

CÁNCER DE PIEL

*Actualización Dermatológica
Más Reciente*

AUTORA

Mishel Estefanía Carrillo Terán



**Cáncer De Piel, Actualización Dermatológica Más
Reciente**

Mishel Estefanía Carrillo Terán

Agradecimiento

“Investigar es crear nuevo conocimiento” – Neil Armstrong

Para la elaboración de este trabajo de investigación se contó con la valiosa colaboración de dos excelentes profesionales médicos, gracias a quienes ha sido posible llevar a feliz término este libro.

Mi gratitud imperecedera a uno de los mejores dermatólogos, el Dr. Patricio Freire, quien con sus vastos conocimientos y amplia experiencia me brindó su generoso aporte para la realización de este importante trabajo de investigación.

Una mención especial también para el Dr. Fabián Cruz, quien con su tiempo y paciencia fue la guía indispensable para culminarlo de la mejor manera.

Para los dos profesionales mis más sinceros reconocimientos.

Con cariño,

Mishel.

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-680-08-2

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-680-08-2>

Una producción © Cuevas Editores SAS

Septiembre 2024

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Agradecimiento	3
Índice:	5
Resumen	6
Tumores Cutáneos	8
Mishel Estefanía Carrillo Terán	8

Resumen

El cáncer de piel es un crecimiento anormal de las células que componen la estructura de la piel como tal. A nivel mundial en Estados Unidos se producen más de 5 millones de nuevos casos de cáncer de piel no melanoma anualmente, el 80% de los carcinomas son de células basales y 20% de células escamosas. A pesar de que el cáncer de piel melanoma cutáneo representa únicamente el 3% de todos los tipos de cáncer de piel, se mantiene como el principal causante de muerte en la actualidad (Obaldía, Murillo, & Cesare, 2023). Las causas son multifactoriales, entre ellas, genéticas, ambientales, hormonales y nutricionales (Quilatan, 2022). Los cambios ambientales enormemente crecientes, la industrialización y la modificación genética han aumentado aún más las estadísticas de cáncer de piel (Zeng, y otros, 2023). Los factores ambientales como la alta exposición a la radiación ultravioleta, radiación ionizante y exposición al arsénico son las principales, siendo aún considerada la radiación ultravioleta como el principal factor de riesgo.

Actualmente las estrategias más empleadas para tratar el cáncer de piel son la cirugía de Mohs, el manejo farmacológico tópico está indicado exclusivamente en queratosis actínicas o enfermedad de Bowen. La

crioterapia y el uso de electrofulguración o curetaje están indicados en lesiones pequeñas, enfermedad de Bowen y aquellas limitadas a regiones estéticamente sensibles como labios, párpados y oídos (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017); la radioterapia y, en estadios avanzados la quimioterapia y la inmunoterapia enfrentan varios problemas relacionados con el costo, la toxicidad y la biodisponibilidad que produce una disminución de la eficacia terapéutica contra el cáncer de piel y a un cumplimiento deficiente del paciente, en este sentido se han presenciado varios avances nanotecnológicos que han proporcionado ventajas impresionantes al actuar tanto como agentes terapéuticos como medicamentos portadores para el notable tratamiento del cáncer de piel. (Zeng, y otros, 2023).

Tumores Cutáneos

Mishel Estefanía Carrillo Terán

Médico Graduado de la Universidad Central del
Ecuador

Magíster en Salud Pública

Médico del Ministerio de Salud Pública en Ibarra

Introducción

La piel es el órgano más grande del cuerpo, que cubre aproximadamente el 16% del peso corporal y cumple con una función protectora de los agentes externos que pueden ocasionar daños y evitar infecciones oportunistas. El cáncer de piel es un crecimiento anormal de las células que componen la superficie de la piel haciendo que se produzcan cambios en su estructura dando como resultado esta patología.

El cáncer de piel es el tipo de cáncer más común en los Estados Unidos. Algunas personas tienen un riesgo más alto de cáncer de piel que otras, pero este cáncer le puede dar a cualquier persona. La causa de cáncer de piel que más se puede prevenir es la exposición a la luz ultravioleta (UV), ya sea a través de los rayos del sol o de fuentes artificiales como camas bronceadoras (Ledesma, Torres, Iglesias, & Vaca, 2023).

Aquellos que están expuestos constantemente al sol son las personas más propensas a las quemaduras solares y por ende a la aparición de cáncer de piel, de hecho, un

factor fundamental en el envejecimiento de la piel es la exposición acumulada a la luz solar; cuando se avanza con el proceso de fotoenvejecimiento, se ha descrito que el colágeno y las fibras elásticas experimentan mayores daños (Medina, y otros, 2024).

El cáncer de piel se basa en los cambios del ADN causados por la radiación solar que sólo progresa a cáncer de piel si son consecutivos y repetidos, pasando a una fase de replicación. Las mutaciones pueden ocurrir en dos alelos de un supresor de tumores, en dos protooncogenes diferentes, o en un protooncogen y un gen supresor de tumores (Medina, y otros, 2024).

En términos de riesgo, la raza blanca, trabajadores expuestos diariamente a rayos UV, vivir cerca del ecuador o en lugares con mayor altitud, la presencia de nevos, la edad avanzada, historia familiar de melanomas y la inmunosupresión sin duda son situaciones que aumentan la probabilidad de CA de piel (Medina, y otros, 2024).

Los dos tipos de cánceres de piel que pueden surgir de

la epidermis son carcinomas y melanomas, según su tipo de célula: queratinocitos o melanocitos, respectivamente, el primero, que comprende el carcinoma no melanoma (NMSC) que comprende, células basales (CBC) y el carcinoma de células escamosas (CEC) que comprenden la mayoría de los cánceres de piel y entre el 80% a más del 90% de todos los cánceres de piel, y el segundo, el cáncer de piel tipo melanoma (MSC) representando el 10% restante (Lobos & Lobos, 2011) .

El riesgo acumulativo de por vida del desarrollo de cáncer de piel no melanoma es del 6,16% en mujeres y 7,81% en hombres. En los Estados Unidos, la incidencia del carcinoma de los queratinocitos se ha duplicado desde la década de 1960 hasta el 8%, y los costos de tratamiento son un problema económico mundial que va en aumento.

Por el contrario, el melanoma cutáneo representa sólo el 3% de todos los cánceres de piel, pero representa 90% de las muertes por cáncer de piel (Mir, y otros,

2019).

Según datos estadísticos de la OMS, el cáncer es una de las primeras causas de muerte en la mayoría de los países antes de los 70 años, mismo que hace que se acorte la esperanza en la población. La incidencia de todos tipos de cáncer va en aumento, siendo así que uno de cada tres es cáncer de piel (Munir, Elahi, Ayub, Frezza, & Rizzi, 2019). El diagnóstico preliminar del cáncer es la máxima prioridad para salvar la vida de muchos y se puede realizar de forma temprana clínicamente, mediante examen visual que siempre debe confirmarse con dermatoscopia. Si se sospecha un melanoma, siempre es necesario un examen histopatológico. La dermatoscopia digital secuencial y la fotografía de cuerpo completo se pueden utilizar en pacientes de alto riesgo para mejorar la detección temprana del melanoma (Garbe, y otros, 2022).

Cada año se diagnostican 5,4 millones casos de cáncer de piel. La Academia Estadounidense de Dermatología (AAD) en el 2022, reveló que todos los días 9.500

personas son diagnosticadas de cáncer de piel. En el 2020 el Fondo Mundial para la investigación del Cáncer (World Cancer Reserch Fund International) informó un total de 1.198.073 casos de cáncer no melanoma y 300.000 casos de melanoma.

Los tumores de piel pueden ser benignos o malignos y pueden afectar a cualquier edad. Las causas son multifactoriales; genéticos, ambientales, hormonales y nutricionales (Quilatan, 2022). Los factores ambientales que más se relacionan con la predisposición al cáncer de piel son la alta exposición a la radiación ultravioleta, radiación ionizante y exposición al arsénico, además otros que también son tomados en cuenta como la mutación genética, supresión de sistema inmune, la edad, el fototipo de piel y los antecedentes familiares (Mir, y otros, 2019).

Los Sistemas Nacionales de Salud (NHS) han lanzado campañas de sensibilización y detección precoz del cáncer, sobre todo porque algunas iniciativas se basan en la evaluación médica de lesiones sospechosas

autoinformadas por los pacientes, pero tiene un sesgo que muestran una baja tasa de detección de cáncer de piel en etapas tempranas y perder el diagnóstico de lesiones ocultas de cáncer de piel (Mir, y otros, 2019).

Por otro lado, las iniciativas de detección de cáncer de piel para melanoma en la población son basadas en factores de riesgo más importantes son un recuento alto de nevos en todo el cuerpo, tener nevos displásicos, antecedentes familiares de melanoma, antecedentes personales de cáncer de piel y siendo de fototipos Fitzpatrick más claros (Mir, y otros, 2019).

Estudios previos sugieren que el autoexamen de la piel usando el recuento de nevos melanocíticos podría ser eficaz para clasificar el cáncer de piel tipo melanoma cuando se combina con exámenes médicos por dermatólogos, tomando en cuenta la sobreestimación del conteo de nevos y que pueden ocurrir lesiones ocultas de cáncer de piel que podrían ser omitidas por el paciente, es recomendable realizar un TBSE (Total Body Skin Examination), los médicos de cabecera

podrían realizarlo a individuos de mayor riesgo que serían derivados a dermatólogos en caso de sospecha diagnóstica de cáncer de piel (Mir, y otros, 2019).

Generalmente tiene alta de curación si se diagnostica a tiempo, pero puede tener una morbilidad significativa, si no se diagnostican y tratan de la forma correcta, en especial en tumores agresivos e infiltrativos (Zeng, y otros, 2023).

Carcinoma basocelular

Es el tumor cutáneo maligno más frecuente en la raza blanca, se le denomina basocelular debido a está conformado por células basales de la epidermis; conocido también como “epitelioma” basocelular porque no da metástasis comúnmente.

Epidemiología

Se considera la neoplasia epitelial más frecuente en el mundo, representa el 80% de todos los cánceres (Lobos & Lobos, 2011). Se presenta en 3 millones de personas por año, es el cáncer menos agresivo derivado de los queratinocitos, con una tasa de mortalidad baja, que

principalmente ocurre en los pacientes inmunodeprimidos (Narayanamurthy, y otros, 2018). Un tumor de crecimiento lento, con incidencia de metástasis relativamente bajo del 0.1%, pero que, sí pueden provocar destrucción local de la piel, tejido subcutáneo, cartílago y hueso cuando su tratamiento es incompleto o tardío (Qassemayar, Guerreschip, Dégardin, & Mortier, 2017). Además, se suele considerar que es un cáncer que solo aparece en personas mayores de 65 años, aunque no es infrecuente que aparezca en personas menores de 50 años.

Factores de riesgo

Los pacientes con piel clara, ojos claros, pelo rojo, tendencia a la pecas e incapacidad para broncearse que es el fenotipo de piel según Fitzpatrick I, que se ve exacerbado por exposición a los rayos ultravioletas. La radiación solar es el principal factor de riesgo y se conoce que los rayos UVB (290 a 320 nm) son más potentes y menos frecuentes (2%) que UVA para causar Carcinoma Basocelular, pues tienen un alto riesgo de secuelas cancerígenas (Snyder, Valdebran, Terrero,

Amber, & Kelly, 2020), tomando en cuenta que aunque los UVA son menos potentes son los más frecuentes en la superficie de la tierra y los protectores solares no los bloquean de manera adecuada (Mc Daniel, Badri, & Steele, 2022). Además, los rayos UVB penetran la epidermis completamente (0.03 a 0.13mm), incluso puede hacerlo ligeramente en la dermis y originar un foco del nuevo cáncer (Laikova, y otros, 2019).

Etiopatogenia

Fundamentalmente está asociado a la exposición solar, otras radiaciones del espectro electromagnético e incluso el arsénico, que si bien constituye un hallazgo excepcional en la aparición de un carcinoma epidermoide o un CBC, se encuentra descrito (Argudo, Azaña, García, & Gómez, 2018). Es más común en personas de raza blanca, mayoritariamente en hombres mayores de 40 años.

Anatomía Patológica

Son tumores formados por cordones y nidos de células epiteliales similares a las de la capa basal epidérmica,

de citoplasma escaso con un núcleo basófilo grande; rodeados de estroma fibroso. Pueden existir fenómenos de diferenciación (anexos cutáneos: folículos y glándulas).

Existen más de 20 variedades histológicas descritas de CBC: superficial, sólida o nodular, morfeiforme, infiltrativo, micronodular, metatípico, basoescamoso, con diferenciación escamosa, queratinizante, adenoide, quístico, pigmentado, queloidiano, infundibuloquístico, fibroepitelioma de Pinkus, con diferenciación sebácea, matricial, de células granulares, de células monstruosas, en anillo de sello, adamantinoide o schwannoide, entre otros (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022). Sin embargo, el 95% de todos los CBC pertenecen a alguna de las 5 variedades más frecuentes que son: la nodular (o sólida) que supone en torno al 70% de los casos, la superficial (10-15%), la morfeiforme (5%), la infiltrativa (5%) y la micronodular (5%) (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022). Con respecto a las variedades descritas como «agresivas» en el CBC se destaca que las variedades morfeiforme e infiltrativa fueron responsables del 19% de los casos metastásicos.

Y aún más llamativo es el caso de los CBC metatípicos y basoescamosos, que fueron el origen del 38% de todos los casos metastásicos, lo cual da idea de su potencial agresivo si recordamos que ambas variedades se diagnostican como máximo en un 3% de todos los CBC (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022).

Histológicamente el tumor tiene varios tipos histológicos pero el tipo nodular es el más común y está formado por grupos o nidos de células basalioides que muestran continuidad con la capa basal del epitelio superficial. Los nidos son de tamaño variable y muestran empalizada de las células en su periferia. Las células basalioides contienen núcleos grandes, ovalados y alargados y poco citoplasma, tienden a ser bastante uniformes y pueden contener figuras mitóticas. La dermis circundante al tumor presenta una reacción de desmoplasia y entre ella y los nidos tumorales suele haber un artefacto de separación. En el carcinoma basocelular superficial se observan brotes o proyecciones irregulares de células basalioides que surgen de un foco unicéntrico o focos multicéntricos de la superficie epidérmica. En el carcinoma basocelular

infiltrante, los nidos presentan morfología irregular, poligonal y un claro patrón infiltrante. Puede haber infiltración perineural en estos casos (Roselló, Tresserra, & Temprana, 2023).

Tanto el CBC metatípico como el basoescamoso tienen en común la ausencia de hilera de células columnares en la periferia de sus islotes y pueden tener o no áreas de CBC convencional. Lo que caracteriza al CBC metatípico es la presencia de agregados de células metatípicas, que son unas células más pálidas y grandes que las de CBC convencional, pero más pequeñas y menos eosinófilas que las del carcinoma de células escamosas. Así, podríamos definir el CBC metatípico como un CBC «desdiferenciado» que recuerda morfológicamente al tumor de Merkel, mientras que el CBC basoescamoso sería un CBC diferenciado que recuerda a un carcinoma de células escamosas (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022).

La diferenciación escamosa y el CBC queratinizante tienen todas las características propias del CBC convencional, pero muestran áreas dentro del tumor de

islotes de células escamosas en el primer caso o de queratinización abrupta de los islotes en el segundo (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022).

Otra variedad de CBC considerada clásicamente como agresiva es la variedad morfeiforme o esclerosante que se caracteriza por la fibrosis prominente del estroma, ocasionalmente casi queloideo y porque los nidos de células basaloides son delgados o pequeños y no muestran empalizada periférica ni grietas de retracción con el estroma. Es una variedad que con frecuencia afecta a la dermis profunda y no es rara la infiltración perineural. Clínicamente se suele corresponder con placas de aspecto pseudocicatricial, aunque esto puede fallar como ya hemos comentado (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022).

La variedad de CBC infiltrante se parece a la variedad morfeiforme en la presencia de nidos alargados y a veces muy pequeños, sin hilera en empalizada ni grietas entre los islotes epiteliales y el estroma, pero no asocia el estroma fibrótico del CBC morfeiforme. Con relativa frecuencia el CBC infiltrante asocia áreas de CBC

morfeiforme unas veces (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022).

Otra variedad histológica de CBC agresiva que debemos mencionar es la variedad micronodular, que es una variedad de CBC peculiar constituida al menos en un 50% por pequeños islotes epiteliales basaloides redondeados sin hilera en empalizada en la periferia de los islotes ni grietas (Requena, Serra-Guillén, & Sanmartín, 2022).

Clínica

se presenta como un nódulo color carne o una mancha rosada en la piel, especialmente en áreas fotoexpuestas en el 81.9%: cara, cabeza, cuello, brazos, piernas, abdomen y pocas veces en palmas, plantas o mucosa (Narayanamurthy, y otros, 2018). Sin embargo, en la cara puede aparecer en zonas de sombra: ángulo interno del ojo, párpados, surco nasogeniano o zona auriculomastoidea (Qassemyar, Guerreschip, Dégardin, & Mortier, 2017).

Es una mácula eritematosa bien circunscrita, o en

ocasiones una placa delgada o pápula, en escala focal o es posible que haya costras, puede ser delgado, enrollado, muy a menudo translúcido y con bordes (Dessinioti, Liopyris, & Stratigos, 2024).

Las presentaciones clínicas típicas son las siguientes:

1. **Nodular:** Neoformación exofítica con borde aperlado y telangiectasias en su superficie que en ocasiones puede estar ulcerado (Martínez, y otros, 2019). Al desprender la costra de una úlcera se evidencia su carácter erosivo sangrante, además pueden aparecer pigmentados (melanina o hemosiderina), y localizados generalmente en cara, generalmente en nariz y frente (expansivo) (Catalano, y otros, 2019).

En las siguientes imágenes se puede observar algunos de los ejemplos de este tipo de carcinoma.



Carcinoma Basocelular Nodular. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



Carcinoma Basocelular Nodular. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



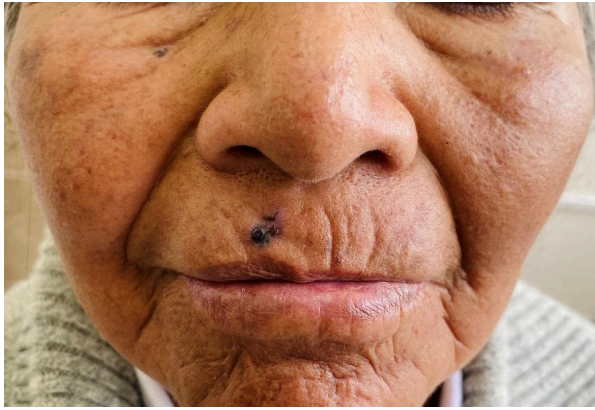
Carcinoma Basocelular Nodular. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

- 2. Superficial:** Puede ser con lesiones múltiples con neoformación plana similar a placas eritematoescamosas rojizas , o a veces de color de café o negro bien delimitada (Catalano, y otros, 2019) de aproximadamente de 20 mm, con un borde de aspecto perlado, sobreelevadas, es de lento crecimiento y por lo general se confunde con la enfermedad de Bowen o dermatosis inflamatorias, de localización predominante en

tronco (superficial multicéntrico) o en extremidades. Se diagnostica de manera más temprana, generalmente a los 55 años y por lo general responde bien al tratamiento quirúrgico (Martínez, y otros, 2019).

3. **Morfeiforme:** Usualmente conocida como esclerosante o infiltrativa, es una neoformación con placas blanquecinas, lisas, brillantes, planas o levemente deprimidas, borde perlado mal definido o con telangiectasias, pueden volverse costrosas, erosivas o ulceradas confundándose a veces con una cicatriz o una placa de morfea. El tumor puede extenderse más allá de los límites aparentes, localizado sobre todo en la zona preauricular (infiltrativo) (Catalano, y otros, 2019), muy propenso a recurrencia después del tratamiento e infiltrar a nervios cutáneos (Martínez, y otros, 2019).
4. **Pigmentado:** Neoformación exofítica de color café, azul o grisáceo, puede ser nodular o superficial y se puede asemejar a un melanoma maligno (Martínez, y otros, 2019), si bien es cierto,

el pigmento es más una característica, ya que cualquiera de los tipos descritos anteriormente pueden encontrarse pigmentados.



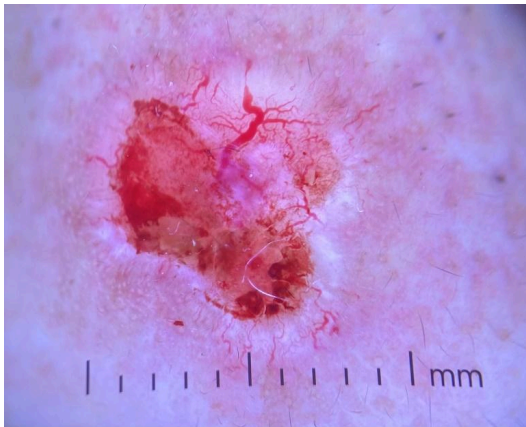
Carcinoma Basocelular Pigmentado. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



Dermatoscopia del Carcinoma Basocelular Pigmentado. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

Diagnóstico: El diagnóstico es netamente clínico y anatomopatológico (biopsia).

Aunque los médicos confían principalmente en sus ojos mediante diagnóstico clínico, se han desarrollado varios instrumentos para mejorar la valoración de tumores de piel, estos incluyen fotografía digital, dermatoscopia, microscopia confocal de reflectancia, tomografía óptica de coherencia y ultrasonido de alta frecuencia (Catalano, y otros, 2019).



Dermatoscopia. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

El uso de imágenes de tomografía de coherencia óptica en el carcinoma de células basales ha sido ampliamente estudiado; favorece la descripción y conocimiento de

múltiples características definitorias, y permite, además del diagnóstico, la clasificación y control del CBC. Entre lo descrito se destaca la identificación de nidos de células basales necróticos in vivo (imágenes con una región anecoica, oscura central, rodeada por una estructura ovoide hipointensa), que se pueden comparar con los hallazgos histológicos distintivos del CBC. En sentido similar, la OCT permite la visualización en tiempo real de los vasos sanguíneos dentro de las lesiones del CBC con una profundidad de imagen que permite la detección de vasos en dermis papilar y reticular, mostrando imágenes con un cambio en la apariencia del patrón general de distribución; por lo tanto, el beneficio potencial de la formación de imágenes in vivo de la vasculatura en CBC favorecería una mejora significativa en el diagnóstico y subtipificación de este en forma no invasiva, lo que permitiría el tratamiento quirúrgico inmediato, sin la espera del resultado de una biopsia (Lugo, y otros, 2019).

La aplicación de la ecografía de alta frecuencia (HFUS)

que utiliza frecuencias de 20 a 100 MHz podría ser una herramienta poderosa para una evaluación precisa de los márgenes, diámetros y espesores tumorales (Russo, y otros, 2023).

Proporciona información sobre la participación de estructuras más profundas, así como mejora la realización de la puesta en estadiaje locorregional. En el cáncer de piel no melanoma facilitó una alta precisión diagnóstica en la estadificación de la fase NMSC. Sin embargo, la biopsia y su análisis histopatológico son estándares de oro y compulsivos para una correcta estadificación incluso si HFUS detecta características nodulares para confirmar el diagnóstico. Como carece de contraste funcional y tiene baja resolución y calidad de imagen, además, HFUS depende en gran medida del operador y requiere una gran experiencia (Russo, y otros, 2023).

Un estudio comparativo de Crisan et al. evaluaron el índice de profundidad de 18 lesiones de BCC utilizando HFUS, índice ultrasonográfico correlacionado con el

índice histológico, reportaron una fuerte correlación entre ellos. Sin embargo, los valores obtenidos mediante HFUS para la profundidad del tumor son menores que los valores obtenidos por análisis histológico. La evaluación preoperatoria precisa del tumor minimiza la extensión de los defectos quirúrgicos y mejora el pronóstico cosmético de los pacientes (Russo, y otros, 2023).

A la examinación con dermatoscopia se observa vasos más pequeños, finos y ramificados en forma de microarborizaciones, blanco brillante, cristalino, solo visible bajo luz polarizada. En ocasiones se visualiza áreas de color rosa lechoso o rojo con múltiples pequeñas erosiones o ulceraciones (Dessinioti, Liopyris, & Stratigos, 2024).

Diagnóstico Diferencial

Queratosis actínica, carcinoma escamoso, nevus melanocíticos y melanoma (variedades muy pigmentadas).

Pronóstico

Cuando el diagnóstico es precoz el pronóstico es excelente, las variedades infiltrativas o de gran tamaño se correlacionan con riesgo de recidiva (40% a los 5-10 años).

Tratamiento

Primero se debe clasificar en tumores de bajo o alto riesgo.

Criterios de bajo riesgo:

- Localización y tamaño: Tronco y extremidades, < 2 cm.
- Bordes: Bien definidos.
- Primario vs. Recurrente: Primario
- Inmunosupresión: (-)
- Sitio de la RT anterior: (-)
- Subtipo: Nodular, superficial
- Afectación Perineural: (-)

Criterios de Alto riesgo:

- Localización y tamaño:

- o Tronco y extremidades $\geq 2\text{cm}$.
- o Cabeza, cuello, manos, pies, área pretibial y anogenital (cualquier tamaño).
- Bordes: Pobremente definidos.
- Primario vs. Recurrente: Recurrente.
- Inmunosupresión: (+)
- Sitio de la RT anterior: (+)
- Subtipo: Patrón de crecimiento agresivo
- Afectación Perineural: (+) (Bordeaux, y otros, 2024).

Una de las características fundamentales de este tipo de cáncer es que rara vez ocasiona metástasis, sin embargo, es localmente invasivo, por ello erradicar el tumor primario es el objetivo principal del tratamiento.

Para ello contamos con tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos cuya elección depende del tipo de paciente, ubicación del tumor, recurrencia y experiencia del médico. La cirugía siempre será el tratamiento de elección con una tasa de curación elevada, que varía según el pronóstico. En contraste con las variantes no infiltrativas, que puede tratarse con escisión quirúrgica

estándar (Catalano, y otros, 2019).

Las indicaciones para realizar la cirugía de Mohs son los tumores de alto riesgo como:

- Tamaño del tumor de más de 2 cm de diámetro.
- Tumor localizado en áreas con alto riesgo de recurrencia local (cara central, alrededor de los ojos, nariz, labios y oídos).
- Tumor localizado en áreas donde la preservación del tejido es importante para el mantenimiento de la función física y la apariencia.
- Tumores con subtipos histológicos agresivos (micronodular, carcinoma de células basales infiltrado y morfeo, carcinoma basoescamoso y carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado).
- Tumor con márgenes clínicos indefinidos.
- Tumor recurrente o extirpado de forma incompleta.
- Tumor con afectación perineural o perivascular.
- Tumor en pacientes inmunodeprimidos.
- Tumor que surge en la piel irradiada o en una cicatriz crónica (Vargas, Cabrera, Martínez, &

Martínez, 2021).

Sin embargo, un adecuado asesoramiento y seguimiento a los pacientes, que permita una comprensión integral de factores de riesgo de extensión subclínica y recidiva local es esencial para definir el tipo de tratamiento y reconstrucción a realizar; las circunstancias de cada paciente son únicas, por lo tanto, la alternativa de tratamiento y reconstrucción debe ser individualizado y determinado para cada uno (Vargas, Cabrera, Martínez, & Martínez, 2021).

Existen varias alternativas para el manejo farmacológico tópico; dentro de ellas se encuentra el imiquimod, que es un modulador de la respuesta inmunológica, indicado también en formas superficiales. Se aplica una formulación al 5% cinco veces a la semana durante seis semanas, con una tasa de curación de hasta 95% (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

El 5-Fluoracilo interfiere en la síntesis de ADN; está indicado sólo en estirpes superficiales en zonas no

críticas. Se aplica una formulación al 5% dos veces al día por seis semanas, con una tasa de curación del 80% (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

La terapia fotodinámica es un tratamiento que utiliza porfirina fotosensibilizante sobre el sitio a tratar, el agente es absorbido por las células cancerosas mientras la luz produce que el agente fotosensibilizador reaccione con el oxígeno, lo que produce destrucción celular y de los vasos nutricios, con la consiguiente activación del sistema inmune. Algunos estudios reportan que esta terapia puede ser igualmente efectiva que la cirugía o radioterapia, con las ventajas de ser un procedimiento ambulatorio, menos invasivo y más preciso. Sin embargo, no existen resultados a largo plazo (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

La radioterapia está indicada en el tratamiento adyuvante en tumores recurrentes, tumores irresecables o dificultad en la técnica de resección y pacientes de edad avanzada (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017), también se puede utilizar la radioterapia sobre todo en pacientes que rechazan el diagnóstico y en

carcinomas basocelulares esclerodermiformes (Qassemyar, Guerreschip, Dégardin, & Mortier, 2017).

Carcinoma espinocelular

Llamado también carcinoma escamoso o epidermoide, es un tumor maligno derivado de los queratinocitos de la capa epidérmica que a diferencia del carcinoma basocelular produce metástasis.

Epidemiología

Es un tumor maligno que surge de los queratinocitos de la piel y de la mucosa con alta posibilidad de metastatizar comparado con el CBC. Es el segundo cáncer de piel más frecuente en Estado Unidos (Narayanamurthy, y otros, 2018). El riesgo de metástasis depende del sitio y las características de la lesión; los tumores grandes, profundos y recurrentes tienen un alto riesgo de metástasis, al igual que si se presentan en el labio, oreja, sien y mejilla, solo por mencionar un ejemplo, el carcinoma de labio tiene un riesgo de metástasis del 15%.

Factores de riesgo

Este tipo de cáncer se lo ha relacionado con la exposición crónica a sol y exposición acumulada, así como a la fototerapia con PUVA (psoraleno más UVA), radiación ionizante, lesiones térmicas crónicas e inmunosupresión crónica (Narayanamurthy, y otros, 2018). Y también a factores no solares como las sustancias químicas, insecticidas y herbicidas que contengan arsénico o hidrocarburos orgánicos (Narayanamurthy, y otros, 2018).

Los efectos del arsénico a nivel cutáneo se manifiestan de manera habitual en forma de depresiones puntiformes («pits») palmares, queratosis actínicas y enfermedad de Bowen. El desarrollo de lesiones precancerosas y carcinoma cutáneo in situ son hechos ampliamente reconocidos en la literatura (Argudo, Azaña, García, & Gómez, 2018).

En un estudio realizado por Santillán y col. en el año 2016 con el tema “Caracterización del cáncer de piel melanoma y no melanoma en el servicio de Dermatología de los Hospitales Quito N°1 y Carlos Andrade Marín en el período comprendido entre abril

2011 a abril 2016”, observaron que el 74.7% de pacientes diagnosticados de cáncer de piel habitan a una altura superior a los 2 850 msnm; lo que conlleva a pensar que la altura tiene un impacto significativo por los índices ultravioleta superiores a 11. Estos datos concuerdan con la literatura que menciona que por cada 1 000 metros de altitud, el incremento en los niveles de radiación ultravioleta incrementa el riesgo de padecer cáncer de piel (Santillán & Solís, 2017).

Etiopatogenia

Por lo general se asientan sobre piel que ha sufrido procesos inflamatorios crónicos generándose lesiones premalignas, siendo la más destacada la queratosis actínica.

La exposición solar prolongada e inadecuada, es el principal factor etiológico, por lo que su distribución se asienta en las zonas de mayor irradiación solar; además se han asociado otros factores como: arsénico, alquitrán y rayos x, además alcohol y tabaco en carcinomas de mucosa oral (Zeas & Ordóñez, 2016).

Anatomía Patológica

Se pueden clasificar los CEC como bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados, siendo los últimos los de peor pronóstico.

Generalmente se reportan células pavimentosas de aspecto normal y atípico caracterizadas por aumento de mitosis, figuras mitóticas aberrantes, hipercromasia nuclear y pérdida de puentes intercelulares. Se caracteriza por presentar una proliferación de queratinocitos atípicos, que van desde la epidermis hasta la dermis, además presentan pleomorfismo celular y nuclear, nucléolos prominentes, células multinucleadas y figuras mitóticas atípicas (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).

En el caso del carcinoma verrugoso, a nivel histológico se observa una neoformación epitelial debido a la proliferación masiva de queratinocitos. En la capa córnea se presenta una intensa hiperqueratosis con focos de paraqueratosis y en la epidermis se proyecta hacia la superficie formando cordones de células tumorales que penetran la dermis y el tejido celular

subcutáneo (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).

En el carcinoma escamoso invasivo las células epidérmicas invaden la dermis e incluso se evidencia la formación de quistes córneos (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).

Cuadro Clínico

Las lesiones son de crecimiento lento o asintomática por ello muchos pacientes las pasan desapercibidas (Zeas & Ordóñez, 2016). Se presenta como una protuberancia firme con parches escamosos, causado por una sobreexposición al sol, especialmente en las orejas, cara, cuello, espalda y pecho (Narayanamurthy, y otros, 2018).

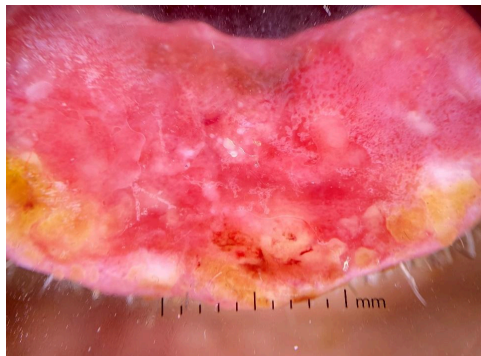
Existen lesiones premalignas que son formadas por daños por la radiación solar como la queilitis actínica es frecuente en el bermellón del labio inferior. Generalmente coexisten con otras lesiones asociadas a una inadecuada exposición solar, y se presentan con mayor frecuencia en personas de piel clara y de edad avanzada.

Las características clínicas del carcinoma espinocelular

se aprecia como una placa rosada, eritematosa y escamosa, a menudo con ulceración que en ocasiones puede estar acompañada de necrosis central o hemorragia (Dessinioti, Liopyris, & Stratigos, 2024).



Carcinoma Espinocelular Invasor. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



Dermatoscopia Carcinoma Espinocelular Invasor. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

En caso de epiteloma cuniculatum se caracteriza por una tumoración exofítica, bien delimitada, de 4 por 5 cm de diámetro, de aspecto verrugoso, con proyecciones digitiformes alternando con áreas queratósicas y costras sanguíneas en la superficie, rodeada por un collarete escamoso (Perera, Conde, Torres, Ilizaliturry, & Vega, 2020).



Keratoacantoma. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



Dermatoscopia de Keratoacantoma. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

Según la clasificación de Peniche, el CEC puede presentarse como alguno de los siguientes 5 tipos: ulceroso, nodular, nodular queratósico, vegetante y superficial.

La forma más frecuente es la ulcerosa, la cual se presenta como una lesión de base infiltrada, irregular y friable, crece de manera más rápida e infiltrativa, al compararse con el carcinoma basocelular (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).

La forma vegetante y verrugosa es un subtipo de CEC de bajo grado y de lento crecimiento que produce neoformaciones que pueden crecer a gran tamaño, ésta forma se ha encontrado en cicatrices de quemaduras, úlceras en miembros inferiores y en casos de micosis profundas. La mayoría de los casos de carcinoma epidermoide verrugoso se localizan en las plantas de los pies, seguida de los dedos y el talón. Cuando el carcinoma cutáneo se desarrolla en el territorio de cabeza y cuello, suele ser más frecuentemente sobre la piel de las regiones geniana, malar, nasal, frontal, preauricular, cervical, uñas y se observa como una verruga exofítica conformando zonas de alto y medio riesgo. En el pie este cáncer tiende a ser más agresivo y penetra en los tejidos blandos incluso hasta los huesos (Zeas & Ordóñez, 2016). El CEC en cavidad oral se puede presentar a través de leucoplaquias, eritroleucoplaquias (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).



Dermatoscopia Carcinoma Espinocelular bien diferenciado.
Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

En el carcinoma in situ las lesiones se localizan sobre todo en zonas fotoexpuestas (cara, cuello, cuero cabelludo alopecico, dorso de manos, zona del escote). Se presentan: pequeñas placas eritematosas, cubiertas con costras y/o escamas, pueden ser pigmentadas, erosivas e hiperqueratósicas a tal grado que forman cuernos cutáneos (Zeas & Ordóñez, 2016).

- La enfermedad de Bowen es sinónimo de carcinoma epidermoide in situ cutáneo, puede afectar la piel o las mucosas y tiene más incidencia

después de los 70 años de edad. Suele presentarse como una placa eritematosa bien delimitada y escamosa, generalmente es pigmentada, mal definida y plana. Es una lesión única, asintomática y fija. En su forma mucosa, se presenta como una placa única eritematosa lisa, levemente erosiva y en ocasiones con bordes irregulares.

A nivel oftalmológico, en la conjuntiva se muestra con irritación de la misma, generalmente desarrollado posterior al uso crónico de lentes de contacto (Hernández, Torres, & Hernández, 2021). Los pacientes detectan una masa conjuntival de gran tamaño en el área afectada. Si la lesión se presenta en el párpado, pueden asociarse síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, diplopía, proptosis e irritación ocular (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).

- La eritroplasia de Queyrat (CEC in situ del pene) se describe como una lesión roja aterciopelada. En el caso que se relacione con el VPH se puede manifestar como un crecimiento verrugoso en el

pene, la vulva, región perianal o periungueal. La primoinfección del carcinoma epidermoide de canal anal inicia con el VPH, entre los individuos con estilos de vida sexual precoz, desprotegida y/o promiscua. Inicia con un pólipo, el cual se transforma en cáncer posteriormente. Esta enfermedad es más común en mujeres que en hombres (Hernández, Torres, & Hernández, 2021).

El carcinoma escamoso invasivo en las fases iniciales sólo se diferencia al microscopio de las presentaciones in situ, ya que clínicamente son idénticos (Zeas & Ordóñez, 2016).

Surge como un nódulo pequeño, firme y de color rojo que en estadios avanzados puede ulcerar con posterior aparición de sangrado o exudado mal oliente y en ocasiones presenciando una costra o una lesión fúngica, si no se trata a tiempo, éste crece horizontal y verticalmente fijándose al tejido subyacente. Pueden producir metástasis, la mayor parte por vía linfática y en menor proporción por vía hemática (Zeas & Ordóñez, 2016).



Características Carcinoma Espinocelular. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

Diagnóstico

El diagnóstico principalmente es clínico y anatomopatológico o histológico (biopsia). Un método diagnóstico no invasivo es la dermatoscopia con una sensibilidad y especificidad del 98.8% y 98.02% respectivamente. Otros métodos diagnósticos como la microscopía confocal y la ecografía son de baja utilidad para el diagnóstico.

Las características más relevantes de la dermatoscopia en el carcinoma espinocelular son vasos polimorfos,

principalmente horquilla y lineales irregulares, en ocasiones se aprecia un halo blanquecino rodeando capilares sanguíneos. Cuando el carcinoma es bien diferenciado se observa círculos blancos, en bucle, vasos sanguíneos en forma de horquilla. En ocasiones hay vasos pobremente diferenciados: vasos en el >50 % de la superficie tumoral y/o hemorragia (Dessinioti, Liopyris, & Stratigos, 2024).



Dermatoscopia Carcinoma Espinocelular. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

Diagnóstico Diferencial

Entre carcinomas in situ e invasivos, carcinoma

basocelular (ausencia de borde perlado), melanoma amelanótico.

Pronóstico

Es variable, dependiente de la extensión y la presencia o no de metástasis; aunque los carcinomas que derivan de queratosis actínica tienen poca tendencia a metastatizar. Hoy en día aún no se conoce los mecanismos implicados en la transformación a Carcinoma Epidermoide Invasivo Cutáneo (CEIC) de una queratosis actínica; muchas de ellas persisten sin cambios durante largos períodos, otras involucionan espontáneamente, aunque entre el 15 y el 53% de estas recidivan dentro de los 12 meses siguientes y algunas se transforman en CEIC en el 10% en un lapso de 10 años (Carmena, Mateu, Santos, & Lucas, 2017).

Los individuos con CEC primarios resecaados tienen una supervivencia a cinco años superior al 90%; alrededor de 75% de las recurrencias se presentan en los primeros dos años y el 95% en los primeros cinco años. La supervivencia a cinco años disminuye drásticamente al

25% en los sujetos con enfermedad metastásica (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

Se consideran indicadores de alta recurrencia la presencia de lesiones con bordes poco definidos, tumores recurrentes, crecimiento rápido, invasión perineural, poca diferenciación celular e inmunosupresión (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

En el año 2019 el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicó la revisión de la guía TNM para la etapificación del CEC, en la cual la clasificación T dentro de este sistema considera el tamaño del tumor y otras características de alto riesgo, como el grosor del tumor (> 2 mm y nivel de Clark > IV), la localización anatómica, invasión perineural y la diferenciación histológica (mal o no diferenciado), lo que representa un apoyo en la valoración del pronóstico.

La invasión profunda se define como espesor mayor de 6mm o invasión más allá de la grasa subcutánea. La invasión perineural para clasificar un tumor como T3 debe ser de nervios mayores de 0,1mm, más profundos

que la dermis, o afectación clínica o radiológica de afectación de nervios nominados sin afectación o invasión de la base del cráneo (Cañueto, Tejera, Redondo, Botella, & Puig, 2019).

Estadificación del Carcinoma Epidermoide Cutáneo AJCC

T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras legrado, etc)
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	Tis	Carcinoma In Situ
	T1	Hasta 2 cm de diámetro mayor
	T2	Tumor ≥ 2 cm pero < 4 cm de diámetro mayor
	T3	Tumor de ≥ 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda
	T4	Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo o invasión a través del foramen de la base del cráneo (T4b)
N	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo)
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
	N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado de ≤ 3 cm de diámetro mayor, ENE (-)

	N2	N2a: metástasis en un ganglio ipsilateral aislado de 3-6 cm de diámetro mayor ENE (-) N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales menores de 6 cm, ENE (-) N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, menores de 6 cm, ENE (-)
	N3	N3a: metástasis en ganglios linfáticos mayor de 6 cm, ENE (-) N3b: metástasis en cualquier ganglio/s, ENE (+)
M	M0	Ausencia de metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia

Sistema de estadificación TNM del AJCC para el CEC de cabeza y cuello (8.ª ed.)

T1	N0	M0	Estadio I
T2	N0	M0	Estadio II
T3	N0, N1	M0	Estadio III
T1	N1	M0	Estadio III
T2	N1	M0	Estadio III
T1-T3	N2	M0	Estadio IV
Cualquier T	N3	M0	Estadio IV
T4	Cualquier N	M0	Estadio IV
Cualquier T	Cualquier N	M1	Estadio IV

Tratamiento

En relación al tratamiento el objetivo es la resección curativa de la lesión, los métodos quirúrgicos y no quirúrgicos incluyen: electrocoagulación y curetaje, crioterapia, 5-Fluorouracilo, Imiquimod 5%, terapia fotodinámica y radioterapia (Zhidón, Villavicencio, & Muñoz, 2019).

Existen varios tratamientos dependiendo de la severidad de las lesiones que produzca el carcinoma, siendo así que en casos invasivos lo mejor es realizar el tratamiento quirúrgico que es el método de elección, con una tasa de curación del 92% al 95% y menor frecuencia de efectos adversos (Zhidón, Villavicencio, & Muñoz, 2019) y para evitar recidivas; en caso de que exista metástasis, la radioterapia es la mejor opción de tratamiento y, a su vez en casos de queratosis actínica, podemos usar: crioterapia, electrocirugía, láser o quimioterapia tópica.

Para lesiones menores de dos centímetros, en regiones de bajo riesgo o con extensión hasta dermis se tratan

con una incisión estándar con una resección de márgenes de 4 a 6 mm, con una tasa de recurrencia a 5 años del 7,9%. Para lesiones mayores de dos centímetros, regiones de alto riesgo o con extensión hasta el tejido celular subcutáneo, se requieren márgenes mayores de seis milímetros. La cirugía de Mohs otorga una tasa de curación de hasta 95% y recurrencia a cinco años de 3.1%, en comparación con 8% en la resección tradicional (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

El manejo farmacológico tópico está indicado exclusivamente en queratosis actínicas o enfermedad de Bowen. La crioterapia y el uso de electrofulguración o curetaje están indicados en lesiones pequeñas, enfermedad de Bowen y aquellas limitadas a regiones estéticamente sensibles como labios, párpados y oídos (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

En un estudio realizado por Ahmady y cols en el artículo “Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in treatment of Bowen’s disease:

A multicenter randomized controlled trial” en el año 2024 y recomendado por JAAD, indica que es un método de estudio en este ensayo multicéntrico de no inferioridad, los pacientes con una enfermedad de Bowen con una extensión de 4-40 mm se asignaron aleatoriamente a escisión con un margen de 5 mm, crema de 5-fluorouracilo al 5% dos veces al día para 4 semanas, o 2 sesiones de terapia fotodinámica de metilaminolevulinato (MAL-PDT) con un intervalo de 1 semana. El resultado primario fue la proporción de pacientes con aclaramiento sostenido a los 12 meses después del tratamiento. Se utilizó un margen de no inferioridad del 22%, concluye que, sobre esta base del margen de no inferioridad predefinido, el 5-fluoracilo no es inferior a escisión quirúrgica y se asocia con un mejor resultado cosmético. En el caso de la MAL-PDT, la no inferioridad a la escisión puede no ser concluyente. Por lo tanto, se debe preferir el 5-fluorouracilo a la escisión y la MAL-PDT en el tratamiento de la Enfermedad de Bowen (Ahmady, y otros, 2024).

La radiación es el tratamiento de primera línea para

pacientes adultos mayores con un alto riesgo de complicaciones quirúrgicas o contraindicaciones para la cirugía o anestesia. Además, puede ser de gran importancia para tratar tumores localizados en párpados, mejillas, orejas y labios. Sin embargo, las desventajas son el control ciego del margen y duración prolongada.

En todos los casos de invasión es necesario determinar la extensión de la enfermedad hacia ganglios linfáticos. En aquéllos con ganglios palpables o biopsia por aguja fina positiva deberá llevarse a cabo linfadenectomía regional con radioterapia adyuvante debido a que aproximadamente un 5% de los pacientes con CEC desarrollan metástasis, principalmente a ganglios linfáticos regionales (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

En un meta-análisis realizado por Lv y col., (Lv & Qian, A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment, 2017) donde se incluyeron 18 investigaciones sobre tratamiento de Cáncer no

melanoma, determinaron que la cirugía constituyó el tratamiento de elección, por su alta eficacia y seguridad. La evidencia es clara al apoyar la superioridad de la cirugía frente a otras técnicas; sin embargo, el facultativo es quien debe decidir la técnica apropiada de tratamiento en el paciente.

Melanoma

Definición:

El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos, células encargadas de producir el pigmento de la piel; es la forma más peligrosa de cáncer de piel (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021). La gran mayoría de los casos ocurre en piel, pero pueden manifestarse en cualquier tejido al cual hayan emigrado células derivadas de la cresta neural como por ejemplo la mucosa oral, mucosa vaginal, mucosa gastrointestinal, aparato uveal del ojo, meninges (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

Etiopatogenia

Se habla mucho acerca de que la progresión a melanoma sería el resultado de mutaciones en múltiples genes incluyendo el protooncogén B-Raf (BRAF), neurofibromina 1 (NF1), NRAS, PTEN, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), quinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4), telomerasa transcriptasa inversa (TERT) y tumor proteína p53 (TP53) (Kumar & Patel, 2022).

CDKN2A es el principal gen de susceptibilidad de alta penetrancia y baja prevalencia con mutaciones de la línea germinal identificadas en 20% a 40% de las familias con melanoma. Un estado de mutación CDKN2A positivo se ha asociado con una gran cantidad de familiares afectados, múltiples melanomas primarios, cáncer de páncreas y una edad temprana de aparición del melanoma. Las mutaciones en los otros genes de predisposición al melanoma (CDK4, BAP1, TERT, POT1, ACD, TERF2IP y MITF) son raras y, en general, contribuyen a explicar otro 10% de la agrupación familiar de melanoma. De hecho, la susceptibilidad genética subyacente sigue sin

explicación en la mitad de las familias con melanoma. Actualmente, las pruebas genéticas para el melanoma se recomiendan sólo para *CDKN2A* y *CDK4* y, en este momento, el papel de las pruebas de panel multigénico sigue siendo objeto de debate (Rossi, y otros, 2019).

Las variantes de *MC1R*, principalmente los alelos R, se han asociado con un mayor riesgo de melanoma independientemente de las características fenotípicas. Los estudios sobre el gen *MC1R* no sólo han mostrado su importancia en la pigmentación de la piel y el pelo, sino también en el desarrollo de melanoma (Avilés & Lázaro, 2006). En particular, se ha informado de un riesgo mayor en pacientes con piel de pigmentación oscura. De hecho, se reconoce que *MC1R* influye en el riesgo de melanoma no solo a través de su efecto sobre la pigmentación y la sensibilidad a los rayos UV, sino también a través de vías biológicas adicionales, incluida la inducción de defensas antioxidantes, mecanismos de reparación del ADN y proliferación, regulación y diferenciación de melanocitos. Además, se ha demostrado que la herencia de variantes de *MC1R* con

mutaciones *CDKN2A* aumenta la penetrancia del melanoma en familias portadoras de mutaciones *CDKN2A*. Finalmente, portar variantes R se ha asociado con características clínico-dermoscópicas específicas del melanoma, como hipopigmentación, áreas sin estructura, atipia y vasos (Rossi, y otros, 2019). El impacto sobre el riesgo de melanoma en los portadores de un alelo de *MC1R* y una mutación en *CDKN2A*, comparado con los portadores de una única mutación del *CDKN2A*, se reflejaba al aumentar la penetrancia para desarrollar un melanoma del 50 al 83 %, y un descenso en la edad media de diagnóstico del melanoma de 58,1 a 37,8 años (Avilés & Lázaro, 2006).

Las mutaciones en estos genes principalmente afectan dos vías clave en el melanoma, es decir, la vía fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) / AKT, y la cascada de señalización RAS/RAF/MEK/ERK, que es una vía de proteína quinasa activada por mitógenos.

El BRAF es un protooncogén que codifica serina/treonina-proteína quinasa y juega un papel

crucial en la proliferación y crecimiento celular. BRAF también está involucrado en la vía quinasa RAS-RAF-MEK-ERK, siendo que esta mutación se puede encontrar en el 40% al 60% de todos los melanomas.

La activación de mutaciones en BRAF crea autosuficiencia y monómeros constitutivamente activos que apoyan la proliferación celular incontrolada y en última instancia resulta en el desarrollo de tumores (Kumar & Patel, 2022).

De las muchas mutaciones que ocurren en BRAF, el sentido erróneo mutación V600E, que convierte la valina en ácido glutámico es la más frecuente y representa alrededor del noventa por ciento de todas las activaciones mutaciones en BRAF (Kumar & Patel, 2022).

El segundo más común es la mutación que se produce es V600K en la que la valina es convertida en lisina. Además, las investigaciones han demostrado que se pueden observar mutaciones BRAF como V600E en el 68% de todos los nevos benignos, lo que sugiere es posible que BRAF no desempeñen un papel en la

carcinogénesis del melanoma (Kumar & Patel, 2022). Como los nevos generalmente son estables después de su formación, algunos investigadores creen que BRAF si jugaría un papel en el desarrollo de neoplasia melanocítica con ayuda de la deficiencia de PTEN que sería un mecanismo detrás de la resistencia adquirida en el melanoma mutante BRAF tratados con inhibidores de BRAF en el contexto clínico (Kumar & Patel, 2022).

Epidemiología

El cáncer de piel es considerado menos común, pero más mortal por su tendencia a la metástasis hemática y linfática, responsable del 80% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel (Nambisan, y otros, 2023). La incidencia más alta de este tipo cáncer se registra en Europa con un 57%, seguido de América del Norte en un 27% y Asia en un 7% (Rajbhar, Anvikar, & Sulhyan, 2020).

En Queensland, Australia, la región con la mayor frecuencia de MM en el mundo, se encontró un incremento en la incidencia anual de melanoma in situ

de 10,4 % en varones y 8,4% en mujeres, lo que también ocurrió con lesiones invasoras (2,6% en varones y 1,2 % en mujeres). El aumento de la incidencia de MM se repite en distintos grupos étnicos y también ocurre con la tasa de mortalidad por MM. Esta información hace pensar que el incremento en la incidencia del MM no es totalmente atribuible al diagnóstico precoz. La incidencia del MM cutáneo varía de acuerdo a la zona geográfica, influyendo factores como la etnia y la exposición solar. Así tenemos que la incidencia estandarizada por edad de MM en varones para el año 2018, conforme a estimaciones de GLOBOCAN, varió desde 0,2 casos por 100.000 para Argelia, en el norte de África, a 58,5 casos por 100.000 en Australia, regiones con similar latitud, pero con diferente proporción de individuos con piel clara. En Sudamérica y el Caribe, la misma tasa varió entre 0,9 casos por 100.000 en Ecuador a 13,6 casos por 100.000 en Florianapolis, Brasil (Sapunar, Pantoja, Marín, & Ferrer, 2022).

Es un tumor que afecta predominantemente a personas de mediana edad, ya que es el segundo cáncer más

común entre las mujeres y ancianos (Nagelhout, y otros, 2019) y que se ha observado un aumento en la incidencia de este tipo de cáncer en las poblaciones principalmente de piel blanca, pero pese a esto, su tasa de mortalidad no ha presentado un aumento importante debido a la detección precoz (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021).

Cada año se diagnostican en el mundo aproximadamente 232 100 nuevos casos de MMC, de los cuales fallecen cerca de 55 500, lo que representa el 0,7 % de las muertes anuales por cáncer; por lo que se ha planteado, que a nivel internacional, no es un tumor muy frecuente (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021). Sin embargo, en relación a los últimos años ha habido un crecimiento exponencial de la incidencia de MMC, a un ritmo anual entre el 3 al 7 %, haciendo que con este incremento se proyecte que cada 10 o 20 años se duplique su incidencia (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo del huésped, como la frecuencia de nevos melanocíticos congénitos y adquiridos, la predisposición genética y los antecedentes familiares juegan un papel en el desarrollo de melanoma, se detalla a continuación:

- **Fototipos I y II:** corresponden a las personas que poseen piel de pigmentación clara, cabello pelirrojo, ojos claros, incapacidad a broncearse, presencia de pecas (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021).
- **Exposición intensa e intermitente a rayos UV:** Es bien sabido que la radiación de luz ultravioleta (UV) de la luz solar es un factor ambiental responsable para el desarrollo del melanoma, pero la exposición al sol por sí sola no aumenta el riesgo de desarrollar melanoma, pero si está relacionado con el espectro y la intensidad UV expuesta y, en particular, a la UV-B (Kumar & Patel, 2022).

Causado generalmente por la radiación ultravioleta

puesto que la intensidad y una exposición mayor a 60 minutos conlleva un aumento de radicales libres en la piel que dañan el ADN de las células (Narayanamurthy, y otros, 2018).

Éste es el principal factor de riesgo, aproximadamente el 80% de los melanomas se origina en zonas expuestas al sol, además, se ha informado que los patrones y el momento de exposición al sol se han relacionado con un riesgo elevado de melanoma, cuando se compara con un patrón continuo y crónico de exposición al sol, que es más típicamente relacionado con queratosis actínica y neoplasias malignas de la piel no melanoma; la exposición al sol severa e intermitente se asocia con un mayor riesgo de desarrollar melanoma (Kumar & Patel, 2022), esto hace referencia a que si una persona presentó quemaduras solares durante la infancia o la adolescencia tiene una mayor probabilidad de contraer melanoma, mientras que las personas que han tenido más de cinco incidentes de quemaduras solares de gravedad tienen un riesgo 2 veces mayor de desarrollar melanoma, además se considera que las quemaduras en

la vida adulta no contribuyen a aumentar el riesgo de padecer este tipo de cáncer de piel. (Garbe, y otros, 2022)

- **Nevus melanocíticos comunes y atípicos:** El melanoma se desarrolla en un nevo preexistente en alrededor del 25% de los casos. No solo el número total de nevos pero también su tamaño y tipo están relacionados con un mayor riesgo de melanoma (Kumar & Patel, 2022).

Los nevus melanocíticos adquiridos se desarrollan a causa de la exposición solar, debido a esto son un indicador de exposición a rayos UV. Se ha observado que entre más nevus melanocíticos comunes presente una persona, se aumenta el riesgo de padecer melanoma (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021). Respecto a los nevus melanocíticos atípicos se ha observado que cuando existen 10 o más aumenta hasta 32 veces el riesgo de desarrollar melanoma (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021).

- **Mutación del gen CDKN2A y CDK4:** Como se explicó anteriormente, influye mucho las mutaciones genéticas de las líneas germinales pueden predisponer a una persona al desarrollo del melanoma (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018). En este caso, el principal locus genético de propensión asociado al melanoma es el CDKN2A, codifica dos proteínas diferentes p16 y p14, regulan la progresión del ciclo celular. En algunas familias, los portadores de las mutaciones del CDKN2A son susceptibles a desarrollar neoplasias pancreáticas (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).
- **Otros determinantes relacionados:** con el estilo de vida, como el tabaco o la adicción al humo, no se han relacionado directamente con el melanoma (Kumar & Patel, 2022).

Presentación clínica

Se asume que la diferencia entre la epidemiología del melanoma con el cáncer de piel no melanoma radica en

la apoptosis, debido a que los melanocitos no sufren apoptosis tan fácilmente (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021).

El melanoma surge de los melanocitos con una división incontrolable que causará indudablemente metástasis (Zeng, y otros, 2023). En estadios iniciales la lesión será plana y pigmentada limitada a la epidermis y en etapas posteriores el crecimiento será vertical infiltrándose en fibras de colágeno de la dermis (Narayanamurthy, y otros, 2018), se presenta predominantemente en la cabeza, espalda y extremidades inferiores, aunque puede desarrollarse en cualquier parte de la piel (Kumar & Patel, 2022). Se debe sospechar ante cualquier lesión pigmentada asimétrica, bordes irregulares, color heterogéneo, diámetro mayor 6 mm y extensión en superficie (Qassemyar, Guerreschip, Dégardin, & Mortier, 2017).

Los melanomas se dividieron en aquellos etiológicamente relacionados con la exposición al sol y aquellos que no, según lo determinado por sus firmas mutacionales, sitio anatómico y epidemiología. Los melanomas en la piel expuesta al sol se dividieron además según el grado histopatológico de daño solar acumulativo (CSD) de la piel circundante, en CSD bajo y alto, según el grado de elastosis solar asociada. Los melanomas con baja CSD incluyen melanomas de extensión superficial y los melanomas con alta CSD incorporan lentigo maligno y melanomas desmoplásicos. La categoría "no solar" incluye melanomas acros, algunos melanomas en nevos congénitos, melanomas en nevos azules, melanomas de Spitz, melanomas mucosos y melanomas uveales. Se propone que el término general melanocitoma abarque tumores "intermedios" que tienen una mayor (aunque todavía baja) probabilidad de progresión de la enfermedad a melanoma (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020).

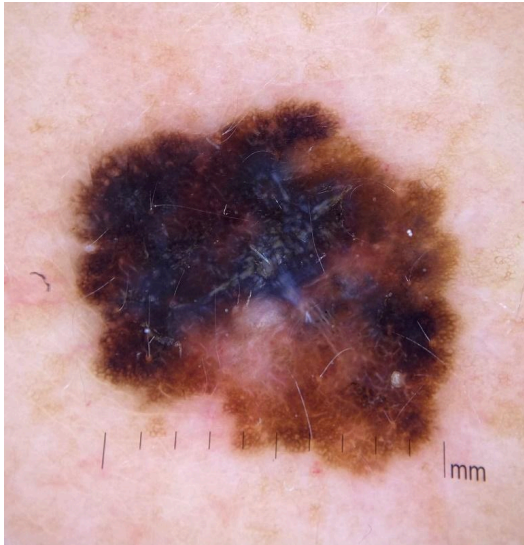
Otra clasificación es que el melanoma cutáneo se clasifica como melanoma in situ cuando está confinado

dentro de la epidermis, o invasivo cuando los melanocitos atípicos invaden progresivamente la dermis (Garbe, y otros, 2022).

Se han identificado subtipos de melanoma invasivo, tradicionalmente se distinguen cuatro subtipos patológicos clínicos principales: melanoma de extensión superficial (SSM) (41%), melanoma nodular (NM) (16%), léntigo melanoma maligno (LMM) (2,7% y 14%) y melanoma lentiginoso acral (ALM) (1% y 5% en personas no hispanas, población blanca y tasas más altas en asiáticas o africanas y población estadounidense). Es de destacar que los subtipos clínico-patológicos no se incluyen como factores pronósticos en la actual octava edición American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanoma (Garbe, y otros, 2022).

- **Melanoma de extensión superficial (SSM):** es el tipo de melanoma más frecuente, 60 a 70% de todos los melanomas, se diagnostica entre los 40-60 años de edad con mayor frecuencia. Puede manifestarse en cualquier lugar, pero

principalmente en los miembros inferiores en mujeres y tronco en hombres (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021). Comienza con una fase de crecimiento radial intraepidérmico horizontal, que aparece primero como una lesión macular y que lentamente evoluciona hacia una placa, a menudo con múltiples colores y áreas pálidas de regresión. Una característica histológica del melanoma in situ es la presencia de un componente horizontal dermo-epidérmico con diseminación pagetoide de melanocitos malignos por todas partes la epidermis (Garbe, y otros, 2022). Puede originarse de un nevus preexistente o de novo (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021). Para SSM y NM invasivos, una fase de crecimiento vertical del tumor se observa con melanocitos malignos hacia la dermis (Garbe, y otros, 2022).



Dermatoscopia de Melanoma de extensión superficial. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

- **Melanoma Nodular (NM):** es el segundo tipo más común, entre 15 a 30% se diagnostica principalmente en personas mayores de 50 a 60 años (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021), es principalmente nodular, exofítica de color marrón, azul, negro o rojo rosado en tumores amelanóticos, a menudo tumores erosionados o sangrantes, que se caracteriza por una agresividad predominante en la fase de

crecimiento vertical. Cuando está presente, el componente epidérmico lateral está limitado a hasta tres crestas de rete en máximo. NM está asociado con el mayor espesor de Breslow y sus características clínicas tempranas no se ajustan a las señales de advertencia bien establecidas de ABCD, hacer la detección temprana es difícil, especialmente si no está pigmentada (Garbe, y otros, 2022). Suelen ser diagnosticados en estadios avanzados debido a esto con un pronóstico desfavorable (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021).

- **Melanoma Lentigo Maligno (LMM):** se define como la progresión invasiva de la lentigo maligno de crecimiento lento (melanoma in situ), es un subtipo distinto que se localiza predominantemente en las áreas corporales dañadas por el sol de personas de edad avanzada. Es caracterizado histológicamente por una proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos en la capa de la unión dermoepidérmica, confluencia, formación de nidos

en la dermis y una localización perifolicular de melanocitos (Garbe, y otros, 2022). Se considera MLM cuando ya no cumple las características de la Escala Breslow 0, constituye un 10% de los melanomas, se diagnostica principalmente en personas mayores de 60 a 70 años (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021). Usualmente se encuentran principalmente en la cara, con preferencia de la nariz y mejilla. Se observan como una mácula asimétrica color café o negro con borde irregular.

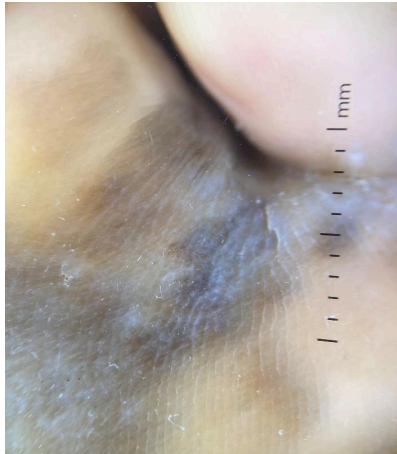


Melanoma Lentigo Maligno. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

- **Melanoma Lentiginoso Acral (ALM):** es poco frecuente, representa aproximadamente 5% de los melanomas. Se diagnostica principalmente entre los 60 y 70 años, se observa como una mácula asimétrica café o negra (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021) suele tener una localización palmoplantar (volar) o subungueal. En su fase intraepidérmica inicial (que puede ser prolongado), hay irregularidades, mala pigmentación, circunscrita; posteriormente un crecimiento vertical conduce a un componente nodular (Garbe, y otros, 2022).



Melanoma Lentiginoso Acral. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.
Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



Dermatoscopia de Melanoma Lentiginoso Acral. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.



Melanoma Lentiginoso Acral invasivo. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

- **El melanoma desmoplásico:** es un subtipo raro (1%-4%), se define como una variante del melanoma de células fusiformes en el que las células malignas están separadas por fibras de colágeno o estroma fibroso. Según las directrices de la CNCN, la presencia de melanoma desmoplásico puro (a diferencia de la presencia de desmoplasia con huso celular y/o células epitelioides) pueden afectar la decisión sobre estadificación diagnóstica y tratamiento (Garbe, y otros, 2022).
- **El melanoma amelanótico/hipomelanótico:** se define como una forma de melanoma con poco o ningún pigmento en la evaluación macroscópica o dermatoscópica o como melanoma que carece de melanina en el citoplasma de las células tumorales en el examen histológico. Es más frecuente en la histología nodular y desmoplásica. subtipos, y más frecuentemente localizados en el oído, la nariz y cara (Garbe, y otros, 2022).

En la clasificación actualizada de la OMS de tumores de piel. (4.a edición, 2018), el melanoma se clasifica según la probable patogénesis y el grado de su asociación con exposición al sol. Para los melanomas que surgen en piel expuesta al sol, la clasificación adicional se basa en el grado de daño solar acumulativo (CSD) según lo evaluado por el grado de elastosis solar en la muestra de biopsia. El melanoma de CSD bajo incluye SSM y un subconjunto de NM, mientras que el melanoma con alto CSD incluye LMM, melanoma desmoplásico y un subconjunto de NM (Garbe, y otros, 2022).

Los melanomas que surgen en las áreas no expuestas al sol incluyen melanoma espitzoide, melanoma acral, melanoma de las mucosas (genital, oral, nasosinusal), melanoma que surge en nevus congénito, melanoma que surge en nevus azul, melanoma uveal, melanoma nodular y nevoide (Garbe, y otros, 2022).

El melanoma metastásico se define como un tumor secundario derivado de un melanoma primario. Puede presentarse como metástasis microsatélite, satélite o en

tránsito, y metástasis ganglionares o a distancia. Los melanomas metastásicos de lugar primario desconocido ocurren en aproximadamente el 3% de los melanomas pacientes. Las investigaciones genéticas demostraron que estos melanomas de origen primario desconocido casi siempre surgen de la piel, por lo tanto, no es útil buscar el tumor primario en membranas mucosas, ojos u otros órganos (Garbe, y otros, 2022).

Anatomía Patológica

Se define histológicamente como la combinación de los siguientes hallazgos: defecto en el grosor total de la epidermis (incluyendo ausencia del estrato córneo y membrana basal), evidencia de cambios reactivos (por ejemplo, depósito de fibrina o neutrófilos), y adelgazamiento, desaparición o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante en ausencia de trauma o un procedimiento quirúrgico reciente (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

Histológicamente tiene cuatro subtipos: el melanoma de extensión superficial, melanomas nodulares, lentigo

maligno (o melanoma de Dubreuilh) y lentiginoso acral (o acrolentiginoso) (Rabbie, Ferguson, Molina, Adams, & Robles, 2019).

A partir de la presencia o ausencia de la Fase de Crecimiento radial (RGP) y sus variantes, inicialmente se reconocieron 3 categorías principales de melanoma. Una de ellas, denominada melanoma nodular (NM), es una lesión que carece de una RGP reconocible pero que forma un tumor desde su reconocimiento más temprano y por lo tanto tiene competencia potencial para metástasis desde el primer diagnóstico. Otra variante reconocida en los primeros estudios fue denominada melanoma de extensión superficial (SSM). La tercera variante importante de melanoma se denominó melanoma lentigo maligno (LMM), también conocido como melanoma que surge en una peca melanótica de Hutchinson, y representa una forma de melanoma que se asocia con evidencia histológica de daño solar severo y tiene una forma “lentiginosa” en lugar de un patrón de crecimiento “pagetoide” dentro de la epidermis. Este patrón lentiginoso de crecimiento se asemeja al

observado en el lentigo actínico (o solar), una lesión que se produce en la piel con daño solar acumulativo (CSD, por sus siglas en inglés) grave y se caracteriza por proliferación melanocítica como células individuales a lo largo de la unión dermoepidérmica (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020).

La histopatología de SSM se define principalmente por aspectos de su RGP, esté presente o no un VGP. En la RGP existe una proliferación predominantemente intraepidérmica de melanocitos epitelioides de gran tamaño, dispuestos a lo largo de la unión dermo-epidérmica y con una alta propensión a formar nidos. También hay una dispersión de células neoplásicas en la epidermis denominada dispersión pagetoide debido a su parecido con la dispersión de células de cáncer de mama en la epidermis en la enfermedad de Paget del pezón u otros sitios. Las lesiones suelen estar muy pigmentadas y bastante bien circunscritas. En la dermis tiende a haber fibroplasia difusa y puede haber áreas de pérdida de células lesionales compatibles con una regresión parcial (o a

veces completa) de la RGP. En la mayoría de los casos de melanoma SSM/CSD bajo está presente cierto grado de elastosis solar, pero, por definición, es de leve a moderada en lugar de grave. El CSD leve o de grado I se define como la presencia de fibras elastóticas únicas en la dermis visible con un aumento de $\times 20$. La CSD moderada o grado II se define como la presencia de fibras alteradas en haces o fascículos. Por el contrario, la CSD grave o de grado III que es característica de los melanomas con alta CSD se define por la presencia de grupos homogéneos de material elastótico que han perdido la textura de las fibrillas individuales. A menudo hay evidencia de un nevo asociado en los SSM, incluidos los superficiales, nevus de patrón congénito, adquirido común y displásico (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020).

Por definición, los melanomas LMM/alto CSD deben demostrar elastosis solar de grado III. Como en todos los melanomas, los rasgos histológicos característicos se aprecian mejor al evaluar su RGP cuando está presente. Las características generalmente se evalúan mejor cerca

de la periferia de la lesión porque pueden evolucionar hacia una “vía final común” de células grandes con dispersión pagetoide cerca de sus centros, superponiéndose con el patrón de SSM de elastosis solar severa (o moderada a severa) es un requisito para el diagnóstico de melanoma con CSD alto, pero por sí solo no es suficiente (ocasionalmente, pueden aparecer melanomas/SSM con CSD bajo en piel con CSD alto). En comparación con el SSM, los melanomas con alto contenido de CSD tienen menos anidación y una mayor tendencia a la proliferación lentiginosa (basal) de células individuales a lo largo de la unión dermo-epidérmica. Este patrón lentiginoso, importante en el diagnóstico de proliferaciones melanocíticas tanto benignas como malignas, parece estar asociado con mutaciones impulsoras de distintos genes, como NRAS y ocasionalmente KIT. A diferencia de los lentigos solares y otros, las crestas de la rete tienden a borrarse en lugar de alargarse, la epidermis se adelgaza y la proliferación es al menos focalmente continua en lugar de intermitente. Puede haber algunos nidos cerca de las puntas y los lados de las crestas de la red alargadas, a

veces formando puentes entre las redes adyacentes, en un patrón que simula un nevo displásico; sin embargo, a diferencia de los nevos displásicos, este patrón es focal dentro de la lesión en lugar de estar presente simétricamente alrededor de un componente névico dérmico central, y no es uniforme en toda la lesión. Puede haber regiones aparentemente omitidas y puede haber evidencia de regresión de RGP en la forma de fibroplasia dérmica y ausencia de células lesionales en la dermis y en la epidermis. Por lo general, estos melanomas no se asocian con un nevo precursor, a diferencia de los melanomas con baja CSD, y cuando hay células remanentes de nevo, la asociación puede ser incidental. (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020)

Los melanomas acral se presentan con mayor frecuencia con un patrón de proliferación lentiginoso y se han denominado melanomas lentiginosos acral (ALM); sin embargo, los melanomas pagetoides también ocurren en estos sitios. Hay evidencia de que estos melanomas pagetoides pueden parecerse genómicamente al SSM y

probablemente pertenecen a la vía del melanoma con baja CSD. Los ALM están notoriamente mal circunscritos (las últimas células en la periferia de las lesiones son células individuales en lugar de nidos) y hay evidencia de que que las anomalías genómicas están presentes en los melanocitos morfológicamente normales más allá de la periferia de la RGP histológicamente reconocible, lo que constituye un "efecto de campo". Esto quizás, además de comprometer la terapia para minimizar las consecuencias funcionales de las escisiones amplias, puede contribuir a la propensión bien conocida de estas lesiones a recurrir localmente. Como se mencionó anteriormente, el VGP puede estar compuesto de células fusiformes con o sin un patrón de crecimiento desmoplásico, que probablemente difiere de la DM en la piel con alto contenido de CSD, por ejemplo, en que tiene una menor carga de mutaciones tumorales. Es más probable que estos melanomas estén asociados con neurotropismo, y no es raro que los MA, especialmente los subungueales, se vean invadiendo el hueso, tal vez porque el hueso está ubicado

superficialmente en estos sitios (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020).

La RGP de los melanomas mucosos típicamente presenta un patrón lentiginoso de crecimiento de células individuales que tienden a confluir a lo largo de la región de interfaz de las membranas mucosas generalmente escamosas, y estas lesiones se han denominado melanomas lentiginosos mucosos. Por lo general, no hay evidencia de elastosis solar excepto en sitios expuestos como la conjuntiva, donde el daño solar puede ser etiológico. Sin embargo, los análisis genéticos de los melanomas conjuntivales han revelado que están relacionados con melanomas de otras vías (es decir, una mezcla de melanomas con CSD alto y CSD bajo). Puede haber una tendencia a anidar y a la dispersión de pagetoides en el epitelio, pero estos tienden a ser relativamente limitados en comparación con la SSM y ocurren cuando la lesión está más avanzada. Cuando se produce VGP, forma un tumor comparable al de otras vías del melanoma. A veces se observa un patrón desmoplásico de VGP; es probable que esto difiera en

muchos aspectos, incluida la carga de mutaciones tumorales de la DM en piel con alto contenido de CSD (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020). (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020)

A pesar de tener un diámetro relativamente pequeño, los NM pueden tener una profundidad de Breslow significativa. Sin embargo, comparten la característica común de ser proliferaciones tumorigénicas de melanocitos neoplásicos uniformemente atípicos y mitóticamente activos. Los tumores suelen estar ulcerados. Característicamente están elevados por encima de la epidermis, lo que indica un crecimiento acumulativo en dirección ascendente. Algunas lesiones tienen una configuración predominantemente tumorigénica, pero pueden tener algunos melanocitos atípicos en la epidermis. Por convención, si estos se extienden más allá de 3 crestas de rete, se puede considerar que representan un RGP preexistente, que luego puede clasificarse potencialmente en una de las otras vías. De lo contrario, es muy probable que las células lesionales que afectan a la epidermis en estas lesiones se hayan derivado del nódulo dérmico en

expansión (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020).

Toda lesión sospechosa de MMC debe ser biopsiada para estudio, esta debe ser escisional respetando un margen macroscópico de alrededor de 2 mm y siguiendo la dirección de los vasos linfáticos para no alterar su drenaje. Es recomendable evitar manipulaciones de la lesión (punciones, curetajes, legrados, afeitados, electrocoagulación, láser, crioterapia, etc.) puesto que pueden alterar el estudio histopatológico. Muy ocasionalmente la biopsia puede ser incisional aplicada en lesiones grandes, en aquellas ubicadas en la cara o en áreas donde la exéresis de la lesión resulte mutilante o inestética y además en los casos en que la sospecha clínica de MMC es baja (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

La Sociedad Chilena de Anatomía Patológica establece 7 parámetros que deben estar presentes en todo informe histopatológico de un MMC. La ausencia de una de estas características se debe consignar como negativo y si no

es posible definir alguna de ellas también debe ser estipulado (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

1. Tipo histológico

Se basa en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los tumores cutáneos, que los clasifica en función de los patrones de exposición a la radiación ultravioleta, el origen celular, sus características genéticas o su vía de evolución (Tejera, y otros, 2020).

2. Nivel de Clark:

Descritos por el patólogo Wallace Clark, detalla en forma cualitativa el nivel de invasión en las distintas capas de la piel y la profundidad que alcanza el melanoma desde la epidermis hasta el tejido celular subcutáneo (I-V) (Tejera, y otros, 2020). Según la clasificación TNM de la AJCC 2009, su uso está proscrito como criterio pronóstico (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018), pero en anteriores clasificaciones era un criterio para estadificar los melanomas finos por lo que en ocasiones algunos expertos consideran que puede influir en la toma de

decisiones en algunos casos como éstos (Tejera, y otros, 2020). Pero, sin embargo, con fines didácticos, se puede evidenciar en la siguiente tabla:

Escala de Clark	
I	Confinamiento de las células neoclásicas en epidermis (melanoma in situ)
II	Invasión de la dermis superficial (papilar)
III	Invasión de la unión de la dermis papilar con la dermis reticular
IV	Invasión dermis profunda (reticular)
V	Invasión del tejido celular subcutáneo (hipodermis)

3. Espesor de Breslow

Definidos en 1970 por el patólogo Alexander Breslow, proveen información cuantitativa sobre la profundidad de invasión del tumor, medida en milímetros mediante un micrómetro ocular, a partir del estrato granuloso de la epidermis hasta lo más profundo del compromiso tumoral en las distintas capas de la piel. Si la lesión está ulcerada la medición se realiza desde lo más superficial

de la lesión donde se encuentren células de melanoma viables hasta la profundidad del tumor (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El grosor tumoral es el factor pronóstico más importante e incluido en todas las clasificaciones de la AJCC. La medición se debe redondear a las décimas de milímetros, lo más cercano a 0,1mm y no a 0,01mm, como se recomendaba en anteriores versiones. De esta forma, para melanomas con un grosor entre 0,75-0,84mm se debe redondear a 0,8mm e informados como T1b, y, por ejemplo, grosores de entre 1,01 y 1,04mm deben ser informados como 1,0mm (Tejera, y otros, 2020).

El espesor de Breslow puede presentar dificultad a la hora de medir la presencia de un nevus preexistente o variantes como melanomas nevoides por la apariencia de maduración de estas células en la dermis. Puede ser también difícil de valorar en presencia de extensión perianexial. Sin embargo, esta extensión no debe tenerse en cuenta para la medición del grosor (Tejera, y otros, 2020).

Si el nivel más profundo estuviera seccionado por el tumor, se debe especificar que el grosor es «... de al menos ____ mm».

En melanomas polipoides el espesor de Breslow sigue midiéndose desde la granulosa hasta el punto más profundo del melanoma, en estos melanomas el nivel de Clark no es válido y no se debe incluir (Tejera, y otros, 2020).

El espesor de Breslow no es sumatorio: el espesor de un melanoma que alcanza el borde de la biopsia no se puede sumar al espesor evidenciado en la biopsia de ampliación de márgenes (Tejera, y otros, 2020).

La medición del espesor de melanomas que se disponen en torno a folículos pilosos puede ser compleja. En tales casos nos podemos encontrar tres situaciones:

Un melanoma que se extiende por un folículo e infiltra después la dermis perifolicular.

Un melanoma foliculotropo que infiltra el folículo desde la dermis.

Un melanoma folicular primario que se extiende a la dermis.

En el caso B, el Breslow se mediría desde la granulosa epidérmica hasta el punto más profundo de melanoma, como en condiciones normales. Sin embargo, en los casos A y C sería más correcto medir desde el punto más interno de la vaina radicular externa, en perpendicular al eje principal del folículo, hasta el punto más alejado de melanoma (Tejera, y otros, 2020).

Para evitar estos problemas, la presencia de melanoma perifolicular se suele evaluar con tres parámetros:

- A) Espesor de Breslow: medido desde la granulosa epidérmica hasta el punto más profundo de melanoma no perifolicular.
- B) Espesor folicular de Breslow: medido desde la granulosa epidérmica hasta el punto más profundo de melanoma perifolicular.
- C) Grosor folicular: medido desde el punto más interno de la vaina radicular externa, en perpendicular al eje principal del folículo, hasta el punto más alejado de melanoma.

Otro problema es la medición del Breslow en piel acral, en donde puede existir una gran hiperplasia epidérmica acompañante. En estos casos conviene añadir una nota diciendo que gran parte del espesor es debido a la hiperplasia epidérmica, e incluso medir el grosor de esta última y ponerlo en el informe (Tejera, y otros, 2020).

Por último, otro problema adicional son los melanomas de morfología «verrucosa» o «papilomatosa», en los que el espesor de Breslow varía enormemente de las papilas a los valles. En estos casos se sugiere dar la media de dos valores, es decir, medir el Breslow desde un punto a mitad de distancia desde la base a la punta de una papila (Tejera, y otros, 2020).

4. Ulceración

La ulceración definida como la ausencia de epidermis intacta en la superficie de un melanoma primario (desaparición completa del epitelio) es el segundo factor pronóstico histológico en importancia y empeora el pronóstico en el melanoma y por lo tanto aumenta la estadificación del melanoma de «a» a «b» para cualquier grosor (T) . Está presente en aproximadamente el 6% de

los tumores 1 mm y en el 63% de los tumores > 4 mm. Se cree que su valor pronóstico toma importancia en lesiones de espesor intermedio (T2 y T3) (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018). La verdadera ulceración se caracteriza por una reacción tisular a la pérdida de la epidermis con fibrina e inflamación aguda. Aunque se ha descrito que la anchura de la ulceración puede tener implicaciones pronósticas. Está incluida en la clasificación de la AJCC. (Tejera, y otros, 2020).

5. Invasión vascular linfática

Se define como la presencia inequívoca de células tumorales en el interior de las luces vasculares (linfáticas o sanguíneas) y adheridas al endotelio. A veces se realiza inmunohistoquímica como D2-40 y CD31 junto con marcadores de células melanocíticas para una mejor visualización. Su presencia se relaciona con un peor pronóstico (Tejera, y otros, 2020).

6. Fase de crecimiento

La gran mayoría de los melanomas cutáneos surgen de los melanocitos de la epidermis y la mayoría de ellos

evolucionan a través de 2 etapas principales de progresión. En el primero de ellos, las lesiones tempranas pueden reconocerse como un parche o placa pigmentada, que se expande más o menos a lo largo de los radios de un círculo imperfecto en el eje horizontal dentro de la piel y por esta razón se ha denominado fase de crecimiento radial (RGP). En la siguiente etapa de progresión, se forma un tumor que puede infiltrarse en la dermis o elevar la epidermis para formar un nódulo cuya dirección neta de crecimiento incluye el eje vertical (por debajo y/o por encima del nivel de la piel), por lo que se denomina la fase de crecimiento vertical (VGP). La mayoría de las lesiones de VGP son tumores obvios; sin embargo, en el caso límite, la definición de VGP “tumorigénico” temprano es la presencia de un grupo de células en la dermis que es más grande que el grupo más grande de la epidermis, o de cualquier actividad mitótica en la dermis, consistente con una lesión cuyo foco de proliferación se está desplazando completamente del interior de la epidermis a la dermis también. Hay evidencia de que los melanomas “solo RGP” tienen un pronóstico excelente, mientras que las lesiones de VGP

tienen competencia potencial para metástasis, cuya probabilidad aumenta con atributos que incluyen aumento del espesor, ulceración, microsátélites que actualmente forman la base de la estadificación del melanoma y otros como mayor tasa mitótica, invasión linfovascular y la ausencia o mínima de linfocitos infiltrantes del tumor (Elder, Bastian, Cree, Massi, & Scolyer, 2020).

7. Regresión histológica.

La literatura recomienda complementar el informe con otras características que también sirven como factor pronóstico de la enfermedad, tales como: presencia o no de ulceraciones, tasa mitótica cutánea (cant/mm²), estado de márgenes profundos y periféricos, si hay presencia o no de microsateletosis, si existe invasión linfovascular y angiolinfática o si presenta desmoplasia pura (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021). Se ha aconsejado la determinación del porcentaje de regresión en su superficie horizontal. Se debe especificar una regresión de más o menos el 75% (Tejera, y otros, 2020).

- Índice mitótico
- Invasión perineural
- Satelitosis histológica
- Lesión precursora
- Infiltrado linfoplasmocitario (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El análisis incluye de rutina la tinción con Hematoxilina-Eosina (H-E) y complementariamente la Inmunohistoquímica (IHQ), en que las 3 pruebas aceptadas actualmente como estudio corresponde a las proteínas S-100, HMB-45 y Melan A (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El SOX-10 (sex determinant region Y, box 10) es un marcador nuclear que actúa como 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 melanocitos. SOX-10 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. SOX-10 también se expresa en células de Schwann y células mioepiteliales, y ha sido reportado en neoplasia no melanocíticas (Cabrera, y otros, 2020).

En la siguiente tabla podemos observar los datos más relevantes de las tinciones ocupadas para el diagnóstico patológico:

MARCADOR	ORIGEN	SE DIRIGE A	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD A MELANOMA	EXPRESIÓN PARA MELANOMA	EXPRESIÓN EN CÉLULAS O TEJIDOS NO MELANOMA
S100	Anticuerpo monoclonal	Proteína S100, familia de proteínas citoplasmáticas	Alta sensibilidad (97-100%) en células melanocíticas. Baja especificidad (75-87%) para distinguir de otros	Componente fusado del melanoma (citoplasmática)	Células de Langerhans, otras células dendríticas, células de Schwann, condrocitos, adipocitos células mioepiteliales, células gliales.

			tipos celulares		Expresión focal en varias neoplasias.
Melan - A	Anticuerpos monoclonales	Proteína Melan-A o MART-1 (melanoma antigen recognized by T cells)	Alta sensibilidad (85-97%) para melanoma primario y alta especificidad (95-100%) para melanoma metastásico	Tinción citoplasmática, (melanosomas)	Angiomiolipoma, Pecomias, schwannoma melanótico.
HMB-45	Anticuerpos monoclonales	Glicoproteína melanosoma específica (Human Melanoma Black, HMB), también llamada gp-100/ Pmel17	Sensibilidad (70-90%) para melanoma. Alta especificidad para melanocitos, mayor a S100 (>88%)	Tinción conservada en componente dérmico profundo (citoplasmática)	Nevus azul, Nevus Spitz, angiomiolipoma, Pecomias, sarcoma de células claras de tejido blando, algunos neurofibromas y tumores neurales

					pigmentados
SOX - 10	Anticuerpo monoclonal	Factor de transcripción nuclear (Sry-related HMg-Box gene 10, SOX10)	Alta especificidad y sensibilidad para lesiones melanocíticas (97-100%)	Tinción nuclear, sensible para melanoma primario y metastásico.	Células de Schwann, algunos carcinomas mamarios, MPNST, carcinoma epitelial-mioepitelial salival

Tomado de Cabrera y Cols.

<https://www.rcderm.org/index.php/rcderm/article/download/404/38>

3

Diagnóstico

El diagnóstico de este tipo de cáncer se basa en la inspección visual, dermatoscopia y la microscopía confocal, confirmando con una biopsia excisional. Hay diferentes signos clínicos que pueden orientar a un melanoma, como por ejemplo cambio en el color, la forma o en el tamaño de una lesión. Existen diferentes técnicas para visualizar estos cambios; por ejemplo el ABCDE, el signo del “patito feo”, signo de “caperucita

roja”, la regla de EFG y la regla de Garbe (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

- **Clínico.**

Basado en la necesidad de educar a médicos y la población general para que se reconozca la enfermedad en etapas precoces, un grupo cooperativo de estudio del MMC de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, ideó en 1985 una nemotecnia ABCD. Este método aumentó la sensibilidad del diagnóstico clínico de un 57 a un 90% y a su vez aumentó la especificidad de un 59 a un 90%. Posteriormente se agregó a la nemotecnia las letras E y F, la primera por “*E*volving” por la evolución que puede presentar la lesión y la segunda por “*F*unny” por lo extraño que puede parecer un nevus comparativamente con otras lesiones adyacentes, constituyendo el llamado signo del “patito feo” (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El **ABCDE** consiste en:

A: de asimetría,

B: de bordes irregulares,

C: de cambio de color,

D: de diámetro mayor a 5 mm, y

E: de evolución (cualquier cambio en la lesión).

El signo del “patito feo”

Se observa cuando un nevus es diferente o sobresale de entre los demás, por lo general la mayoría de nevus en una persona tienen una misma morfología.



Signo del patito feo. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

Signo de “caperucita roja”

Es una lesión que tiene características de melanoma pero que se parece a otras lesiones circundantes pudiendo observarse como un eritema o inflamación alrededor de la lesión. Se reconoce con el dermatoscopio.

- o **La regla de EFG** corresponde a una lesión elevada, firme o que aumenta de tamaño (G que hace referencia a growing).

- o **La regla de Garbe** consiste en que, si un paciente está preocupado por una lesión en piel, no se ignore la sospecha y se considere la realización de una biopsia.

Dermatoscopia.

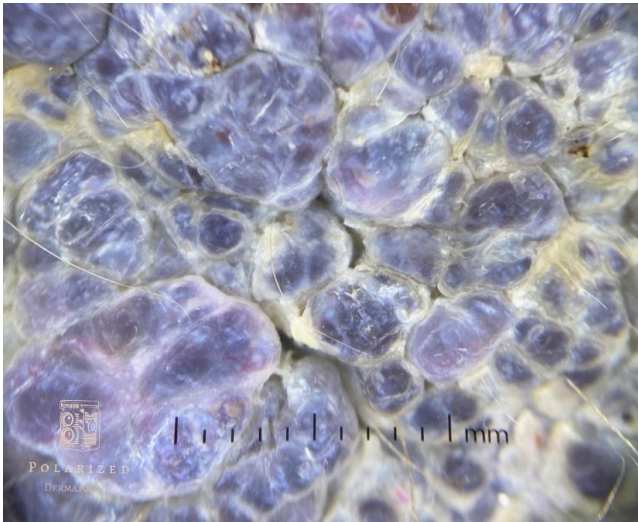
Utilizada a partir de 1990, tiene la ventaja de amplificar la imagen (10x) lo que permite visualizar la epidermis, la unión dermo-epidérmica y la dermis papilar. Mejora la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico de un 71 a un 90%, siendo una herramienta diagnóstica operador dependiente. Su utilidad radica en catalogar las lesiones pigmentadas de piel como benignas,

sospechosas o malignas, determinando así, según corresponda, su estudio o seguimiento. Utiliza en su estudio distintos sistemas de caracterización de la lesión (sistemas ABCD - 7 point checklist - CASH), siendo el primero el más ampliamente utilizado (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

En la dermatoscopia para poder clasificar una lesión como melanocítica debe presentar al menos una de las siguientes características: red de pigmento, pseudópodos, glóbulos agregados, pigmento azul o lesiones acrales. Generalmente con la dermatoscopia se observa asimetría, varios colores y los patrones característicos de la lesión (reticular, globular, retículo globular, estallido de estrellas). Con respecto al pronóstico de un paciente con melanoma depende del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, se puede clasificar según el sistema tumor-ganglios-metástasis (TNM) (Ureña, Sánchez, Kivers, Cerdas, & Fernández, 2021).

Las principales características dermatoscopias visibles son vasos sanguíneos en función del grosor del melanoma, vasos punteados en finos melanomas.

Melanoma de vasos irregulares punteados más lineales de espesor intermedio. Vasos polimorfos (2 o más tipos morfológicos de vasos) en melanomas gruesos. Pigmentación que no se ve a simple vista y fondo rosado (rojo lechoso). Se observa ausencia de signos dermatoscópicos de queratinización (Dessinioti, Liopyris, & Stratigos, 2024).



Dermatoscopia de Melanoma. Cortesía: Dr. Fabián Cruz, 2024.

La dermatoscopia puede ser realizada en dos pasos o etapas, en la cual en la primera etapa se debe diferenciar si nos encontramos ante una lesión compatible con

melanoma o no, para posteriormente, en la segunda etapa se debe discernir si la lesión es benigna o maligna observando las características dermatológicas clínicas específicas ya descritas anteriormente.

Existe el método BLINCK que fue desarrollado específicamente para su aplicación en atención primaria y tampoco es necesario ser un experto en dermatoscopia para utilizarlo. Tampoco, al igual que la dermatoscopia en dos pasos, precisa haber diferenciado previamente si la lesión es o no melanocítica. Este método se desarrolló combinando determinadas características de la anamnesis y la exploración física de la lesión, con ciertos parámetros dermatoscópicos. Posee una sensibilidad >90%, una especificidad en torno al 50% y una precisión diagnóstica >65% (Palacios & Díaz, 2015).

El término BLINCK es un acrónimo de 6 preguntas relativas a las características físicas y dermatoscópicas de la lesión a estudiar (Palacios & Díaz, 2015).

En la primera parte se evalúa la:

B: Benignidad,

En la segunda parte:

L: Solitaria (Lonely)

I: Irregular

N/C: Nervios o Cambios

K: Pistas dermatoscópicas de malignidad

Para interpretar dicha escala se tiene que de 0-1 puntos sugiere benignidad de la lesión y con > 2 puntos sugiere malignidad de la misma (Palacios & Díaz, 2015).

- **Dermatoscopia digital.**

Permite el análisis de imágenes por un ordenador digital, aumentando la precisión diagnóstica; además permite un análisis comparativo de la evolución de los nevos melanocíticos (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

- **Microscopía láser confocal.**

Posibilita la formación de una imagen tridimensional de las células in vivo; estaría indicada en los casos en que hay que diferenciar lesiones pigmentadas benignas del melanoma amelanótico (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

- Biopsia del linfonodo centinela.

- Inyección intradérmica perilesional o en la cicatriz de la biopsia del radionucleótido marcado con Tc 99, habitualmente 4 infiltraciones intradérmicas con 0,1 ml de solución.
- Linfogammagrafía preoperatoria, con al menos 2 proyecciones, con imágenes dinámicas y estáticas. Los sitios de mayor captación son marcados en la piel; este procedimiento se puede realizar desde el día anterior hasta 2 horas antes de la cirugía.
- Inyección intradérmica perilesional o cicatriz del colorante vital (azul de isosulfan 1%)
- Identificación visual del linfonodo teñido de azul y/o con sonda detectora portátil (gamma probe)
- Excisión del linfonodo identificado. Este procedimiento tiene un éxito del orden del 96% cuando se asocia el colorante vital con la linfogammagrafía (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

- Biopsia del linfonodo centinela resecao.

Debe ser diferida, no se recomienda la congelación de la muestra para su estudio contemporáneo, debido a que baja la sensibilidad diagnóstica a un 47%. Si bien hay varios protocolos de análisis, la Sociedad Chilena de Anatomía Patológica recomienda realizar 3 cortes al linfonodo a intervalos de 250 um, con tinción H-E de rutina e IHQ (S-100, HMB-45 y Melan A) cuando la anterior resulta negativa, aunque actualmente se realizan ambas técnicas en forma rutinaria (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

La IHQ aumenta la sensibilidad en un 15% para la detección de micrometástasis (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El porcentaje de falsos positivos es de aproximadamente un 2%, esto básicamente dado en las situaciones en que la tinción H-E resulta negativa y la IHQ positiva, ocasionado por las llamadas “metástasis benignas” que corresponden a melanocitos de nevus u otras lesiones benignas. Por su parte los falsos negativos son del orden del 10% y corresponden básicamente a aquellos casos en

que el linfonodo estudiado no es el LNC (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

De acuerdo al resultado de la biopsia del LNC las opciones de tratamiento son:

- LNC (+): tratamiento del tumor más disección del territorio nodal.
- LNC (-): tratamiento exclusivo del tumor.

Según algunos autores la realización de la biopsia del LNC no tendría mayor utilidad, controversia que se crea sobre la base de que su realización no ha mejorado la sobrevida global y que sólo ha tenido efecto en la mejora de la sobrevida libre de enfermedad. Así tenemos 3 opciones de manejo del territorio nodal de un MMC:

- Linfadenectomía selectiva: disección nodal con LNC (+)
- Linfadenectomía electiva: disección nodal a Nx con T2
- Linfadenectomía terapéutica: disección nodal a aquellos pacientes con afectación linfonodal evidente.

Por otra parte, algunos estudios informan que la linfadenectomía selectiva mejoraría la sobrevida en los T2a y en melanomas de extremidades (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Por varios años se planteó la disyuntiva de realizar la biopsia del LNC en MMC de espesor 1 mm, puesto que sólo en un 5% de los casos resultaban positivas cuando tenían factores de mal pronóstico (índice mitótico elevado, ulceración, crecimiento vertical, etc.) o en lesiones > 4 mm de espesor en que sólo el 40% resultaban negativas para metástasis. Esto ha quedado allanado por la clasificación actual de la AJCC que propone como indicación de la biopsia del LNC aquellas lesiones que corresponden a los estadios IB (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Las contraindicaciones del procedimiento son:

- Enfermedad metastásica conocida.
- Sobrevida limitada por otras causas.
- Sobrevida limitada por otras causas.
- Mal estado general del paciente.

- Relativas: alteración del drenaje linfático y embarazo.

Las complicaciones del procedimiento son mínimas e incluyen la presencia del colorante en la orina por 24 horas, la retención del colorante en el sitio de inyección hasta por 2 meses, necrosis de colgajos y seroma de herida operatoria (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

- **Tomografía Por Emisión De Positrones (TEP) En Melanoma.**

La mayoría de los melanomas presentan una elevada actividad glucolítica; de hecho, las células del melanoma muestran *in vitro* un gran consumo de glucosa y una mayor captación de 18F-FDG (análogo de glucosa marcado con 18F denominado 2-desoxi-2-[18F]-fluoro-D-glucosa) que en cualquier otro tumor (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El examen posee una sensibilidad variable para detectar compromiso linfonodal, condicionada ésta por el tamaño de los linfonodos, captando el 100% de lesiones > 10

mm, el 83% de las entre 5 y 10 mm y el 23% de las < 5 mm (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Estos resultados sugieren que en pacientes con melanoma en estadios precoces, la biopsia selectiva del LNC es más sensible para detectar metástasis linfonodales microscópicas, sobre todo en lesiones con un índice de Breslow < 1 mm, en las que la mayoría de los resultados falsos negativos en la estadificación lo son por micrometástasis linfonodales (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

En una serie de pacientes afectados de melanoma con un Breslow > 4 mm a los que se practicó una biopsia del LNC y se siguió durante 3 años, se demostró que independiente que el LNC fuera positivo o negativo no variaba la sobrevida. Este hallazgo apunta a la posibilidad de que ante MMC de más de 4 mm de espesor y sin adenopatías regionales clínicas, sea más rentable la realización de una TEP con 18 F-FDG que una biopsia del LNC. Respecto a la detección de metástasis a distancia, la TEP ha demostrado ser muy superior a los métodos de estadificación convencionales,

en especial la tomografía computada (TC) (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

La TEP es particularmente útil en la detección de recidivas en estructuras óseas y musculocutáneas, que frecuentemente pasan inadvertidas mediante la TC (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

La FDG también se acumula en tejidos no neoplásicos, especialmente los que presentan infección e inflamación, por ello, es importante descartar mediante anamnesis exhaustiva del paciente y examen físico completo, posibles procesos concomitantes de etiología inflamatoria aguda o crónica (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Durante el seguimiento de los pacientes tratados, la TEP estaría indicada como método de re-estadificación antes de cualquier intento de rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Pronóstico

Factores pronósticos y estadificación

El valor de la LDH es uno de los factores predictores de

descenso de supervivencia, correlacionándose estos niveles con el número de metástasis. Un estudio reportó que la elevación de la LDH tiene una sensibilidad del 79 % y especificidad del 92 % para detectar progresión a estadio IV de melanoma (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021). Los pacientes con valores de LDH normales durante un año de seguimiento presentaron una sobrevida del 65 % en comparación con un 32 % de aquellos con LDH aumentada ($p < 0,0001$). Por lo tanto, la LDH debe medirse en el estadio IV, y si se encuentra elevada, se clasifica dentro del grupo M1c sin tener en cuenta el sitio de la metástasis; aunque existen estudios que plantean que se puede medir en cualquier fase, siendo un factor pronóstico de gran importancia (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017).

En el presente estudio, los niveles de LDH fueron igualmente un fuerte factor pronóstico de mortalidad, específicamente cuando estos eran mayores o iguales a 333U/l (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo fueron el índice de Breslow, el nivel de Clark, el índice mitótico, la afectación ganglionar, las metástasis a pulmón u otras vísceras, la localización del tumor en cabeza, cuello o tronco, la presencia de ulceración, el tratamiento no quirúrgico y los mayores valores de LDH en sangre. Conocer estos factores permitirá identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de fallecer, sobre los cuales es aún más necesario tener una conducta terapéutica integral y eficaz, así como un seguimiento estrecho que garantice la sobrevida de los afectados por el tumor maligno de piel más agresivo (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Los determinantes pronósticos más importantes para el MMC son aquellos que evalúan la extensión y diseminación de la lesión, como el índice de Breslow, la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, la ulceración y el índice mitótico (Telich, Monter, Baldín, & Apellaniz, 2017). Estos factores no solo permiten estadificar al paciente para

indicar la secuencia oncológica a seguir, también han sido empleados para estimar su mortalidad en el momento del diagnóstico. Lavanderos y colaboradores plantean que en general, el pronóstico es bueno, para los pacientes con enfermedad localizada y grosor tumoral de 1 mm o menos con una mortalidad del 10 % a los cinco años; cuando el grosor tumoral es mayor a 1 mm, la mortalidad es del 50 %, y se eleva drásticamente al 80 y al 90 % cuando hay metástasis ganglionares y a distancia, respectivamente.

Si bien las estadísticas internacionales (Martínez M. , 2017) plantean que el MMC es más frecuente en el sexo masculino, debido a una mayor exposición solar profesional; en el presente estudio fue más frecuente el sexo femenino (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021). Esto puede estar atribuido al hecho de que, como explican Pedraza y cols. (Pedraza, González, Medina, & Rodríguez, 2019) las mujeres tienen mayor preocupación por su aspecto que los hombres, y por tanto, buscan mayor atención médica. En relación a la mortalidad, esta fue significativamente mayor en los

hombres, aunque no constituyó un factor pronóstico de mortalidad, según el análisis multivariado. La edad, el sexo y el color de la piel de los pacientes no constituyeron factores pronósticos de mortalidad, pues se plantea que ninguna de estas variables trae consigo implícitos otros factores biológicos que determinen, de forma general, un comportamiento más agresivo del MMC (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

El índice de Breslow, entendido como la información cuantitativa acerca de la profundidad del tumor en la piel y tejidos más profundos, es el factor pronóstico más importante para el MMC, tal es así, que es uno de los factores pronósticos empleados para la clasificación: Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), junto con la ulceración, el índice mitótico, el número y tamaño de los ganglios metastásicos, la presencia de metástasis y los niveles de LDH sérica (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

Se considera al índice o espesor de Breslow como el mayor predictor de metástasis ganglionar; a mayor espesor de Breslow, mayor riesgo de metástasis ganglionar. Esto se debe, según Kronau-Manzoni, a que, mientras mayor profundidad posee el tumor en la piel, mayor probabilidad de infiltración linfática existe (Kronau, Gómez, Barrios, & Torales, 2017).

El índice mitótico es otro de los factores pronósticos de mayor importancia identificados para el MMC, está definido como el coeficiente del N° de células en mitosis/ N° total de células x mm², es aceptado actualmente como factor pronóstico independiente y algunos autores le atribuyen mayor importancia que la ulceración como factor pronóstico (Piamo, 2019), planteándose que la sobrevida a los 8 años de los pacientes con melanoma con más de 6 mitosis/mm² es de solo del 38,2 % frente al 95 % de los que no presentan mitosis. Esto es a causa de que el índice mitótico es directamente proporcional al índice de Breslow, algunos autores le atribuyen mayor importancia que la ulceración como factor pronóstico (Lavanderos, Pérez, Jeria, &

Concha, 2018).

La clasificación de la AJCC del año 2018 para melanoma, incorpora los siguientes cambios:

Categoría T	8va Edición		7ma Edición	
	Espesor	Estado de ulceración	Espesor	Estado de ulceración
TX	N/A	N/A	N/A	N/A
T0	N/A	N/A	N/A	N/A
Tis	N/A	N/A	N/A	N/A
T1	≤1.0 mm	Desconocido o no especificado	≤1.0 mm	Desconocido o no especificado
T1a	< 0.8 mm	Sin ulceración	≤ 1.0 mm	Sin ulceración y < 1 mitosis/mm ²
T1b	< 0.8 mm	Sin ulceración	≤ 1.0 mm	Sin ulceración y ≥ 1 mitosis/mm ²
	0.8 – 1.0 mm	Con o sin ulceración		
T2	>1.0 - 2.0 mm	Desconocido o no especificado	1.01 – 2.00 mm	Desconocido o no especificado

T2a	>1.0 - 2.0 mm	Sin Ulceración	1.01 - 2.00 mm	Sin ulceración
T2b	>1.0 - 2.0 mm	Con ulceración	1.01 - 2.00 mm	Con ulceración
T3	>2.0 - 4.0 mm	Desconocido o no especificado	2.01 - 4.00 mm	Desconocido o no especificado
T3a	>2.0 - 4.0 mm	Sin Ulceración	2.01 - 4.00 mm	Sin Ulceración
T3b	>2.0 - 4.0 mm	Con ulceración	2.01 - 4.00 mm	Con ulceración
T4	>4.0 mm	Desconocido o no especificado	>4.0 mm	Desconocido o no especificado
T4a	>4.0 mm	Sin Ulceración	>4.0 mm	Sin Ulceración
T4b	>4.0 mm	Con ulceración	>4.0 mm	Con ulceración

Tomado de: Keung y Gershenwald:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652033/>

- El nivel de Clark desaparece y es sustituido por el índice mitótico. En T1 la presencia de más de 1 mitosis/mm², baja de 95% a 88% la sobrevida a 10 años.

- La ulceración se mantiene como criterio de subdivisión de cada T. Con ulceración cada T tiene similar sobrevida al siguiente T sin ulceración, por ejemplo, un T2b = T3a.
- En estadiaje N, el tamaño de las adenopatías se reemplaza por el número de linfonodos invadidos.
- La detección de células tumorales por IHQ es suficiente para incluir en estadio III. (N0 -> N1).
- En estadio IV, la LDH elevada pasa cualquier localización de metástasis a estadio M1c (predictor de sobrevida) (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Otro de los factores pronósticos de gran importancia en el estudio del MMC es la afectación de ganglios linfáticos. Esto se planteó en el estudio de Lastra y colaboradores titulado: Nivel de Breslow estado del ganglio centinela como factor predictivo de sobrevida libre de enfermedad en melanoma cutáneo a partir de la aceptación, de forma indiscutible, la Biopsia del Ganglio Centinela supuso un antes y un después en el manejo del paciente con MMC, como el procedimiento diagnóstico

más preciso para determinar el estado histológico de los ganglios linfáticos regionales, proporcionando una mejor clasificación de la enfermedad tumoral, guiando más certeramente el tratamiento, y por tanto, logrando una mayor sobrevida de los pacientes afectados (Lastra, Khalek, Villani, Palacios, & Koury, 2014).

Metástasis linfáticas: Tanto el concepto de *satelitis*, definida como la presencia de nidos de células tumorales a menos de 2 cm del tumor primario, como el de *metástasis en tránsito*, definidas como aquellos focos de tumor ubicados a 2 cm o más del tumor primario y el territorio nodal correspondiente, pierden valor como entidades distintas, ya que cualquiera de ellas traduce la presencia de metástasis intralinfáticas con similar valor pronóstico (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

El concepto de *linfonodo centinela en tránsito* corresponde a aquel linfonodo que se encuentra entre el tumor primario y el territorio nodal tributario. Con respecto al tamaño linfonodal, éste ha ido perdiendo valor como factor pronóstico, siendo lo importante el

número de linfonodos afectados, concepto basado en que puede haber compromiso linfonodal con tamaño conservado. Se ha establecido una relación directa entre el espesor del tumor primario y la presencia de metástasis intralinfáticas (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Metástasis a distancia

La presencia de metástasis en piel, tejido celular subcutáneo o linfonodal tiene comparativamente mejor pronóstico que el compromiso visceral; a su vez, la elevación de la LDH empeora el pronóstico, reconociéndose actualmente como factor pronóstico independiente de sobrevida (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

También se observó que los melanomas ulcerados mayores de 4 mm sin afectación ganglionar tienen peor pronóstico que algunos melanomas con metástasis locorregionales (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

Algunos estudios comprobaron que la localización del

tumor primario es un factor pronóstico independiente. Los pacientes con lesiones en las extremidades tienen mejor pronóstico que aquellos con lesiones en el tronco y en la cabeza. En el caso del melanoma localizado en estos sitios, se observó un 90 % de sobrevida a los 10 años en los pacientes con melanomas de las extremidades, frente a un 70 % de sobrevida en los que tienen una localización axial. Algunos estudios plantearon que los pacientes con melanomas ubicados en la cabeza y el cuello mueren 1,84 veces más rápidamente en comparación con los pacientes con melanomas de otras localizaciones (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021). Una explicación del peor pronóstico que tienen los pacientes con melanomas ubicados en el tronco, la cabeza y el cuello puede deberse al drenaje linfático. Por ejemplo, para el tronco existe la posibilidad de drenaje a las áreas axilares, a las inguinales, al mediastino y a los ganglios de localización paraaórtica, lo que justificaría la presencia de un patrón de diseminación diferente entre esas áreas con respecto a los localizados en las extremidades, con un menor porcentaje de diseminación sistémica. Lo mismo

ocurriría con los melanomas de la cabeza y el cuello, ya que son zonas muy irrigadas y con gran variabilidad de drenaje linfático (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

Fase de crecimiento:

- **Radial:** aquella proliferación celular que se extiende a través de la epidermis y unión dermo-epidérmica; se incluye también en esta fase la presencia de células tumorales en la dermis papilar que no tengan actividad mitótica. En general, los tumores en fase crecimiento radial no se asocian a metástasis (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).
- **Vertical:** es la continuación en tiempo y profundidad a la anterior. Traduce peor pronóstico (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

La regresión tumoral, definida como la ausencia de células de melanoma en la epidermis y dermis a uno o ambos lados del tumor, las cuales son reemplazadas por infiltrado linfocitario y/o fibrosis, es poco frecuente. Se cree que sería más importante en

melanomas in situ y metastáticos, puesto que probablemente en ellos el espesor del tumor estaría subestimado. La mayoría de los autores concuerdan en que sería factor de peor pronóstico (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Linfonodo Centinela (LNC)

El concepto de LNC fue definido en 1923 por Braithwaite, quien se refirió a él como el primer linfonodo que recibía drenaje linfático directo a partir de una lesión primaria. La aplicación de este concepto en la oncología quirúrgica se inició en 1960 de la mano de Gould y Cabañas, quienes publicaron trabajos sobre el drenaje linfático del cáncer de parótida y pene respectivamente. No obstante, fue la publicación del Dr. Donald Morton en el año 1992 la que popularizó el uso del LNC, a través de un mapeo linfático para la identificación del LNC realizado en un modelo felino, para luego validar los resultados en una serie de pacientes con melanoma (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

La biopsia del LNC surge como alternativa a la disección ganglionar electiva en pacientes con infiltración histológica no detectable clínica ni imagenologicamente y otorga información pronóstica de sobrevida y recidiva (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Se ha visto que un tercio de los melanomas presentan gran variabilidad de patrones de drenaje en especial los de cabeza y cuello o tronco, por lo cual es primordial conocer el drenaje linfático de la región a estudiar (Lavanderos, Pérez, Jeria, & Concha, 2018).

Tratamiento

El tratamiento para el melanoma incluye; resección quirúrgica, quimioterapia, terapia dirigida, terapia fotodinámica o radioterapia (Kumar & Patel, 2022). Sin embargo, el tratamiento fundamental y más común es la resección quirúrgica del mismo para eliminar los microsatélites y evitar la recidiva. Los procedimientos dependen las características clínicas y patológicas del tumor con márgenes laterales de seguridad de acuerdo al índice de Breslow; de 0.5 cm para melanomas en situ, de 1 cm para melanomas menores 2 mm y un

margen de seguridad de 2cm para tumores mayores de 2 mm (Kumar & Patel, 2022). La quimioterapia y la radioterapia son intervenciones adyuvantes para el melanoma metastásico (Kumar & Patel, 2022).

El tratamiento adyuvante del melanoma resecaado con alto riesgo de recurrencia con interferón alfa (IFN- α) ha demostrado influenciar el comportamiento de la enfermedad en ensayos clínicos controlados aleatorizados, con una significativa mejoría en la sobrevida libre de metástasis (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

El resto de los tratamientos, dígase radioterapia y quimioterapia, no ha demostrado éxito terapéutico en cuanto a efectos curativos, así que solo se reserva para la enfermedad en estado terminal para paliar los síntomas asociados (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021). Por tanto, es de esperar que el tratamiento no quirúrgico, dígase radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia + quimioterapia, quimioterapia + inmunoterapia, constituya un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con MMC como lo fue en el estudio, lo cual

se puede evidenciar en los resultados de esta investigación (González, Roque, Pedraza, Rodríguez, & González, 2021).

A medida que disminuye el costo de la secuenciación del ADN, aumenta la viabilidad de la genómica en la terapia contra el cáncer. En las últimas dos décadas, la secuenciación rápida de los tumores de los pacientes reveló una multitud de objetivos moleculares que se utilizaron para tratar con éxito el melanoma maligno y otros cánceres. La terapia dirigida es el concepto de desarrollar agentes que ataquen específicamente a los impulsores de la carcinogénesis, para mejorar los resultados y reducir la toxicidad. La terapia dirigida se puede administrar como terapia de primera línea o como terapia adyuvante a pacientes con melanoma, según el genotipo y el estadio del melanoma. Los componentes de la vía MAPK, específicamente RAF y MEK, en los pacientes con melanoma obtuvieron beneficios terapéuticos con baja toxicidad. En 2011, la FDA aprobó la primera terapia dirigida de su clase para el melanoma, vemurafenib. Vemurafenib fue aprobado específicamente

para melanomas con mutación activadora BRAF V600E, este agente inhibe la actividad quinasa que es responsable de hiperactivar la vía MAPK. En ensayos clínicos, se demostró que vemurafenib mejora la supervivencia con tasas de respuesta del 48 %, con toxicidades manejables, en comparación con el tratamiento estándar, dacarbazina. Los resultados del ensayo con vemurafenib reflejaron el segundo inhibidor de BRAF de su clase, dabrafenib. Dabrafenib está aprobado para tumores de melanoma con mutaciones BRAF V600E/K. Además, en ensayos clínicos, trametinib, un inhibidor de MEK, mostró diferencias genotípicas en las tasas de respuesta. Los melanomas BRAF mutados tuvieron una respuesta del 33%, mientras que los tumores BRAF de tipo salvaje solo tuvieron una respuesta del 10%. En 2012, la FDA aprobó trametinib para el melanoma BRAF mutado, basándose en la mejora de la supervivencia de los pacientes en el grupo de trametinib, en comparación con el tratamiento estándar. La evidencia sugiere que en pacientes con BRAF mutado, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK produce un mayor beneficio y prolonga el

desarrollo de resistencia. Recientemente, se aprobaron nuevas combinaciones adicionales de inhibidores de BRAF y MEK para su uso en melanoma maligno, como el inhibidor de BRAF, encorafenib, y los inhibidores de MEK, cobimetinib y binimetinib. Como todos los tratamientos, los pacientes que reciben inhibidores de BRAF y MEK eventualmente desarrollan resistencia y su enfermedad progresa, debido a mecanismos de resistencia adquiridos e intrínsecos al tumor (Eddy & Chen, 2020).

Para pacientes con enfermedad reseca en estadio IIIA-D que sea BRAF de tipo salvaje, se deben utilizar las siguientes opciones de terapia adyuvante: se ofrecerán (sin ningún orden en particular): nivolumab por 52 semanas o pembrolizumab por 52 semanas. No se recomienda el uso rutinario de ipilimumab ni de interferón en dosis altas como terapia adyuvante.

Tanto nivolumab como pembrolizumab están aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) como tratamientos adyuvantes para

pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sufrido una resección completa de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad en estadio IIIA con afectación <1 mm en el ganglio linfático centinela tienen una probabilidad relativamente mejor en pronóstico y menor riesgo de recaída. Por lo tanto, el tratamiento debe individualizarse después de discutir el cociente riesgo-beneficio con estos pacientes.

Para pacientes con enfermedad reseca en estadio IIIA-D que es mutante BRAF (V600E/K*) se deben ofrecer opciones (sin ningún orden en particular): nivolumab por 52 semanas o pembrolizumab por 52 semanas o dabrafenib más trametinib por 52 semanas.

Agentes como terapia adyuvante para el melanoma. Nivolumab, pembrolizumab y dabrafenib más trametinib son tratamientos adyuvantes aprobados por la FDA para pacientes con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos que se han sometido a resección completa de su enfermedad.

Pacientes con enfermedad en estadio IIIA con afectación <1 mm del ganglio centinela suele tener un buen

pronóstico y un bajo riesgo de recaída. Por lo tanto, el tratamiento debe individualizarse después discutir el cociente riesgo-beneficio con estos pacientes (Seth, y otros, 2023).

Factores preventivos:

Adoptar estrategias conductuales protectoras tales como usar ropa larga y de tejido tupido, sombreros y anteojos de sol; usar protector solar de al menos 50 SPF antes de la actividad al aire libre; buscando sombra; y evitar estar al aire libre durante las horas de pico de intensidad ultravioleta (Snyder, Valdebran, Terrero, Amber, & Kelly, 2020).

En la década de 1980, se realizaron iniciativas educativas como “slip, slop, slap, seek, slide” se han implementado en algunas partes del mundo para educar sobre el uso de ropa protectora, bloqueador solar y sombreros de ala ancha y la importancia de buscar sombra y usar anteojos de sol (Snyder, Valdebran, Terrero, Amber, & Kelly, 2020).

Bibliografía

1. Ahmady, S., Nelemans, P., Kelleners-Smeets, N., Arits, A., De Rooij, M., Kessels, J., . . . Klara, M. (2024). Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in treatment of Bowen's disease: A multicenter randomized controlled trial. *American Academy of Dermatology*, 90(1), 58-65. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.076>
2. Argudo, J., Azaña, J., García, E., & Gómez, M. (2018). Pesticidas arsenicales como causa infrecuente de carcinoma basocelular en paciente octogenario. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 53(1), 56-57. Retrieved Julio 17, 2024, from <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-pesticidas-arsenicales-como-causa-infrecuente-S0211139X17301038>
3. Avilés, J., & Lázaro, P. (2006). Predisposición genética en el melanoma cutáneo. *Actas Dermo - Sifiliográficas*, 229-240. doi:10.1016/S0001-7310(06)73390-7
4. Bordeaux, J., Blitzblau, R., Aasi, S., Alam, M., Amini, A., Bibee, K., . . . Lukens, J. (2024, Marzo 1). *National Comprehensive Cancer Network*. Retrieved from Basal Cell Skin Cancer: https://www.nccn.org/login?RetVal=1&ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
5. Cabrera, R., Lecaros, C., Uribe, P., Navarrete, C., Lobos, N., Gatica, J., & Castro, A. (2020). Guía de práctica para el

- manejo de melanoma cutáneo primario de la Sociedad Chilena de Dermatología. *Revista Chilena de Dermatología*, 4(36), 228 - 270. Retrieved Julio 13, 2024, from <https://www.rcderm.org/index.php/rcderm/article/download/404/383>
6. Cañueto, J., Tejera, A., Redondo, P., Botella, R., & Puig, S. S. (2019). Revisión de los términos que definen un carcinoma epidermoide cutáneo asociado a mal pronóstico. *Elsevier*, 4, 281-290.
doi:<https://www.actasdermo.org/es-revision-terminos-que-definen-un-articulo-S0001731020300028>
 7. Carmena, R., Mateu, A., Santos, S., & Lucas, S. (2017). Queratosis actínica: nuevo concepto y actualización terapéutica. *Elsevier*, 49(8), 492-497.
doi:10.1016/j.aprim.2017.01.004
 8. Catalano, O., Alfageme, F., Varelli, C., Bard, R., Corvino, A., & Wortsman, X. (2019). Skin cancer: findings and role of high-resolution ultrasound. *Journal of Ultrasound*, 423-431. Retrieved Agosto 21, 2023, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6838298/pdf/40477_2019_Article_379.pdf
 9. Dessinioti, C., Liopyris, K., & Stratigos, A. (2024). Diagnosis of invasive cutaneous squamous cell carcinoma, imaging and staging. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 2(159), 118-127. Retrieved Julio 8, 024, from <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/bGZObDFIcVNx>

WkNlalBCWlp2eU41QmJueVR5ckNqK3I4NC9aVEE2R215d
2w5akY5Q0xZYWlkam9mVXRZdENoaA%253D%253D/R2
3Y2024N02A0118.pdf

10. Eddy, K., & Chen, S. (2020). Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *Internacional Journal of Molecular Sciences*, 2-47. doi:10.3390/ijms21238984
11. Elder, D., Bastian, B., Cree, I., Massi, D., & Scolyer, R. (2020). The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of pathology & laboratory Medicine*, 4(144), 500-522. doi:<https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>
12. Garbe, C., & Amaral, T. (n.d.).
13. Garbe, C., Amaral, T., Peris, K., Hauschild, A., Arenberger, P., Basset, N., . . . Kaufmann, R. (2022). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Elsevier*, 236 - 255. Retrieved Junio 22, 2024, from [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(22\)00152-6/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(22)00152-6/fulltext)
14. González, V., Roque, L., Pedraza, E., Rodríguez, L., & González, M. (2021). Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. *Revista Finlay*, 10-22. Retrieved Septiembre 11, 2023, from <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/868/1938>

15. Hernández, J., Torres, S., & Hernández, E. (2021). Carcinoma epidermoide cutáneo, enfermedad de alta relevancia mundial. *Revista médica Sinergia*, 6(11), 1-8. doi:<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/731/1337>
16. Kronau, S., Gómez, E., Barrios, I., & Torales, J. (2017). Relación entre ganglio centinela positivo y el espesor de Breslow en pacientes con melanoma cutáneo primario. *Revista Nacional Itaugua*, 19-34. doi:10.18004/rdn2017.0009.01.019-034
17. Kumar, P., & Patel, T. (2022). Melanoma therapeutics: a literature review. *Journal of Biomedical Research*, 77-97. Retrieved Septiembre 11, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9002155/pdf/jbr-36-2-77.pdf>
18. Laikova, K., Oberemok, V., Krasnodubets, A., Gal'chinsky, N., Useinov, R., Novikov, I., . . . Esin, A. (2019). Advances in the Understanding of Skin Cancer: Ultraviolet Radiation, Mutations, and Antisense Oligonucleotides as Anticancer Drugs. *Molecules*, 1-27. Retrieved Agosto 21, 2023, from <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1516>
19. Lastra, J., Khalek, Y., Villani, D., Palacios, L., & Koury, K. (2014). Nivel de Breslow Estado del ganglio Centinela como factor predictivo de sobrevidalibre de enfermedad en Melanoma Cutáneo. *Revista Venezolana de Oncología*, 26,

- 320-325. Retrieved Septiembre 15, 2023, from <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375633971005.pdf>
20. Lavanderos, J., Pérez, J., Jeria, S., & Concha, D. (2018). Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuadernos de Cirugía 2018*, 47-56. doi:10.4206/cuad.cir.2010.v24n1-08
21. Ledesma, J., Torres, D., Iglesias, J., & Vaca, W. (2023). Cáncer de piel. Melanoma. *RECIAMUC*, 7(1), 530-538. doi:10.26820/reciamuc/7.(1).enero.2023.530-538
22. Lobos, P., & Lobos, A. (2011). Cáncer de piel no - melanoma. *Revista de Medicina Clínica Condes*, 737 - 748. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864011704862>
23. Lugo, S., Montoya, Y., Camacho, M., Sánchez, S., Muñoz, A., & Vivas, S. (2019). Tomografía de Coherencia Óptica. Uso en Dermatología. *Revista Argentina de Dermatología*, 100(3), 1-14. Retrieved Julio 18, 2024, from <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v100n3/v100n3a01pdf.pdf>
24. Lv, R., & Qian, S. (2017). A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. *J Cell Biochem*, 3686-3695. doi:10.1002/jcb.26015
25. Lv, R., & Sun, Q. (2017). A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. *J Cell Biochem*, 3686-3695. Retrieved a 2023

26. Martínez, G., Borja, V., Lira, J., Arizmendi, E., Peña, R., Villa, J., . . . Robles, E. (2019). Diagnóstico y Tratamiento del Carcinoma Basocelular. *Guía de evidencias y recomendaciones CENETEC*, 1 - 54. Retrieved Junio 22, 2024, from <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/360GER.pdf>
27. Martínez, M. (2017). Melanoma maligno cutáneo. Estudio de características morfológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario predictivas de metástasis en ganglio centinela. *Universidad Autónoma de Barcelona*, 1-167. Retrieved Septiembre 15, 2023, from <https://www.tdx.cat/handle/10803/4229#page=1>
28. Mc Daniel, B., Badri, T., & Steele, R. (2022). Basal Cell Carcinoma. *Elsevier*, 25-45. Retrieved Agosto 21, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
29. Medina, I., Flores, S., Márquez, D., Vergara, M., Villada, D., López, M., . . . Carvajales, G. (2024). Puesta al Día en el Cancer de Piel: Artículo de Revisión. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(2), 2192-2204. Retrieved Julio 17, 2024, from <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/10658/15695>
30. Mir, J., Estrada, M., Heredia, A., Rodríguez, C., Alcalde, M., Espinosa, N., . . . Malveyh, J. (2019). Role of community pharmacists in skin cancer screening: A descriptive study of skin cancer risk factors prevalence and photoprotection habits

- in Barcelona, Catalonia, Spain. *Pharmacy Practice*, 1-6. Retrieved Agosto 21, 2023, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6763307/pdf/p_harmpract-17-1455.pdf
31. Munir, K., Elahi, H., Ayub, A., Frezza, F., & Rizzi, A. (2019). Cancer Diagnosis Using Deep Learning: A Bibliographic Review. *Cancers*, 1-36. Retrieved Agosto 21, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770116/pdf/cancers-11-01235.pdf>
 32. Nagelhout, E., Parsons, B., Haaland, B., Tercyak, K., Zaugg, K., Zhu, A., . . . Wu, Y. (2019). Differences in reported sun protection practices, skin cancer knowledge, and perceived risk for skin cancer between rural and urban high school students. *Cancers Causes & Control*, 1251–1258. Retrieved Septiembre 11, 2023, from <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-019-01228-5>
 33. Nambisan, A., Maurya, A., Lama, N., Phan, T., Patel, G., Miller, K., . . . Stoecker, W. (2023). Improving Automatic Melanoma Diagnosis Using Deep Learning-Based Segmentation of Irregular Networks. *Cancers*, 1-24. doi:10.3390/cancers15041259
 34. Narayanamurthy, V., Padmapriya, P., Noorasafin, A., Pooja, B., Hema, K., Firus, A. Y., . . . Samsuri, F. (2018). Skin cancer detection using non-invasive techniques. *Royal Society of Chemistry*, 28095–28130. Retrieved Agosto 2023, 21, from <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2018/ra/c8ra04164d>

35. Obaldía, A., Murillo, F., & Cesare, S. (2023). Actualización sobre el abordaje del melanoma cutáneo. *Revista Médica Sinergia*, 8(1), 1-7. Retrieved Junio 22, 2024, from <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/937>
36. Palacios, D., & Díaz, R. (2015). Dermatoscopia para principiantes (ii): estructuras dermatoscópicas y métodos diagnósticos. *Elsevier*, 43(4), 312-317. Retrieved Julio 13, 2024, from <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-dermatoscopia-principiantes-ii-estructuras-dermatoscopicas-S1138359315004219>
37. Pedraza, E., González, V., Medina, J., & Rodríguez, L. (2019). Caracterización clínica del dolor y la calidad de vida en pacientes con tumores malignos. *Universidad Médica Pinareña*, 233-241. Retrieved Septiembre 15, 2023, from <https://www.medigraphic.com/pdfs/revunimedpin/ump-2019/ump192h.pdf>
38. Perera, A., Conde, C., Torres, D., Ilizaliturry, I., & Vega, M. (2020). Epitelioma cuniculatum: a propósito de un caso. *Revista Biomédica*, 2(31), 1-5. Retrieved Julio 19, 2024, from <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/734/796>
39. Piamo, A. (2019). Implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la mutación BRAF V600E en melanomas cutáneos. *Revista de Investigación Científica*, 98, 413- 143.

- Retrieved Septiembre 15, 2023, from <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2426/4036>
40. Qassemayar, A., Guerreschip, P., Dégardin, N., & Mortier, L. (2017). Cirugía de los tumores cutáneos. *Elsevier*, 50-62. Retrieved Agosto 20, 2023, from <https://www.em-consulte.com/es/article/1167527/cirurgia-de-los-tumores-cutaneos>
 41. Quilatan, E. (2022). Epidemiologic profile of skin tumors in the Philippine General Hospital: A descriptive cross-sectional study. *Health Science Report*, 1-9.
 42. Rabbie, R., Ferguson, P., Molina, C., Adams, D., & Robles, C. (2019). Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *Journal of Pathology*, 539–551. doi:10.1002/path.5213
 43. Rajbhar, R., Anvikar, A., & Sulhyan, K. (2020). Clinicopathological correlation of malignant skin tumors: A retrospective study of 5 years. *International Journal of Health Sciences*, 14, 18-25. Retrieved Septiembre 11, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269623/pdf/IJHS-14-18.pdf>
 44. Requena, C., Serra-Guillén, C., & Sanmartín, O. (2022). Carcinoma basocelular histológicamente agresivo con especial atención a la infiltración galeal del cuero cabelludo. *Actas Dermo - Sifiliográficas*, 575 - 582. Retrieved Junio 22, 2024, from <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731022001521>

45. Roselló, E., Tresserra, F., & Temprana, J. (2023). Libro blanco de la Anatomía patológica en España. *Sociedad Española de Anatomía Patológica*, 174-176. Retrieved Julio 17, 2024, from <https://www.seap.es/component/content/article/111-libros-blancos-de-la-seap/935-libro-blanco-de-la-anatomia-patologica-en-espana-2023?Itemid=437>
46. Rossi, M., Pellegrini, C., Cardelli, L., Ciciarelli, V., Di Nardo, L., & Fagnoli, M. (2019). Familial Melanoma: Diagnostic and Management Implications. *Dermatology Practical & Conceptual*, 9(1), 10-16. doi:10.5826/dpc.0901a03
47. Russo, G., Russo, A., Urraro, F., Cioze, F., Gallo, L., Belfiore, M., . . . Nardone, V. (2023). Management of Non-Melanoma Skin Cancer: Radiologists Challenging and Risk Assessment. *Diagnostic 2023*, 13(793), 2-19. Retrieved Julio 18, 2024, from <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/4/793>
48. Santillán, A., & Solís, M. (2017, Diciembre 12). *Repositorio Digital UCE*. Retrieved Agosto 24, 2023, from Repositorio Digital UCE: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/12534>
49. Sapunar, J., Pantoja, Á., Marín, L., & Ferrer, P. (2022). Epidemiología y características anatómicas del melanoma maligno en un instituto oncológico. *Revista Médica Chile*(150), 1585-1595. Retrieved Julio 9, 2024, from <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v150n12/0717-6163-rmc-150-12-1585.pdf>

50. Schadendorf, D., Akkooi, A., Berking, C., Griewank, K., Gutzmer, R., Hauschild, A., . . . Ugurel, S. (2018). Melanoma. *The Lancet*, 392, 971-984. Retrieved Septiembre 15, 2023, from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
51. Seth, R., Agarwala, S., Messersmith, H., Alluri, K., Ascierto, P., Atkins, M., . . . Kaur, V. (2023). Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *ASCO Journal of Clinical Oncology*, 41(30), 4794- 4820. doi:doi.org/10.1200/JCO.23.01136
52. Snyder, A., Valdebran, M., Terrero, D., Amber, K., & Kelly, K. (2020). Solar Ultraviolet Exposure in Individuals Who Perform Outdoor Sport Activities. *Sport Medicine - Open*, 2-12. Retrieved Agosto 21, 2023, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471243/pdf/40798_2020_Article_272.pdf
53. Tejera, A., Fernández, M., Santos, A., Ríos, J., C, M., Fernández, A., . . . Rodríguez, J. (2020). Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma. *Actas Dermo-Sifográficas*, 112(1), 32-43. doi:[10.1016/j.ad.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.002)
54. Telich, J., Monter, A., Baldin, A., & Apellaniz, A. (2017). Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 154 - 160. Retrieved Septiembre 1, 2023, from

<https://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v15n2/1870-7203-amga-15-02-00154.pdf>

55. Ureña, M., Sánchez, R., Kivers, G., Cerdas, D., & Fernández, V. (2021). Cáncer de piel: revisión bibliográfica. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 85-94. doi: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i5.347>
56. Vargas, J., Cabrera, F. M., Martínez, A., & Martínez, M. (2021). Cirugía micrográfica de Mohs. Avances a 2020. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva*, 2(27), 8-16. Retrieved Junio 23, 2024, from <https://ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/173>
57. Zeas, I., & Ordóñez, M. (2016). *Dermatología Básica para el médico general*. Cuenca: Universidad de Cuenca. Retrieved Agosto 2023, 22, from <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/26151/3/DERMATOLOGIA%20BASICA.pdf>
58. Zeng, L., Jaswanth, B., Gulzar, M., Abourehab, M., Chen, Z.-S., Zhang, C., . . . Kesharwani, P. (2023). Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy. *Molecular Cancer*, 2-50.
59. Zhidón, M., Villavicencio, M., & Muñoz, J. (2019). Estudio Descriptivo: Características del Cáncer de Piel no Melanoma en Pacientes de Consulta Externa de Dermatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Ecuador, 2013-2017. *Revista Médica HJCA*, 34-39. Retrieved Agosto 24, 2023, from

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1016105/ao-04-estudiodescriptivo-caracteristicasdelcancerdepielnomelanoma.pdf>