La radioterapia se usa para aliviar los síntomas causados por la propagación del melanoma, especialmente al cerebro o a los huesos. Al tratamiento que se administra con el objetivo de aliviar síntomas se le llama terapia paliativa. No se espera que la radioterapia paliativa cure el cáncer, pero puede ayudar a reducir el tamaño del tumor o desacelerar su crecimiento por un tiempo para ayudar a controlar algunos de los síntomas <sup>52</sup>.

Existe la radiocirugía estereotáctica que se utiliza para tumores que se han propagado al cerebro. se puede dar en dos formas:

- En una la máquina llamada bisturí gamma, enfoca alrededor de 200 rayos finos de radiación en el tumor desde diferentes ángulos durante minutos a horas. La cabeza se mantiene en la misma posición mediante en un marco rígido.
- En la otra un acelerador lineal, una máquina que produce radiación, controlado por una computadora se mueve alrededor de la cabeza para administrar radiación al tumor desde muchos ángulos diferentes durante unos pocos minutos. La cabeza se mantiene en un marco de cabeza o una máscara facial de plástico <sup>52</sup>.

Los efectos secundarios de la radiación son problemas en la piel, parecidos a quemaduras por el sol, cambios en el color de la piel, pérdida de pelo en el lugar donde entra la radiación al cuerpo, cansancio, náuseas, los efectos al cerebro pueden causar pérdida de memoria, dolor de cabeza, dificultad para pensar o reducción en el deseo sexual <sup>52</sup>.

Terapias dirigidas: Se han desarrollado múltiples terapias dirigidas para combatir los defectos moleculares presentes en el melanoma. Los adultos jóvenes son tratados inicialmente con inhibición de BRAF/MEK como vemurafenib y dabrafenib, encorafenib, atacando directamente a la proteína BRAF. El dabrafenib se puede utilizar junto con el inhibidor de MEK trametinib; después de la cirugía en personas con melanoma en etapa

III, ya que puede disminuir el riesgo de que el cáncer regrese. Reducen el tamaño o desacelera el crecimiento de los tumores en algunas personas cuyos melanomas se han propagado o no se pueden extraer totalmente, el tratamiento de melanomas metastásicos con mutación BRAF. Estos medicamentos están disponibles en forma de pastillas o cápsulas, y se toman una o dos veces al día<sup>5,52</sup>.

Entre los efectos secundarios se puede incluir un engrosamiento en la piel, erupciones, picazón, sensibilidad al sol, dolor de cabeza, fiebre, dolor de las articulaciones, cansancio, caída del cabello y náuseas. Dentro de los efectos menos frecuentes, pero graves, están problemas en el ritmo cardíaco, problemas hepáticos, insuficiencia renal, reacciones alérgicas graves, problemas graves en la piel o los ojos, sangrado y altos niveles de azúcar en la sangre <sup>52</sup>.

Sin embargo, aunque estos medicamentos son muy eficaces para aproximadamente la mitad de los pacientes con melanomas con mutación BRAF, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia secundaria en un período de tiempo relativamente corto. Se siguen haciendo investigaciones para desarrollar nuevos medicamentos y nuevas combinaciones de medicamentos para tratar de lograr un efecto más duradero <sup>5</sup>.

El gen MEK desempeña un papel junto con el gen BRAF. Por lo tanto, los medicamentos que bloquean las proteínas MEK también pueden ayudar a tratar los melanomas con cambios en el gen BRAF. Los inhibidores de MEK incluyen trametinib, cobimetinib y binimetinib. Estos se pueden usar para tratar el melanoma que se ha propagado o que no se puede extraer totalmente. Los inhibidores de MEK están disponibles en forma de pastillas o cápsulas y se toman una o dos veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes están el sarpullido, náuseas, diarrea, hinchazón y sensibilidad a la luz solar, y los efectos graves disfunción cardíaca, pulmonar y hepática, sangrado o coágulos sanguíneos, problemas de la visión, daños musculares e infecciones cutáneas <sup>52</sup>.

Inmunoterapia: El desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del melanoma

sigue siendo una prioridad, y en los últimos 30 años se han producido importantes avances en el tratamiento de inmunoterapia para el melanoma metastásico. La interleucina-2: La primera terapia inmunitaria desarrollada para el melanoma metastásico. Es una citocina proproliferativa, que promueve la expansión de células T específicas del melanoma. Los tratamientos con IL-2 provocaron una respuesta en un pequeño porcentaje de pacientes, y el 6% mostró una respuesta completa. El tratamiento con IL-2 demostró ser altamente tóxico y los tratamientos más recientes han demostrado ser menos tóxicos y más efectivos. la IL-2 en altas dosis a veces puede reducir el tamaño de los melanomas avanzados cuando se usa solo <sup>5,52</sup>.

En algunas ocasiones se puede inyectar en los tumores conocido como terapia intralesional para tratar de reducir este riesgo a que regresen a otra parte del cuerpo por la vía linfática. Los efectos secundarios de la IL-2 pueden incluir síntomas parecidos a los que se presentan con la influenza, fiebre, escalofríos, dolores, cansancio intenso, somnolencia y recuentos bajos de células sanguíneas, y en altas dosis puede causar acumulación de líquido<sup>52</sup>.

Los tratamientos más eficaces para el melanoma metastásico hasta la fecha son los inhibidores de puntos de control inmunitarios, el primero fue aprobado para uso clínico en 2011. La manipulación de los puntos de control inmunológico del melanoma se puede superar mediante el tratamiento con anticuerpos contra PD1, PD-L1/2 y CTLA-4, bloquean eficazmente la unión a los ligandos respectivos y la señal correspondiente que causa tolerancia, lo que permite la estimulación de una respuesta inmune <sup>5</sup>. Hay tres medicamentos inhibidores de puntos de control inmunológico que han sido aprobados para su uso en el tratamiento del melanoma: el anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab y dos anticuerpos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab<sup>52</sup>.

Inhibidores de la PD-1: Estos medicamentos nivolumab y pembrolizumab, atacan a la PD-1, una proteína en las células del sistema inmunitario llamadas células T que normalmente ayudan a evitar que estas células ataquen a otras células en el cuerpo. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células del melanoma. Pembrolizumab tiene una tasa de respuesta de 37 a 38% en

pacientes con melanoma metastásico y una supervivencia general de 74% a los 12 meses. El tratamiento con nivolumab mostró una tasa de respuesta de 40% con una tasa de supervivencia general a 12 meses del 73% en comparación con el 43% de los pacientes tratados con dacarbazina <sup>5,52</sup>.

Estos medicamentos pueden ser utilizados en el tratamiento contra los casos de melanoma, en los que el tumor no pueda ser extraído con cirugía, en los que se haya propagado hacia otras partes del cuerpo, en los que tras la cirugía como tratamiento adyuvante para ciertos melanomas en etapa II, III o IV se haya extraído en su totalidad, procurando reducir el riesgo de que el cáncer regrese. Estos medicamentos se administran por infusión venosa, generalmente cada 2 a 6 semanas <sup>52</sup>.

Inhibidor de la PD-L1: El atezolizumab es un medicamento que ataca a la PD-L1, una proteína relacionada con la PD-1 que se encuentra en algunas células tumorales y células inmunitarias. El bloqueo de esta proteína puede ayudar a estimular la respuesta inmunitaria contra las células del melanoma. Este medicamento se puede combinar con los medicamentos dirigidos cobimetinib y vemurafenib en personas con melanoma que presenten una mutación en el gen BRAF/MEK cuando el cáncer no se puede extirpar mediante cirugía o se ha diseminado a otras partes del cuerpo <sup>52</sup>.

Inhibidor CTLA-4: El ipilimumab su función es bloquear la CTLA-4, otra proteína en las células T que normalmente ayuda a mantenerlas en control. El tratamiento con ipilimumab mostró una supervivencia duradera de hasta 10 años en el 20% de los casos; en comparación con la tasa de supervivencia media de menos de un año en pacientes con melanoma en estadio IV. El ipilimumab combinado con el tratamiento con nivolumab ha dado como resultado una tasa de respuesta de 57 % y 11,5 meses de supervivencia libre de progresión. Este medicamento se administra en forma de infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas durante 4 tratamientos, aunque se puede administrar por más tiempo cuando se usa como tratamiento adyuvante <sup>5,52</sup>.

Los efectos secundarios de los inhibidores de los puntos de control pueden ser graves, como afecciones inflamatorias de la piel, el sistema gastrointestinal y los órganos

endocrinos relacionadas con el sistema inmunológico, como también reacciones a la infusión, reacciones autoinmunes, la toxicidad de estos medicamentos se compensa en algunos casos con el tratamiento con corticosteroides, algunos pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios y se debe interrumpir el tratamiento <sup>5</sup>.

**Inhibidor de LAG-3:** El relatlimab se dirige a LAG-3, otra proteína de punto de control en ciertas células inmunes que normalmente ayuda a mantener el sistema inmunológico bajo control. Este medicamento se administra junto con el inhibidor de PD-1 nivolumab, en una combinación conocida como Opdualag. Se pueden usar para tratar melanomas que no se pueden extirpar mediante cirugía o que se han propagado a otras partes del cuerpo. Este medicamento se administra por infusión intravenosa, por lo general una vez cada 4 semanas. Algunos de los efectos secundarios menos comunes de estos medicamentos pueden incluir cansancio, tos, náusea, sarpullido en la piel, disminución del apetito, estreñimiento, dolores en las articulaciones y diarrea, otros efectos más graves reacciones a la infusión, reacciones autoinmunes <sup>52</sup>.

**Terapia con linfocitos infiltrantes de tumores:** La terapia con linfocitos infiltrantes consiste de células del sistema inmunológico llamadas células T que han entrado infiltrado en un tumor para atacar las células cancerosas, pueden ayudar a reducir algunos melanomas. El lifileucel es un tipo de terapia con linfocitos infiltrante que se puede utilizar para tratar a personas con melanomas avanzados, después de haber probado otros tratamientos. Para este tratamiento, un tumor de melanoma es extraído mediante cirugía y se envía a un laboratorio, donde los TIL se separan y luego se multiplican durante algunas semanas y son reintroducidas en los pacientes a través de infusión intravenosa, buscan las células del melanoma para combatir las <sup>52</sup>.

Las personas que reciben este tratamiento primero reciben quimioterapia durante una semana para ayudar al cuerpo a aceptar los linfocitos de la terapia infiltrante. Después de recibir estas células, la persona también recibe IL-2 que ayuda a estas células inmunes a atacar el cáncer. Entre los efectos secundarios graves se pueden incluir: recuentos muy bajos de glóbulos blancos, lo que puede aumentar el riesgo de infecciones graves, hemorragia interna, infecciones graves, afecciones en el corazón,

afecciones en los pulmones, problemas renales, reacciones a la infusión <sup>52</sup>.

Interferón-a: como terapia adyuvante para el melanoma de alto riesgo fue estudiado ampliamente en regímenes que variaron según la dosis, la vía de administración, la formulación y la duración de la terapia. El régimen de dosis alta mostró mejoras significativas en la supervivencia libre de recaídas<sup>52</sup>.

Terapia de virus oncolíticos: Algunos virus pueden modificarse en el laboratorio para que infecten y destruyan principalmente las células cancerosas. Además de destruir directamente las células, los virus también pueden alertar al sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas. El talimogene laherparepvec, también conocido como T-VEC, es un virus oncolítico que puede utilizarse para tratar los melanomas en la piel o los ganglios linfáticos que no pueden eliminarse con cirugía. El virus se inyecta directamente en los tumores, normalmente cada 2 semanas. Este tratamiento puede reducir el tamaño de estos tumores, y también pudiera encoger los tumores en otras partes del cuerpo. Los efectos secundarios pueden incluir síntomas parecidos a los de la influenza <sup>52</sup>.

Vacuna bacilo de Calmette-Guérin: La BCG activa el sistema inmunitario, se puede utilizar para ayudar a tratar los melanomas en etapa III inyectándolo directamente en los tumores, aunque su uso ya no es muy frecuente debido a los graves efectos adversos como las infecciones, coagulación y anafilaxia asociados <sup>52,54</sup>.

Crema imiquimod: Estimula la respuesta inmunitaria local contra las células cancerosas de la piel. Se aplica de forma local en etapas muy temprana de melanoma, se puede utilizar imiquimod si la cirugía no puede extraer el tumor por completo, podría ser una opción para tratar algunos melanomas que se han propagado a lo largo de la piel, especialmente si por algún motivo no se puede realizar la cirugía. La crema se aplica de dos a cinco veces a la semana por alrededor de 3 meses. dentro de los efectos secundarios están reacciones cutáneas graves y en otros casos síntomas similares a los de la gripe durante el tratamiento <sup>52</sup>.



### 7.6.1. Tratamiento por etapas

- Melanoma etapa 0: Los melanomas en etapa 0 o melanoma in situ, no han crecido fuera de la capa superior de la epidermis, se trata con cirugía con escisión amplia para extirpar el melanoma y un margen pequeño de piel normal alrededor. Si se observan células cancerosas en los bordes de la muestra, es probable que se haga una segunda escisión más amplia en el área. Se considera el uso de la crema imiquimod o de radioterapia tras la cirugía en caso de que no todas las células cancerosas hayan podido ser extraídas. Para los melanomas en áreas sensitivas de la cara, algunos emplean la cirugía Mohs o imiquimod, si la cirugía pudiera causar desfiguración<sup>52</sup>.
- Melanoma en etapa I y II: Los melanomas en etapa I se desarrollan hacia capas más profundas de la piel, pero no han crecido más allá del área de donde se originaron. Son tratados mediante escisión amplia, el ancho del margen depende del grosor y la ubicación del melanoma. Se recomienda en algunos casos, biopsia de ganglio centinela para saber si hay cáncer en los ganglios linfáticos adyacentes, especialmente si el melanoma se encuentra en etapa IB o que la propagación sea más probable. Para ciertos melanomas en etapa II, se podría administrar el inhibidor de control inmunitario pembrolizumab, después de la cirugía para ayudar a reducir el riesgo de que el cáncer regrese. La radioterapia sería otra opción, si el melanoma tiene características que hacen que sea más probable que regrese<sup>52</sup>.

Si se observa la presencia de células cancerosas mediante la biopsia de ganglio centinela, se recomienda la disección de ganglios linfáticos, como también se podría examinar minuciosamente los ganglios linfáticos mediante una ecografía cada cierto número de meses. Si al hacer biopsia de ganglio centinela, se observan células cancerígenas, se podría recomendar un tratamiento adyuvante, con inhibidores de puntos de control inmunitarios o con tratamiento con medicamentos de terapia dirigida si hay una mutación del gen BRAF, para tratar de reducir la probabilidad de que el melanoma regrese <sup>52</sup>.

- Melanoma en etapa III: Estos cánceres se han propagado a las áreas cercanas de la piel o de los vasos linfáticos, o han llegado a los ganglios linfáticos cercanos. El tratamiento quirúrgico requiere la escisión amplia del tumor primario como en etapas más iniciales, junto con la disección de ganglios linfáticos, más el tratamiento adyuvante con inhibidores de puntos de control inmunitarios o con medicamentos de terapia dirigida para cánceres con cambios en el gen BRAF, puede ayudar a reducir el riesgo de que el melanoma regrese. Otra opción consiste en administrar radioterapia a las áreas donde los ganglios linfáticos fueron extirpados, especialmente si muchos ganglios contienen cáncer<sup>52</sup>.

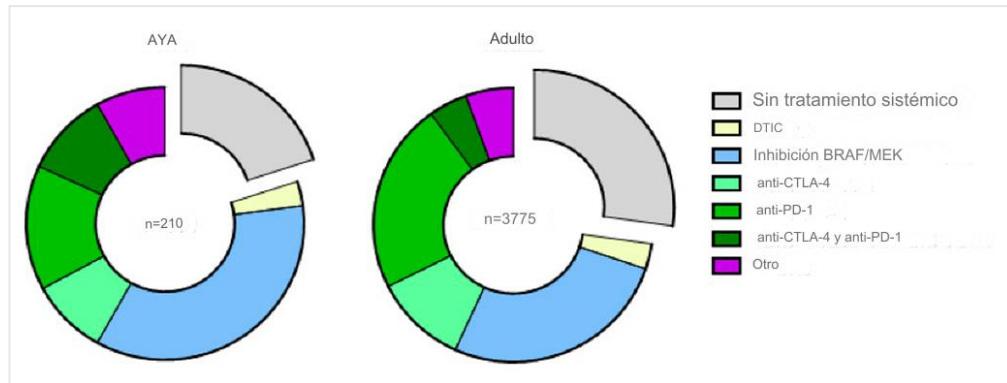
Si se encuentran tumores de melanomas en los vasos linfáticos cercanos a la piel o debajo de la misma, llamados tumores en tránsito, todos ellos se deben extraer. Otras opciones incluyen administrar inyecciones de la vacuna TVEC, interleucina-2 o la vacuna del BCG directamente en el melanoma o aplicar crema de imiquimod. Para los melanomas en un brazo o en una pierna, podría ser la perfusión de extremidad aislada o infusión de extremidad aislada con quimioterapia <sup>52</sup>.

- Melanoma en etapa IV y Recurrente: Se ha propagado a ganglios linfáticos distantes, huesos u otros órganos. Los tumores en la piel o los ganglios linfáticos agrandados que producen síntomas a menudo se pueden extirpar mediante cirugía o se pueden tratar con radioterapia. Si solo hay algo de metástasis, a veces extraer las partes cancerosas puede ser una opción, dependiendo de dónde se encuentren y de la probabilidad de que causen síntomas. Las metástasis que no se pueden eliminar se pueden tratar con radiación o con inyecciones de la vacuna T-VEC directamente en los tumores, seguido de un tratamiento adyuvante con inmunoterapia o el tratamiento con medicamentos de terapia dirigida <sup>52</sup>.

En los últimos años, el tratamiento de los melanomas que se han propagado ampliamente, los medicamentos de inmunoterapia denominados inhibidores de puntos de control suelen ser el primer tratamiento. Estos medicamentos pueden reducir los tumores durante largos períodos de tiempo en algunas personas. Las

opciones podrían incluir: pembrolizumab o nivolumab combinado con relatlimab. nivolumab o pembrolizumab, más ipilimumab <sup>52</sup>.

Figura 12: Tratamiento de primera línea del melanoma.



Fuente: Davis L., 2019.

### 7.6.1.1. Manejo de la metástasis cerebral

El 50-60% de los pacientes con melanoma metastásico desarrollarán metástasis cerebral. En un esfuerzo por clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico similares, algunos factores clínicos clave como la puntuación de rendimiento de Karnofsky. El número de metástasis cerebrales, las metástasis extracraneales, la edad y el estado de BRAF constituyen la base del índice de evaluación pronóstica graduada, específico para el melanoma y podrían ser extremadamente útiles para guiar la toma de decisiones clínicas. Entre las estrategias locorregionales, se debe considerar la cirugía para tratar metástasis cerebrales sintomáticas y de gran tamaño, especialmente en el caso de metástasis cerebrales solitarias y cuando se necesita un diagnóstico patológico<sup>35</sup>.

La radiocirugía estereotáctica generalmente se recomienda en pacientes con 1-4 metástasis cerebrales con menos de 3-4 cm, aunque el papel de la SRS se ha probado hasta en 15 metástasis cerebrales. La SRS adyuvante produce la misma supervivencia global, pero con menos deterioro de la función cognitiva, por lo que se recomienda la SRS en la cavidad quirúrgica y no la radioterapia cerebral completa después de la

escisión de metástasis cerebrales. La radioterapia cerebral completa, se desaconseja excepto en el entorno paliativo cuando otras opciones no son factibles<sup>35</sup>.

Cuando se descartan las estrategias locoregionales, deben considerarse terapias sistémicas. En este punto, surgen dos situaciones clínicas principales. En pacientes con metástasis cerebral asintomáticos, no tratados previamente, la inmunoterapia combinada con nivolumab e ipilimumab ha demostrado resultados sobresalientes con tasas de respuesta intracraneal que varían de 46 a 57%. Pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab como terapias únicas también muestran cierto grado de actividad alrededor del 20%<sup>35</sup>.

En pacientes con mutación BRAF, los inhibidores de BRAF y MEK obtienen altas respuestas intracraneales, que se elevan hasta el 58% con la combinación de dabrafenib y trametinib. Sin embargo, estas respuestas parecen ser más cortas que las obtenidas en sitios extracraneales. Los resultados mencionados anteriormente hacen que sea razonable recomendar nivolumab más ipilimumab como el tratamiento de primera línea preferido para pacientes con metástasis cerebral asintomática no susceptibles de cirugía o de radiocirugía estereotáctica, independientemente del estado de BRAF. En pacientes con mutación de BRAF, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK sigue siendo una buena opción alternativa en primera y segunda línea<sup>35</sup>.

## 7.7. CAPITULO VII ANALISIS

De acuerdo a los resultados descritos en la presente investigación, el melanoma ha emergido como una de las formas más agresivas de cáncer de piel, particularmente en adultos jóvenes, y es considerado el tercer cáncer más diagnosticado en los Estados Unidos con un total de 192,0000 casos estimados en estudios para el 2019, siendo 96,500 invasivos y 95,800 in situ, siendo superado solo por el cáncer de mama y de pulmón.

En el pasado encontrar un melanoma era raro, pero en la actualidad la incidencia de melanoma ha aumentado rápidamente, hasta 6 veces más alta que hace 40 años (por contexto, el cáncer de tiroides es 3 veces más alto y el cáncer de mama 1,5 veces más alto). Aunque este aumento dramático se ha documentado como la epidemia dermatológica, desacuerdos considerables rodean la cuestión de si este aumento de la incidencia representa una epidemia en la verdadera aparición de una enfermedad o una epidemia de diagnóstico.

Años atrás se esperaba que el melanoma afectara mayormente solo a la población adulta mayor y edad avanzada, pero en la última década se empezaron a incrementar los casos de melanoma en adultos jóvenes, por lo que llama la atención de los investigadores estudiar al grupo de población de 20 a 39 años en todos los países del mundo. De los datos obtenidos se dedujo que la mayoría de los adultos jóvenes con melanoma comparten características importantes y están fuertemente influenciados por diversos factores dentro de ellos los genéticos, familiares y ambientales.

Dentro de los factores genéticos, se encontraron en estudios la mutación del gen BRAF se destaca como el principal impulsor en la mayoría de los casos. Este gen, está implicado en la regulación del crecimiento celular y juega un papel crucial en la oncogénesis del melanoma. La mutación de este gen hace que los pacientes susceptibles pueden activar un nevo benigno que lo contenga por medio de estimuladores como la radiación ultravioleta que al tener contacto con el nevo mutado puede desencadenar la proliferación descontrolada de las células y desarrollar melanoma, como segundo gen

mutado en pacientes con altas tasas de recurrencia de melanoma es el gen NRAS que se encuentra con más frecuencia en la edad adulta mayor y que en la edad de 20 a 39 años confiere el segundo gen mutado más frecuente en este grupo de edad.

Como también dentro de los estudios de Fitzpatrick, en sus estudios por esclarecer los tipos de piel, creo una escala en la cual deduce que los pacientes con pieles claras, múltiples pecas, ojos verdes, azules, cabello rojo, rubio y se quemaban fácilmente al tener contacto con la radiación ultravioleta, tenían más probabilidades de padecer melanoma y que los pacientes con pieles oscuras al exponerse a la radiación ultravioleta la piel se broncea y los casos de cáncer era menor para este grupo, esto gracias a estudios se encontró que los pacientes con piel de coloración oscura le provee la protección a la piel y a la célula contra la radiación solar.

Las pieles claras comparten una variante en el receptor de melanocortina 1 que controla la producción de feomelanina y eumelanina y por lo tanto es menor en estos pacientes por tanto las personas pueden heredar esta variante en el ADN de sus hijos haciéndolos propensos a enfermar por cáncer tipo melanoma a edades tempranas, ayudando a la salud pública de los países del mundo a promover y proveer medidas de protección y educación con respecto a la exposición a la radiación solar.

Se sabe que con este estudio el melanoma también se ve comprometido con la predisposición hereditaria en un 5 % y un 10%, de familias de primer grado como padres y hermanos, en un 40% de estos pacientes comparten la mutación del gen CDKN2A que los hace propenso no solo a enfermar de melanoma, sino también de padecer de otras enfermedades como el síndrome de lunar B-K y síndrome familiar que en edades adultas jóvenes son propensos a desencadenar melanoma.

Tener antecedentes personales de un melanoma, produce en la tarjeta de ADN dañada una regresión de un segundo melanoma, en menos de 1 año del primer diagnóstico, por tanto, los pacientes pueden llegar a abandonar el tratamiento, esto es más común en hombre que en mujeres y con lleva a que la sobrevida del paciente disminuya al pensar tener lunares atípicos puedan convertirse en melanoma o que de nuevo salgan lunares que se conviertan malignos. Por lo que exige en el médico tratante

llevar el seguimiento oportuno de todos los pacientes diagnosticados cada 3 a 6 meses en estadios avanzados y cada año en pacientes en estadios iniciales.

Siendo la radiación UV el factor de riesgo ambiental más frecuente relacionado con melanoma cutáneo. Un metaanálisis donde se incluyen 57 estudios de tipos de exposición solar y melanoma. Se logro documentar que la exposición total al sol tuvo un riesgo relativo de sumario de 1,34 (intervalo de confianza del 95%, 1,02 a 1,77), exposición al sol crónica 0,95 (IC 95%, 0,87 a 1,04). y exposición al sol intermitente 1,61 (IC 95%, 1,31 a 1,99). En las personas que estuvieron más frecuentemente expuestas a la radiación UV que incluso presentaron quemaduras solares, presentaron el riesgo más alto de 2,03 (IC 95%, 1,73 a 2,37).

Un metaanálisis de 27 estudios que examinaban la exposición al bronceado mostró que alguna vez (en comparación con nunca) haber utilizado una cama de bronceado tenía un riesgo relativo resumido de 1,20 (IC del 95%, de 1,08 a 1,34); uso frecuente (en comparación con el uso sin uso) de una cama de bronceado 1,42 (IC del 95%, 1,15 a 1,74), y el primer uso de cama de bronceado a una edad menor de 35 años (en comparación con 35 años) 1,59 (IC del 95%, 1,36 a 1,85).

La exposición prolongada a la radiación ultravioleta (UV) radiación UVA y UVB y sus mecanismos de daño en el ADN proporciona una comprensión científica sólida del proceso que lleva al desarrollo del cáncer de piel y se considera es un factor determinante, ya que se ha visto aumentada por la disminución de la capa de ozono en algunas partes del mundo como en el Ecuador de la tierra, que hacen que los países que se encentre en esas regiones la carpeta del sistema de salud es más completo en todos sus niveles de atención por los riesgos que requiere para la salud. En el adulto mayor la exposición crónica le causa daño al ADN de las células de la piel, lo que desencadena el melanoma y esto por sobreacumulación de sol a lo largo de su vida.

Se profundizó que las mujeres con una exposición a estrógenos endógenos en etapas tempranas como la menarquia en niñas menores de 10 años aumentaban el riesgo de melanoma en las mujeres jóvenes, esto debido a que se ha creado un ciclo vicioso en tres factores muy importantes en el siglo XXI, que son la tecnología, el

sedentarismo y los alimentos procesados, estos a nivel endocrino aceleran las hormonas reproductivas de una manera incontrolada que a la larga trae efectos negativos a la salud de las mujeres, no solo cáncer de piel sino múltiples enfermedades como las autoinmunitarias.

Los pacientes caucásicos de la costa Sur de Europa, pacientes con bajo nivel socioeconómico que su fuente de alimento y sostén sea del campo y sin seguro médico privado, presentan una mayor prevalencia de melanoma y, a menudo, enfrentan peores resultados de salud. Estos grupos pueden tener un acceso limitado a la atención médica preventiva y a la detección temprana, lo que contribuye a la alta incidencia y a la progresión adversa de la enfermedad. Las características demográficas y su impacto en la incidencia y el pronóstico del melanoma subrayan la necesidad de un enfoque más personalizado y equitativo en la atención médica.

La cantidad de nevos en los años anteriores no se consideraban de interés pero en los últimos años al estudiarlos se dieron cuenta de la regresión del melanoma en cualquiera de los nevos del paciente o de uno nuevo, por lo que dieron pautas de examinarlos en poblaciones en riesgo, estas son presentar más de 100 lunares en todo el cuerpo, nevos gigantes mayores de 20 centímetros, más de 5 lunares atípicos y que estos midan más de 5 mm por lo que la piel ahora se considera de importancia en todas las edades ya que requiere un seguimiento rígido más en pacientes con alguna enfermedad que lo mantenga inmunodeprimido o con antecedentes familiares o personales de valor clínico.

El melanoma de extensión superficial es descrito como el subtipo más común en adultos jóvenes, particularmente en poblaciones de origen europeo. Su asociación con lesiones precursoras benignas y su evolución relativamente lenta lo convierten en un tipo de melanoma que, aunque es el más frecuente, también es uno de los más curables si se diagnostica en etapas tempranas. La descripción clínica de este melanoma, con su presentación en forma de placas sobreelevadas y de colores irregulares, es clave para los profesionales de la salud en la identificación temprana de la enfermedad.

El melanoma nodular, es considerado agresivo y de rápida evolución, lo que lo convierte en un subtipo particularmente peligroso, tanto en edades de 20 a 39 años como



el adulto mayor. Su capacidad para metastatizar rápidamente y su crecimiento en fase vertical lo hacen un tipo de melanoma de mal pronóstico. Este subtipo ilustra la importancia de un diagnóstico rápido y preciso, dado que los pacientes suelen presentar lesiones ya avanzadas debido a la naturaleza agresiva del melanoma nodular.

El melanoma acral, aunque es poco frecuente, presenta características únicas que lo diferencian de otros subtipos. Su mayor prevalencia en poblaciones no caucásicas y su localización en áreas distales como palmas, plantas o debajo de las uñas, lo hacen difícil de diagnosticar. Este subtipo destaca por su independencia de la exposición solar, lo que sugiere que factores genéticos y moleculares juegan un papel más significativo en su desarrollo. La información sobre las mutaciones genéticas asociadas con este subtipo, como las del BRAF, NRAS, y KIT, es valiosa para futuras investigaciones y para el desarrollo de terapias dirigidas.

Por último, el melanoma lentigo maligno se presenta en poblaciones mayores, especialmente en áreas de la piel que han sido muy expuestas al sol. La descripción de su presentación clínica, como máculas o parches marrones en la cabeza y el cuello, es particularmente relevante para su detección en etapas tempranas. Este subtipo refleja la importancia del daño solar acumulativo a lo largo de los años y su relación con la edad avanzada, aunque también puede afectar a personas más jóvenes con piel dañada por el sol o con condiciones genéticas como la xeroderma pigmentoso.

El modelo de progresión del melanoma propuesto por Clark et al. en 1984 ofrece una visión detallada y sistemática del desarrollo del melanoma, desde los melanocitos normales hasta la fase metastásica. Este modelo sigue siendo relevante en la actualidad, ya que describe los cambios clave que ocurren en las células a nivel histológico y molecular, proporcionando un marco para entender la evolución del melanoma. El proceso comienza con la hiperplasia y la formación de un nevo benigno, donde los melanocitos experimentan una proliferación limitada por la senescencia celular inducida por oncogenes. Este primer evento destaca la importancia de las mutaciones en los genes BRAF y NRAS como desencadenantes tempranos que pueden predisponer a algunos nevos a progresar hacia una neoplasia.

La atipia celular representa un paso intermedio crítico, donde se produce un crecimiento anormal en los nevos, acompañado de daño en la reparación del ADN y una susceptibilidad reducida a la apoptosis. En este punto, se observa la pérdida de control sobre varios genes clave, lo que permite que las células proliferen de manera descontrolada. Este evento marca el inicio de un proceso maligno, subrayando la complejidad de la biología del melanoma, donde múltiples vías moleculares se ven alteradas.

El crecimiento radial es el primer estadio claramente maligno del melanoma, caracterizado por la proliferación descontrolada de células atípicas dentro de la epidermis. Esta fase es crucial porque es aquí donde el melanoma se convierte en una amenaza significativa, aunque todavía limitado a la epidermis. La transición al crecimiento vertical, donde las células atípicas empiezan a invadir la dermis, representa un cambio en la agresividad del melanoma. La capacidad de estas células para evadir la respuesta inmune y degradar las barreras tisulares les permite penetrar más profundamente en la piel y potencialmente diseminarse a otras áreas.

Finalmente, la progresión hacia un melanoma metastásico marca el estadio más avanzado y mortal de la enfermedad. En esta fase, las células cancerosas han adquirido la capacidad de propagarse a otras partes del cuerpo, estableciendo focos secundarios en la piel y órganos distantes. La disminución de la respuesta inmunitaria en esta etapa es especialmente preocupante, ya que limita la capacidad del cuerpo para combatir la enfermedad, haciendo que el melanoma sea más difícil de tratar y con un pronóstico generalmente peor. Esto ilustra cómo el melanoma evoluciona a través de múltiples etapas, cada una con características distintivas en términos de biología celular y molecular.

La respuesta inmune en el melanoma es un aspecto complejo y fascinante de la oncología, que ilustra cómo el sistema inmunológico tiene la capacidad de reconocer y destruir células cancerosas, pero también cómo los tumores pueden evolucionar para evadir esta defensa. El melanoma, con su alta tasa de mutaciones, genera una variedad de antígenos tumorales que pueden ser detectados por el sistema inmunológico. Sin

embargo, la capacidad del melanoma para manipular y evadir la respuesta inmune sigue siendo uno de los principales desafíos en el tratamiento de esta enfermedad.

El proceso de edición inmune, que incluye las fases de eliminación, equilibrio y evasión, es un concepto central para entender la interacción entre el melanoma y el sistema inmunológico. Durante la fase de eliminación, el sistema inmunológico es capaz de identificar y destruir células tumorales de manera efectiva. No obstante, a medida que el tumor progresa, algunas células cancerosas pueden sobrevivir a este ataque inicial y adaptarse, lo que lleva a la fase de equilibrio. Esta fase es crítica porque representa un período en el que el sistema inmunológico y las células tumorales están en un estado de tensión, con el potencial de que el tumor sea controlado o eventualmente evada el sistema inmune y crezca sin restricción.

El mecanismo de evasión del melanoma es multifacético. La regulación negativa de los antígenos asociados a tumores (TAA) y antígenos de diferenciación del melanoma (MDA) es uno de los métodos clave por los cuales el melanoma evita ser detectado por las células T citotóxicas (CTL). Además, la secreción de moléculas inmunoinhibidoras como TGF- $\beta$ , PGE2, y citocinas inmunosupresoras permite al melanoma crear un microambiente que suprime la respuesta inmune.

Uno de los mecanismos más estudiados en la evasión inmune del melanoma es la manipulación de los puntos de control inmunitarios, como PD-1 y CTLA4. Estos puntos de control son esenciales para mantener la homeostasis del sistema inmunológico, evitando reacciones autoinmunes. Sin embargo, el melanoma explota estos mecanismos para apagar la respuesta inmune, permitiendo que las células tumorales escapen a la destrucción. La sobreexpresión de PD-L1 en las células tumorales, que interactúa con PD-1 en las células T, es un ejemplo de cómo el melanoma puede inhibir la respuesta inmune. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo de terapias inmunológicas innovadoras, como los inhibidores de puntos de control inmunitario, que bloquean estas interacciones y permiten la reactivación de las células T contra las células tumorales.

Estas terapias, como los anticuerpos dirigidos contra PD-1, PD-L1 o CTLA4, han revolucionado el tratamiento del melanoma, demostrando que el sistema inmunológico puede ser reeducado para combatir el cáncer de manera efectiva. Sin embargo, no todos

los pacientes responden de manera favorable a estas terapias, lo que sugiere que el melanoma tiene otros mecanismos de evasión que aún no comprendemos completamente.

En resumen, aunque el sistema inmunológico tiene un papel crucial en la defensa contra el melanoma, la capacidad del melanoma para manipular y evadir esta respuesta representa un desafío significativo. El avance en las terapias inmunológicas ofrece esperanza, pero también subraya la necesidad de una comprensión más profunda de las interacciones entre el sistema inmune y el melanoma para mejorar las tasas de respuesta y superar la resistencia a estos tratamientos.

La clasificación genómica del melanoma revela una compleja red de mutaciones que subyacen en la progresión y variabilidad de este tipo de cáncer. Estas mutaciones afectan diversas vías de señalización celular, lo que resulta en distintos subtipos de melanoma, cada uno con características biológicas y clínicas únicas. A continuación, te comparto un análisis crítico y personal de la información presentada. Las mutaciones en genes como BRAF y NRAS son cruciales en la activación aberrante de la vía MAPK, que es fundamental para la proliferación celular.

En particular, la mutación BRAF V600E, es común en adultos jóvenes y es uno de los eventos genéticos más importantes en el melanoma. Sin embargo, la idea de que esta mutación no es suficiente por sí sola para transformar las células normales en malignas subraya la necesidad de otros eventos genéticos adicionales que cooperan para impulsar la carcinogénesis. Esto implica que la presencia de la mutación BRAF podría ser un factor de riesgo significativo, pero su transformación en melanoma depende de un entorno genético más complejo.

Los genes supresores de tumores como CDKN2A y P53 juegan un papel crítico en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Las mutaciones en CDKN2A, que afecta a la proteína p16, aumentan dramáticamente el riesgo de melanoma, especialmente en contextos familiares. El hecho de que estas mutaciones estén presentes en un porcentaje significativo de melanomas familiares subraya su importancia como marcador de riesgo genético y como posible objetivo para la vigilancia y prevención temprana. De manera similar, las mutaciones en el gen p53, comprometen la capacidad de la célula para regular

la apoptosis, lo que facilita la supervivencia de células dañadas y potencialmente malignas.

El gen PTEN actúa como un regulador negativo de la vía PIK3/AKT/mTOR, que es otra ruta crítica en la supervivencia y proliferación celular. La pérdida de función en PTEN, no solo aumenta el riesgo de melanoma, sino que también se asocia con varios otros cánceres, lo que resalta la importancia de esta vía en la oncogénesis general. La implicación de PTEN en múltiples tipos de cáncer también sugiere que podría haber oportunidades terapéuticas compartidas en el tratamiento de estos tumores.

La enfermedad por xeroderma pigmentoso, es causado por mutaciones en genes como ERCC4, es un ejemplo de cómo la deficiencia en la reparación del ADN puede aumentar drásticamente la susceptibilidad al melanoma, especialmente en edades tempranas. Esto sugiere que la exposición a factores genotóxicos, como la radiación ultravioleta, en individuos con defectos en la reparación del ADN puede precipitar la aparición de melanoma y subraya la importancia de la protección solar y la vigilancia en estos individuos.

Las mutaciones en TERT, tanto somáticas como en la línea germinal, se asocian con un pronóstico peor en melanoma debido a su papel en la estabilización de los telómeros, lo que facilita la inmortalidad celular. La coexistencia de mutaciones en TERT, con otras mutaciones como BRAF y CDKN2A en melanomas agresivos sugiere que estas alteraciones genéticas pueden colaborar para promover un fenotipo particularmente maligno. Además, el hecho de que las mutaciones en el promotor de TERT sean un evento secundario temprano en la carcinogénesis del melanoma, indica que podría ser un marcador importante de riesgo y un objetivo terapéutico potencial.

El conocimiento detallado de las mutaciones genéticas específicas que impulsan la progresión del melanoma es esencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas. Sin embargo, la gran heterogeneidad genética del melanoma plantea desafíos significativos en términos de tratamiento, ya que diferentes subtipos pueden responder de manera diferente a las terapias. Además, la interacción entre múltiples mutaciones genéticas sugiere que el melanoma no puede ser tratado eficazmente con un enfoque

único, sino que requerirá terapias personalizadas que aborden el perfil genético específico de cada tumor.

La integración de estas mutaciones en modelos predictivos y la identificación de biomarcadores para la respuesta al tratamiento son áreas clave de investigación que podrían mejorar significativamente los resultados en pacientes con melanoma. En última instancia, un enfoque más preciso y personalizado, que tenga en cuenta las diversas mutaciones genéticas y sus interacciones, será crucial para avanzar en el tratamiento del melanoma.

El diagnóstico del melanoma sigue siendo fundamentalmente histopatológico. Este método proporciona información crítica sobre la presencia y el tipo de melanoma. La inmunohistoquímica complementa este diagnóstico al identificar marcadores moleculares específicos que pueden influir en el tratamiento. A pesar de los avances en tecnologías de imagen y diagnósticos moleculares, la evaluación clínica y la histopatología siguen siendo esenciales para un diagnóstico preciso y permite una mejor planificación del tratamiento.

En Guatemala se encontró que la mutación del gen BRAF se asoció al 6% de los casos de melanoma, se reportaron 3 casos de melanoma en adultos jóvenes en el año 2019, según las estadísticas de INCAN Guatemala, pero las edades donde mayor incidencia de melanoma en el país fueron las edades 56 a 74 años siendo un 44% de los participantes. Se identificó que el melanoma más frecuente en Guatemala fue el melanoma lentiginoso acral en un 59% y la localización más frecuente fue la de los miembros inferiores con un 71%. La forma de diagnóstico con lo que cuenta Guatemala es la histopatología y contando únicamente con tratamiento de la cirugía con ayuda de radioterapia y quimioterapia.

En comparación de los países desarrollados el melanoma en Guatemala y los demás cánceres no han tenido avances en el tratamiento, ya que, en primer lugar, no cuenta con campañas en educación de la prevención y por ser país tercermundista, las medidas de apoyo hacia el cáncer son bajas, en segundo lugar, el diagnóstico, tratamiento y puestos de salud y centros de salud con dermatólogos no ha tenido avances como se esperarían en comparación con los países de primer mundo hacia el melanoma.

Por lo que queda como médicos fomentar la educación, con la autoexploración de la piel cada 6 meses, en todos los pacientes como examen de rutina, para proteger a los guatemaltecos y diagnosticar enfermedades de la piel en estadios iniciales y aumentar la supervivencia.

El tratamiento del melanoma se ajusta según la estadificación de la enfermedad, en estadios iniciales, la escisión quirúrgica amplia es el enfoque principal. Esta técnica implica la eliminación completa del tumor junto con un margen de tejido sano para minimizar el riesgo de recurrencia. Para los melanomas en estadios avanzados, las terapias dirigidas y los inhibidores de puntos de control inmunitario se han convertido en el estándar de atención. Los inhibidores de BRAF y MEK, junto con las terapias de inmunoterapia, han mostrado eficacia en el tratamiento de melanomas metastásicos, proporcionando nuevas opciones para la gestión de la enfermedad en adultos jóvenes.

## 8. CONCLUSIONES

1. La genética, los antecedentes familiares de melanoma, son los principales factores que aumentaron el riesgo de padecer melanoma en el adulto joven, seguido de la exposición de larga duración a la radiación ultravioleta de la luz solar y cámaras solares.
2. La mutación del gen BRAF es el factor molecular que está asociado al desarrollo de melanoma en la mayoría de los casos de los pacientes adultos jóvenes.
3. Dentro de los factores demográficos, las pacientes mujeres, caucásicos, pacientes sin seguro médico y con bajo nivel socioeconómico presentaron mayor número de casos de melanoma y desarrollaron peores condiciones de salud adversas, en el adulto joven.
4. La principal base de diagnóstico del melanoma sigue siendo la histopatología, con un importante apoyo de la inmunohistoquímica y en conjunto con las características clínicas.
5. La cirugía con escisión amplia es el tratamiento de elección en estadios iniciales del melanoma y en estadios avanzados la terapia dirigida es la de elección en adultos jóvenes más los inhibidores de puntos de control inmunitario.



## **9. RECOMENDACIONES**

### **A los médicos**

1. Fomentar la comunicación con los especialistas en la piel y así poder obtener un diagnóstico precoz y la correcta referencia de los pacientes para su estudio correspondiente y poder disminuir los falsos negativos de pacientes con riesgo.
2. Actualizarse y capacitarse en las nuevas técnicas diagnósticas portátiles como el dermatoscopio y aplicaciones móviles que servirán para mejorar la atención médico paciente y evitar retrasos en el diagnóstico de melanoma, en comunidades en donde no tengan acceso al especialista de la piel.
3. Crear un vínculo con los pacientes que tengan un factor de riesgo importante, por lo tanto, es primordial realizar seguimientos sobre lunares atípicos, gigantes o de aparición repentina para su evaluación periódica.

### **A los pacientes**

4. Educar y enseñarles la importancia de realizar un autoexamen general de la piel incluyendo áreas de la mucosa como la boca, vagina, ano, como también los ojos, cada 6 meses en el paciente con riesgo de cáncer de piel y los signos de malignidad.
5. Informar acerca del valor y la severidad de esta enfermedad, para que puedan acudir a la consulta médica, en casos de sospecha de un lunar con características distintas a los demás, y otra consultar al especialista de la piel o médico general capacitado, cada año para prevenir enfermedades de la piel y cáncer de piel.

### **Al centro universitario de San Marcos**

6. Proveer medidas de prevención y protección contra la radiación solar, como lo son los bloqueadores solares de manera gratuita para los estudiantes de esta casa de estudios, en especial a los que tengan algún factor de riesgo importante.

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 13: Cronograma de actividades de la monografía médica.

ACTIVIDADES	AÑO 2023							AÑO 2024								
	MAYO 2023	JUNIO 2023	JULIO 2023	AGOSTO 2023	SEPTIEMB RE 2023	OCTUBR E 2023-	NOVIEMB RE 2023	DICIEMB RE 2023	ENERO 2024	FEBRER O 2024	MARZO 2024	ABRIL 2024	MAYO 2024	JUNIO 2024	JULIO 2024	AGOSTO 2024
SEMANAS	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4	1,2, 3,4
Elección del tema																
Elaboración punto de tesis de monografía medica																
Presentación punto de tesis de monografía médica a Asesor de tesis																
Solicitud de aprobación de punto de tesis a la COTRAG																
Asignación de Revisor																
Solicitud de Seminario I																
Seminario I																
Elaboración del Cuerpo de la Monografía medica																
Revisión del Informe Final de Monografía medica																
Solicitud Seminario II																
Correcciones del informe final																
Entrega del Informe Final																

**Fuente:** Elaboración propia, 2023.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Garcia J AP., Anatomía y fisiología de la piel, pediatría integral, 2021. [citado 2023 Jul 13]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-05/anatomia-y-fisiologia-de-la-piel/>.
2. Moore K. PT,M.Fases del desarrollo de la piel, los pelos y las glándulas sebáceas,2020. [citado 2023 Sep 3]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-embriologia-fases-del-desarrollo-de-la-piel-los-pelos-y-las-glandulas-sebaceas>.
3. Cribier B. Histología de la piel normal y lesiones histopatológicas elementales. EMC - Dermatología. 2021 Jun 1 [citado 2023 Sep 3]; 55(2):1–14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1761289621451393>.
4. Araujo Soto AT. La pigmentación en la piel humana como adaptación al ambiente. Revista Digital Universitaria. 2021 Nov 5; 22(6) [citado 2023 Sep 3]. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.6.2>.
5. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Estado actual del diagnóstico y tratamiento del melanoma. 2019 [citado 2023 Sep 2]; Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>.
6. Ständer S, Schmelz M. Inervación cutánea. J Invest Dermatol. 2024 [citado 12 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38402477/>.
7. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Epidemiología del melanoma y exposición al sol. Acta Derm Venereol [Internet]. 3 de junio de 2020 [citado 13 de julio de 2024]; 100(11):250–8. Disponible en: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/1683/3469>.
8. Karapetyan L, Kirkwood JM. Estado del melanoma: una reseña histórica de un campo en transición. Hematol Oncol Clin North Am. 1 de febrero de 2021; 35(1):1–27. 2020 [citado 13 de julio de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.09.003>.
9. Djavid AR, Stonesifer C, Fullerton BT, Wang SW, Tartaro MA, Kwinta BD, et al. Etiologías del desarrollo del melanoma y medidas de prevención: una revisión de la evidencia actual. Vol. 13, Cánceres. MDPI; 2021. [citado 14 de julio de 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13194914>.
10. Caraban BM, Aschie M, Deacu M, Cozaru GC, Pundiche MB, Orasanu CI, et al. Una revisión narrativa del conocimiento actual sobre el melanoma cutáneo. Vol. 14, Clínicas y Práctica. Instituto Multidisciplinario de Edición Digital (MDPI); 2024. Págs. 214-41. [citado 15 de julio de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.3390/clinpract14010018>.
11. Radiación UV - Especiales CDC - CDC en español 2019. [citado 2024 Jul 13]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/nceh/especiales/radiacionuv/index.html>.

12. Dzwierzynski WW. Factores de riesgo y prevención del melanoma. Vol. 48, Clínicas en Cirugía Plástica. W.B. Saunders; 2021. Págs. 543-50. [citado 2023 Jul 13]. Disponible en: [10.1016/j.cps.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.001).
13. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Estadísticas de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes, 2020. CA Cáncer J Clin. Noviembre de 2020; 70(6):443–59. [citado 2023 Jul 13]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32940362/>.
14. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiología y factores de riesgo del melanoma. Clínicas Quirúrgicas de América del Norte. 1 de febrero de 2020; 100(1):1–12. [citado 2023 Jul 15]. Disponible en: [10.1016/j.suc.2019.09.005](https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005).
15. Del Fiore P, Russo I, Ferrazzi B, Monico AD, Cavallin F, Filoni A, et al. Melanoma en adolescentes y adultos jóvenes: evaluación de las características, estrategias de tratamiento y factores pronósticos en un estudio retrospectivo monocéntrico. Frente Oncol. 16 de septiembre de 2021;11. [citado 2023 Jul 15]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.725523/full>.
16. López CR, García TC, Pérez JP, González MM, Pose VV. Melanoma cutáneo. Medicina (España). 1 de marzo de 2021; 13(27):1493–505. [citado 2023 Jul 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.001>.
17. Cabrera R, Lecaros C, Uribe P, Navarrete-Dechent C, Lobos N, Luis Gatica J, et al. Guías Clínicas Guía de práctica para el manejo de melanoma cutáneo primario de la Sociedad Chilena de Dermatología,2020. [citado 2023 Jul 15]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31879/rcderm.v36i4.404>
18. Gingrich AA, Sauder CAM, Goldfarb M, Li Q, Wun T, Keegan THM. Disparidades en la aparición de efectos tardíos después del tratamiento entre adolescentes y adultos jóvenes sobrevivientes de melanoma. Biomarcadores epidemiológicos del cáncer Prev [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 16 de mayo de 2024]; 29(11):2195–202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856613/>.
19. Donley GM, Liu WT, Pfeiffer RM, McDonald EC, Peters KO, Tucker MA, et al. Factores reproductivos, uso de hormonas exógenas e incidencia de melanoma en mujeres en los Estados Unidos. Hno. J Cáncer. 2 de abril de 2019; 120(7):754–60. [citado 2023 Jul 15]. Disponible en: [10.1038/s41416-019-0411-z](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0411-z).
20. Caroppo F, Cicogna GT, Messina F, Alaibac M. Asociación entre el melanoma y la exposición a las hormonas sexuales en la pubertad: una posible ventana de susceptibilidad (revisión). Mol Clin Oncol. 2021; 14(4):1–4. [citado 2023 Jul 16]. Disponible en: [10.3892/mco.2021.2228](https://doi.org/10.3892/mco.2021.2228).
21. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiología del melanoma. Ciencias Médicas [Internet]. 20 de octubre de 2021; 9(4):63. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3271/9/4/63>.

22. Bobos M. Clasificación histopatológica y factores pronósticos del melanoma: una actualización de 2021. *Revista Italiana de Dermatología y Venereología*. 1 de junio de 2021; 156(3):300–21. [citado 2023 Jul 15]. Disponible en: [10.23736/S2784-8671.21.06958-3](https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06958-3).
23. van der Kooij MK, JAL Wetzels M, Aarts MJ, WPJ van den Berkmortel F, Blank CU, Boers-Sonderren MJ, et al. La edad importa en adolescentes y adultos jóvenes frente a adultos mayores con melanoma avanzado; Estudio nacional de cohorte en el que se compararon las características tumorales, el patrón de tratamiento, la toxicidad y la respuesta. *Cánceres (Basilea)* [Internet]. 2020 [citado 15 de mayo de 2024];12. Disponible en: [www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers).
24. Melanoma: características clínicas y diagnóstico - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis?search=melanoma%20clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis?search=melanoma%20clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
25. De Los Ángeles M, Oñate M, Augusta M, Pinto R, Graciela A, Galarza A, et al. Melanoma Cutáneo. *RECIMUNDO* [Internet]. 2022 Sep 27 [citado 2024 Jul 13]; 6(4):77–86. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1817/2267>.
26. Toss A, Quarello P, Mascarini M, Banna GL, Zecca M, Cinieri S, et al. Genes de predisposición al cáncer en adolescentes y adultos jóvenes (AYAs): un documento de revisión del grupo de trabajo italiano de AYA. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 13 de julio de 2024]; 24(7):843–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320498/>.
27. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. La compleja interacción entre nevus y melanoma: factores de riesgo y precursores. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* 2023, Vol 24, Página 3541 [Internet]. 2023 Feb 10 [citado 2024 Jul 13]; 24(4):3541. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3541/htm>.
28. Yang K, Oak ASW, Slominski RM, Bro` Zyna AA, Slominski AT. Ciencias moleculares: marcadores moleculares actuales del melanoma y dianas terapéuticas. [citado el 13 de julio de 2023]; Disponible en: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms).
29. Vlašić I, Horvat A, Tadijan A, Slade N. La familia p53 en resistencia a la terapia dirigida del melanoma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 13 de julio de 2023]; 24(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36613518/>.
30. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Mutaciones de la línea germinal que predisponen al melanoma. *J Cutan Pathol*. 1 de julio de 2020; 47(7):606–16. 2022 [citado 13 de julio de 2023]; 24(1). Disponible en: [10.1111/cup.13689](https://doi.org/10.1111/cup.13689).
31. Young AT, Vora NB, Cortez J, Tam A, Yeniay Y, Afifi L, et al. El papel de la tecnología en el cribado y diagnóstico del melanoma. *Melanoma de células pigmentarias Res* [Internet].

- 2021 Mar 1 [citado 2024 Jun 2]; 34(2):288–300. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcmr.12907>.
32. Garrison ZR, Hall CM, Fey RM, Clister T, Khan N, Nichols R, et al. Avances en la detección temprana del melanoma y el futuro de las pruebas en el hogar. Vol. 13, Vida1. MDPI; 2023. [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en: [10.3390/vida13040974](https://doi.org/10.3390/vida13040974).
  33. Bajaj S, Wolner ZJ, Dusza SW, Braun RP, Marghoob AA, Defazio J. Prácticas de examen de la piel del cuerpo total: un estudio de encuesta entre dermatólogos en clínicas de cáncer de piel de alto riesgo. 2019 [citado 2024 Jun 2]; Disponible en: <https://doi.org/10.5826/>.
  34. ¿Cómo me protejo de los rayos UV? julio 23, 2019. [citado el 13 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/prevencion-del-riesgo/sol-y-uv/proteccion-contrarayos-ultravioleta.html>.
  35. Majem M, Manzano · J L, Márquez-Rodas · Yo, Mujika · K, Muñoz-Couselo · E, Pérez-Ruiz · E, et al. Guía clínica de SEOM para el tratamiento del melanoma cutáneo (2020). Oncología Clínica y Traslacional [Internet]. 2024 [citado 16 de mayo de 2024];23. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02539-9>.
  36. Alicea, Rebecca VW. Estrategias emergentes para tratar subtipos raros e intratables de melanoma. Melanoma de células pigmentarias Res [Internet]. 2021 Ene 1 [citado 2024 Jul 9]; 34(1):44–58. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcmr.12880>.
  37. Curman P, Lapins J, Radros N, Krynitz B, Wikstrom JD. Melanoma amelanótico oculto por psoriasis. Vol. 100, Acta Dermato-Venereologica. Revistas Médicas/Acta D-V; 2020. Págs. 1-2. [citado el 13 de julio de 2024]. Disponible en: [10.2340/00015555-3397](https://doi.org/10.2340/00015555-3397).
  38. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. Guía interdisciplinaria europea basada en el consenso para el melanoma. Parte 1: Diagnóstico: Actualización 2022. Eur J Cáncer. 1 de julio de 2022; 170:236–55. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623961/>
  39. Gingrich AA, Sauder CAM, Goldfarb M, Li Q, Wun T, Keegan THM. Disparidades en la aparición de efectos tardíos después del tratamiento entre adolescentes y adultos jóvenes sobrevivientes de melanoma. Biomarcadores epidemiológicos del cáncer Prev [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 13 de julio de 2024]; 29(11):2195–202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856613/>.
  40. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2024. CA Cáncer J Clin. Enero de 2024; 74(1):12–49. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: [10.3322/caac.21820](https://doi.org/10.3322/caac.21820).
  41. Wojcik KY, Hawkins M, Anderson-Mellies A, Hall E, Wysong A, Milam J, et al. Supervivencia del melanoma por grupo de edad: disparidades poblacionales para pacientes adolescentes y adultos jóvenes según estadio, grosor del tumor y tipo de

- seguro. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 13 de marzo de 2024]; 88(4):831–40. Disponible en: <http://www.jaad.org/article/S0190962223000038/fulltext>.
42. Registro de cancer INCAN, Guatemala. 2019. Disponible en: [https://registrocancer.guat.wixsite.com/regcanguaregistrocancer\\_guate@yahoo.comhttps://twitter.com/regcangua?lang=eshttps://www.facebook.com/registrocancer.guatemala](https://registrocancer.guat.wixsite.com/regcanguaregistrocancer_guate@yahoo.comhttps://twitter.com/regcangua?lang=eshttps://www.facebook.com/registrocancer.guatemala).
  43. Hernandez-Lopez EC, Rodriguez-Peralto JL. Melanoma cutáneo asociado a la mutación del gen BRAF en dos hospitales de la ciudad de Guatemala. *Ciencia, Tecnología y Salud* [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2024 Jul 13]; 7(1):2020. Available from: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/715>.
  44. Yuan TA, Lu Y, Edwards K, Jakowatz J, Meyskens FL, Liu-Smith F. Las diferencias de género específicas de raza, edad y sitio anatómico en el melanoma cutáneo sugieren mecanismos diferenciales del melanoma de inicio temprano y tardío. *Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública* 2019, Vol 16, Página 908 [Internet]. 13 de marzo de 2019 [citado 16 de mayo de 2024]; 16(6):908. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/6/908/htm>.
  45. Sistema de estadificación de tumores, ganglios linfáticos y metástasis (TNM) y otros factores pronósticos en el melanoma cutáneo - UpToDate [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-and-other-prognostic-factors-in-cutaneous-melanoma?search=melanoma%20clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=9~150&usage\\_type=default&display\\_rank=9](https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-and-other-prognostic-factors-in-cutaneous-melanoma?search=melanoma%20clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9).
  46. Pathak S, Zito PM. Directrices clínicas para la estadificación, el diagnóstico y el tratamiento del melanoma maligno cutáneo. *StatPearls* [Internet]. 2021 Jul 21 [citado 2024 Jul 13]; Disponible en: <http://europepmc.org/books/NBK572149>.
  47. Tratamiento del melanoma [cited 2024 Jul 13]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq>.
  48. Gil Redondo R. Lesiones pigmentadas en niños (I): nevos melanocíticos y melanoma. *Más Dermatología*. 2023 Jan 1; (41):5–9. [citado 2024 Jul 13]. Disponible en: <https://masdermatologia.com/PDF/41f/5/>.
  49. García EC, Camps MT, Seuma JMC. Nevus melanocítico. *FMC*. 1 de agosto de 2023; 30(7):1–28. [citado 2024 Jul 13]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2023.04.001>.
  50. Seuma JMC, Palma SM, Garcia EC. Diagnóstico diferencial y conducta a seguir ante un paciente con lesiones pigmentadas. *FMC*. 2023 Aug 1; 30(7):66–118. [citado 2024 Jul 13]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2023.07.002>.
  51. Testori AAE, Ribero S, Indini A, Mandalà M. Tratamiento adyuvante del melanoma: desarrollos recientes y perspectivas futuras. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019 Dic 1



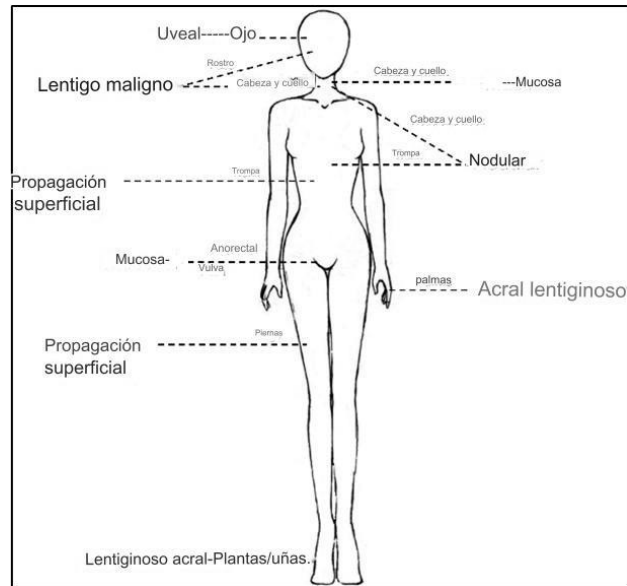
[citado 2024 Jun 24]; 20(6):817–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31177507/>.

52. Cancer SA. Tratamiento del cáncer de piel tipo melanoma; 2024 [citado 2024 marzo 1. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8995.00.pdf.53>.
53. Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. Guía interdisciplinar europea basada en el consenso para el melanoma. Parte 2: Tratamiento - Actualización 2022. Eur J Cáncer [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 13 de julio de 2024]; 170:256–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623961/>.
54. Fuentes P., González M., vista del tratamiento del melanoma: una perspectiva histórica, Medicina, 2020. [citado 2024 Jul 13]. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1570>.



## 12. ANEXOS

Figura 13: Sitios de presentación de melanoma.



Fuente: Alicea G., 2020.

Tabla 14: Casos de cáncer reportados por grupos de edad en INCAN Guatemala.

CODIGO	DESCRIPCION	TOTAL	%	GRUPOS DE EDAD																
				0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+	
<b>800 - 998</b>	<b>TOTAL</b>	<b>1,983</b>	<b>100.0%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>51</b>	<b>77</b>	<b>105</b>	<b>173</b>	<b>191</b>	<b>180</b>	<b>235</b>	<b>255</b>	<b>247</b>	<b>190</b>	<b>240</b>	
805 - 808	Neop. Escamosas, SAI*	547	27.6%	-	-	-	1	2	13	30	32	57	70	60	63	55	59	41	64	
814 - 838	Adenocarcinomas	313	15.8%	-	-	-	-	-	7	14	19	30	30	22	49	51	43	32	16	
800	Neoplasia, SAI †	310	15.6%	-	-	-	1	9	10	2	4	19	17	22	32	48	55	42	49	
850 - 854	Neop. Ductales y Lobulares	245	12.4%	-	-	-	-	2	5	10	19	27	35	28	34	28	25	13	19	
809 - 811	Neop. Células Basales	117	5.9%	-	-	-	-	-	-	1	3	3	6	4	11	13	15	20	41	
844 - 849	Neop. Císticas, Mucinosas y Serosas	83	4.2%	-	-	-	-	1	4	8	7	9	8	11	9	16	1	5	4	
801 - 804	Neop. Epiteliales, SAI*	56	2.8%	-	-	-	-	-	1	3	4	5	7	3	6	9	5	8	5	
967 - 969	Linfomas NO Hodgkin (Cél. "B")	50	2.5%	-	-	-	-	-	-	2	3	2	5	4	5	9	9	4	7	
855	Neop. Células Acinares	46	2.3%	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	4	10	7	11	11	
856 - 857	Neop. Epiteliales Complejas	42	2.1%	-	-	-	-	-	2	2	6	9	4	5	7	3	2	1	1	
872 - 879	Melanomas	37	1.9%	-	-	-	-	1	-	-	2	2	1	5	5	3	7	5	6	
959	Linfomas Malignos, SAI* ó Difusos	31	1.6%	-	-	-	-	1	1	-	3	-	1	2	3	4	6	1	9	
812 - 813	Carcinomas Células Transicionales	18	0.9%	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	3	1	-	4	4	2	
906 - 909	Neop. Células Germinales	13	0.7%	-	-	-	1	8	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
918 - 924	Neop. Óseas y Condromatosas	12	0.6%	-	-	-	2	-	1	1	1	2	-	2	-	-	1	-	2	
965 - 966	Linfomas Hodgkin	10	0.5%	-	-	-	-	4	-	1	-	1	-	1	1	-	1	-	1	
880	Tumores Tej. Blandos y Sarcomas, SAI*	7	0.4%	-	-	-	-	1	1	-	-	2	-	-	-	1	1	1	-	

Fuente: INCAN, Guatemala, 2019.