

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“CARACTERIZACIÓN, DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS
PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO PRIMARIO VALORADOS EN EL ÁREA DE
ATRACCIÓN DE LA CLÍNICA DE MELANOMA DEL HOSPITAL MÉXICO, COSTA RICA, EN LOS
AÑOS 2018 Y 2019”.**

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

ALEJANDRO ANTONIO SOLÍS CAMPOS

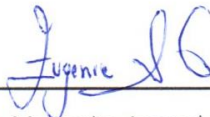
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Dermatología de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para
optar al grado y título de especialista en Dermatología”



Dr. Jhairo Emmanuel López Castro
Profesor Guía



Dra. Eugenie Margarita Arguedas Gourzong
Lectora



Dr. Jorge Alex Abarca Durán
Director del Posgrado de Dermatología



Alejandro Antonio Solís Campos
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

HOJA DE APROBACIÓN POR EL TRIBUNAL EXAMINADOR.....	ii
TABLA DE CONTENIDOS.....	iii
RESUMEN.....	iv
SUMMARY.....	vi
LISTA DE CUADROS.....	viii
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	6
OBJETIVO GENERAL.....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
MARCO METODOLÓGICO.....	24
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIONES.....	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

RESUMEN

Antecedentes

El melanoma cutáneo primario es una neoplasia maligna potencialmente mortal, siendo la detección temprana y un abordaje adecuado esenciales para disminuir su mortalidad. Sus factores de riesgo han sido descritos ampliamente; sin embargo, a pesar de que algunos son factores prevenibles, el melanoma continúa con una tendencia en aumento a nivel mundial. Múltiples avances han venido a mejorar el pronóstico de los pacientes con melanoma cutáneo primario y enfermedad metastásica.

Objetivo

Analizar las características epidemiológicas, la presentación clínica y el abordaje brindado en los pacientes con melanoma cutáneo primario valorados en la clínica de melanoma del Hospital México, Costa Rica, en los años 2018 y 2019.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo observacional a partir de la base de datos de la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018 y 2019. Se incluyeron 78 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados

En el presente estudio el melanoma cutáneo primario resultó ser más frecuente en mujeres (52,6%) versus hombres (47,4%). La edad promedio de presentación fue de 61,49 años (mujeres 57,54 años, hombres 65,86 años). En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma lo más frecuente fue que estos no se reportaran. En la mayoría de pacientes no se reporta el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el diagnóstico de melanoma cutáneo primario. La topografía de presentación más frecuente en general fueron los miembros inferiores (mujeres miembros inferiores, hombres espalda). El método diagnóstico más frecuente fue la biopsia excisional. El subtipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial en ambos sexos. El nivel de espesor de Breslow promedio fue de 2,91 mm. El estadio patológico más frecuente en general fue T1

(mujeres T1, hombres T4). Al 39,74% de los pacientes se les realizó ganglio centinela, resultando positivo en un 16,13% de estos. En 17,95% de los pacientes se estableció el diagnóstico de melanoma metastásico, encontrándose mutaciones en el 50% de estos.

Conclusión

En el presente estudio el melanoma cutáneo primario fue más frecuente en mujeres, con una edad media de presentación de 61,49 años. Localizándose predominantemente en miembros inferiores y siendo el subtipo más frecuente el melanoma de extensión superficial. Se estableció el diagnóstico de melanoma metastásico en un 17,95% de los pacientes.

SUMMARY

Background

Primary cutaneous melanoma is a life-threatening malignancy, and early detection and an appropriate approach are essential to reduce its mortality. Risk factors have been widely described; however, despite the fact that some are preventable factors, melanoma continues increasing globally. Multiple advances have improved the prognosis of patients with primary cutaneous melanoma and metastatic disease.

Objective

To analyze the epidemiological characteristics, the clinical presentation and the approach provided in the patients with primary cutaneous melanoma evaluated in the Hospital Mexico melanoma clinic, Costa Rica, in the years 2018 and 2019.

Materials and methods

Retrospective descriptive observational study based on the database of the Hospital Mexico melanoma clinic in the years 2018 and 2019. 78 patients were included who met the inclusion and exclusion criteria.

Results

In the present study, primary cutaneous melanoma was found to be more frequent in women (52.6%) versus men (47.4%). The average age of presentation was 61.49 years (women 57.54 years, men 65.86 years). Regarding the risk factors for the development of melanoma, the most frequent was that these were not reported. In most patients, the time from the appearance of the lesion to the diagnosis of primary cutaneous melanoma was not reported. The most frequent presentation topography in general was the lower limbs (women lower limbs, men back). The most frequent diagnostic method was excisional biopsy. The most frequent histological subtype was superficial spreading melanoma in both sexes. The average Breslow thickness was 2.91 mm. The most frequent pathological stage in general was T1 (T1 women, T4 men). 39.74% of the patients underwent sentinel node, resulting positive in 16.13% of these. In 17.95% of the patients, the diagnosis of metastatic melanoma was established, finding mutations in 50% of these.

Conclusion

In the current study, primary cutaneous melanoma was more frequent in women, with a mean age of presentation of 61.49 years. It is predominantly located in the lower limbs and the most frequent subtype is superficial spreading melanoma. The diagnosis of metastatic melanoma was established in 17.95% of the patients.

LISTA DE CUADROS

1. **Cuadro 1.** Distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
2. **Cuadro 2.** Distribución por edad de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
3. **Cuadro 3.** Distribución por edad, al momento de presentación, de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
4. **Cuadro 4.** Factores de riesgo reportados para el desarrollo de melanoma cutáneo primario, en los pacientes diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
5. **Cuadro 5.** Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, en meses, reportado en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
6. **Cuadro 6.** Topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
7. **Cuadro 7.** Topografía de presentación reportada, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
8. **Cuadro 8.** Topografía de presentación reportada, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
9. **Cuadro 9.** Metodología diagnóstica utilizada en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

10. **Cuadro 10.** Subtipo histológico reportado, en la totalidad de pacientes con melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
11. **Cuadro 11.** Subtipo histológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
12. **Cuadro 12.** Subtipo histológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
13. **Cuadro 13.** Nivel de espesor de Breslow promedio (en milímetros), de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
14. **Cuadro 14.** Estadio patológico reportado, en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
15. **Cuadro 15.** Estadio patológico reportado, en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, distribuido por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
16. **Cuadro 16.** Estadio patológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
17. **Cuadro 17.** Estadio patológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

18. **Cuadro 18.** Indicación de ganglio centinela, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
19. **Cuadro 19.** Resultado del ganglio centinela, en los pacientes que presentaron indicación de este, dentro de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
20. **Cuadro 20.** Diagnóstico de melanoma metastásico, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
21. **Cuadro 21.** Presencia de mutaciones en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
22. **Cuadro 22.** Terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

LISTA DE TABLAS

1. **Tabla 1.** Octava edición de la clasificación TNM para el melanoma cutáneo de la AJCC.
2. **Tabla 2.** Octava edición de la clasificación TNM para el melanoma cutáneo de la AJCC, estadio clínico y supervivencia a 5 y 10 años.
3. **Tabla 3.** Variables estudiadas en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México, en los años 2018-2019.

LISTA DE FIGURAS

1. **Figura 1.** Distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
2. **Figura 2.** Distribución por edad de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
3. **Figura 3.** Distribución por edad, al momento de presentación, de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
4. **Figura 4.** Factores de riesgo reportados para el desarrollo de melanoma cutáneo primario, en los pacientes diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
5. **Figura 5.** Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, en meses, reportado en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
6. **Figura 6.** Topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
7. **Figura 7.** Distribución de la topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
8. **Figura 8.** Topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, distribuida por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
9. **Figura 9.** Topografía de presentación reportada, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

- 10. Figura 10.** Topografía de presentación reportada, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 11. Figura 11.** Metodología diagnóstica utilizada en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 12. Figura 12.** Subtipo histológico reportado, en la totalidad de pacientes con melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 13. Figura 13.** Distribución de los subtipos histológicos de presentación reportados en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
- 14. Figura 14.** Subtipo histológico reportado, en la totalidad de pacientes con melanoma cutáneo primario, distribuido por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 15. Figura 15.** Subtipo histológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 16. Figura 16.** Subtipo histológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 17. Figura 17.** Nivel de espesor de Breslow promedio (en milímetros), de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 18. Figura 18.** Estadio patológico reportado, en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 19. Figura 19.** Distribución de los estadios patológicos de presentación reportados en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma

cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

- 20. Figura 20.** Estadio patológico reportado, en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, distribuido por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 21. Figura 21.** Estadio patológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 22. Figura 22.** Estadio patológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 23. Figura 23.** Indicación de ganglio centinela, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 24. Figura 24.** Resultado del ganglio centinela, en los pacientes que presentaron indicación de este, dentro de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 25. Figura 25.** Diagnóstico de melanoma metastásico, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 26. Figura 26.** Presencia de mutaciones en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.
- 27. Figura 27.** Terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

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

Yo, Alejandro Antonio Solís Campos, con cédula de identidad 2 0677 0454, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización, diagnóstico, estadificación y tratamiento de los pacientes con melanoma cutáneo primario valorados en el área de atracción de la clínica de melanoma del Hospital México, Costa Rica, en los años 2018 y 2019

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

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

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

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

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Alejandro Antonio Solís Campos

Número de Carné: A96078 Número de cédula: 2 0677 0454

Correo Electrónico: asc1909@hotmail.es

Fecha: 07/01/2021 Número de teléfono: 8345-6429

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Jhairo Emmanuel López Castro


FIRMA ESTUDIANTE

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

INTRODUCCIÓN

El melanoma es una neoplasia maligna cutánea potencialmente mortal, la cual continúa aumentando su incidencia en todo el mundo. El riesgo actual de desarrollar melanoma durante toda la vida es de 1 en 63 en los Estados Unidos, y se observan proporciones similares en otras naciones occidentales.^{1,2} Aunque es menos común que otros cánceres de piel, es más letal y representa casi el 73% de las muertes atribuidas a cáncer de piel; su mortalidad está ampliamente relacionada con un diagnóstico tardío en etapas avanzadas o metastásicas.¹

Existen factores de riesgo modificables y no modificables para el desarrollo de melanoma. Dentro de los factores modificables se encuentra el uso de cámaras de bronceado, la exposición a radiación ultravioleta y el uso de ciertos medicamentos. Dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentran factores genéticos, historia familiar, estatus socioeconómico, cantidad de nevus melanocíticos, raza, edad y género.¹ Su incidencia ha ido en aumento, en especial en aquellos países con poblaciones predominantemente caucásicas.^{1,2} La incidencia en Costa Rica se sitúa entre 1.7 y 5.4 casos cada 100.000 habitantes, con mortalidad entre 0.42-0.77 por cada 100.000 habitantes.^{1,3} El melanoma tiende a diagnosticarse en adultos jóvenes o de mediana edad, con una edad promedio de 57 años.^{1,2} En general, los hombres tienen 1.5 veces más probabilidades de desarrollar melanoma que las mujeres.¹

Algunos patrones de distribución del melanoma están relacionados con los patrones de exposición al sol, antecedentes de quemaduras solares y género.¹ Los hombres tienen más probabilidades de desarrollar lesiones en la espalda, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar melanoma en los brazos y las piernas.^{1,2}

La detección temprana es esencial para disminuir la mortalidad. La incidencia de detección de melanoma ha aumentado con el tiempo debido en parte a una mayor conciencia y vigilancia de lesiones cutáneas anormales.¹ El melanoma sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos y en todo

el mundo. El aumento en su incidencia se ha atribuido al aumento de la exposición a la radiación UV y al aumento de la vigilancia.¹

Es una neoplasia originada a partir de los melanocitos y puede surgir en cualquier sitio por el cual estos hayan migrado durante la embriogénesis (ojo, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, entre otros). Sin embargo, más del 90% de los melanomas se originan en la piel.⁴

A grandes rasgos el melanoma cutáneo primario se puede clasificar en cuatro subtipos clínicos. Siendo la variante más común el melanoma de diseminación superficial, abarcando un 70% del total de casos. Otras variantes menos frecuentes incluyen el melanoma nodular (15-30%), el melanoma lentigo maligno (4-10%) y el melanoma acral lentiginoso (<5%).¹ A nivel histológico el melanoma se puede clasificar en subtipos en función del tejido del que surge el tumor primario (piel no glabra, piel glabra, mucosas y uveal).⁵

La determinación del estadio es importante para planificar el tratamiento adecuado y evaluar el pronóstico. El sistema de estadificación TNM rompe la clasificación T en función del grosor de Breslow.⁶ Los procedimientos de evaluación de riesgo y estadificación están determinados por la presentación inicial al momento del diagnóstico. Melanomas de bajo riesgo (T1a) no ameritan estudios adicionales. En los otros estadios (T1b-T4b) son necesarios estudios de imagen complementarios para determinar la extensión de la enfermedad antes del tratamiento quirúrgico y biopsia de ganglio centinela.⁷

La biopsia de ganglio centinela es un procedimiento diagnóstico y potencialmente terapéutico para determinar la presencia o ausencia de células de melanoma metastásico en el drenaje linfático local, al eliminar el ganglio que primero recibe y procesa la linfa de la piel afectada.⁶ Esta se recomienda para todos los pacientes con T1b o superior de acuerdo con el sistema de estadificación TNM.⁷ No se recomienda para pacientes con M1a o para la mayoría de melanomas T1a (Breslow menor a 0.8 mm sin ulceración). Debe discutirse y ofrecerse en pacientes apropiados con Breslow mayor a 1 mm (Mayor o igual a T2a, incluido T4). En pacientes con melanomas T1b (Breslow menor a 0.8 mm con ulceración o 0.8-1.0

mm con o sin ulceración) se debe analizar y considerar. Se puede considerar para T1a si hay otras características adversas, incluyendo edad temprana, presencia de invasión linfovascular, margen positivo de biopsia profunda (si está cerca de 0.8 mm), tasa mitótica alta o una combinación de estos factores.⁸

Históricamente la presencia de melanoma metastásico ha sido asociada con pobre pronóstico. Sin embargo, medicamentos emergentes han planteado nuevos mecanismos terapéuticos para el tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica. Dichas terapias se basan en dos mecanismos principales: bloqueo de la proliferación celular por medio de terapias dirigidas y mejoría la respuesta inmune antitumoral.⁹ Es, por lo tanto, necesario determinar la presencia de mutaciones en la enfermedad metastásica, la secuenciación exómic se realiza con regularidad para determinar las mutaciones clave que influirán en el tratamiento y el pronóstico (BRAF, RAS, NF-1 y triple WT); aquellos pacientes en los que se identifiquen mutaciones puntuales serán candidatos a terapia dirigida.¹⁰ El principio de la inmunoterapia se basa en generar una respuesta inmune específica contra el melanoma con el fin de disminuir la proliferación de las células tumorales.⁹ Dentro de los agentes terapéuticos que mejoran la respuesta inmunitaria se incluyen Ipilimumab, Pembrolizumb y Nivolumab; mientras que los agentes que bloquean la proliferación celular incluyen Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib y Selumetinib.⁹ Dichos avances en inmunoterapia y terapia dirigida han cambiado drásticamente los paradigmas de tratamiento y mejorado el pronóstico de los pacientes con enfermedad en estadios avanzados.¹⁰

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación es de importancia en nuestro medio para lograr conocer la estadística y epidemiología local en cuanto a la presentación del melanoma cutáneo primario, lograr caracterizar al paciente, determinar el abordaje brindado y valorar el manejo recibido de acuerdo a los estándares internacionales.

Dicho estudio será de importancia para lograr obtener estadística de nuestro centro y así poder obtener datos del área de atracción del Hospital México, lo que eventualmente podría mejorar la captación temprana y el tratamiento apropiado de los pacientes que se presenten con melanoma cutáneo primario en nuestra área de atracción.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas, la presentación clínica y el abordaje brindado en los pacientes con melanoma cutáneo primario valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018 y 2019?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar las características epidemiológicas, la presentación clínica y el abordaje brindado en los pacientes con melanoma cutáneo primario valorados en la clínica de melanoma del Hospital México, Costa Rica, en los años 2018 y 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar al paciente con melanoma cutáneo primario.
- Determinar la edad de aparición del melanoma cutáneo primario.
- Investigar la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de melanoma cutáneo primario, tales como antecedentes heredofamiliares, fototipo cutáneo y antecedentes de exposición solar.
- Determinar el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión, reportado por el paciente, hasta el momento del diagnóstico de melanoma cutáneo primario.
- Determinar la topografía predominante en la presentación del melanoma cutáneo primario.
- Investigar la metodología utilizada para el diagnóstico inicial de melanoma cutáneo primario en el momento de la valoración inicial.
- Determinar el subtipo histológico más frecuente de melanoma cutáneo primario.
- Determinar el nivel de Breslow en la presentación inicial del paciente con melanoma cutáneo primario.
- Determinar el estadiaje patológico en la presentación inicial del paciente con melanoma cutáneo primario.
- Investigar la necesidad del uso de ganglio centinela como factor pronóstico y de estadiaje en los pacientes con melanoma cutáneo primario y la correcta indicación de uso de este.

- Determinar la incidencia de melanomas metastásicos en los pacientes con melanoma cutáneo primario.
- Determinar la incidencia de mutaciones presentes en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico.
- Investigar la terapia sistémica utilizada en los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

El cáncer de piel en los Estados Unidos ha alcanzado proporciones epidémicas, con hasta cinco millones de casos de cáncer de piel anualmente. El cáncer de piel no melanoma, que comprende principalmente el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide son los tipos más comunes de neoplasias malignas en humanos. Sin embargo, el melanoma, menos común pero más agresivo, se ubica como el sexto cáncer más común en los Estados Unidos y representa hasta una muerte por hora.⁶

El melanoma es una neoplasia cutánea potencialmente mortal, que se encuentra en aumento a nivel mundial, particularmente en los Estados Unidos, países europeos y otros países con una población predominantemente caucásica. Es el sexto cáncer más común en mujeres y el quinto más común en hombres en los Estados Unidos.¹ Es un tumor maligno melanocítico; los melanocitos son células pigmentadas que surgen de la cresta neural y migran a la epidermis basal, las superficies mucosas y la úvea.¹¹

El melanoma tiende a diagnosticarse en adultos jóvenes o de mediana edad, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 57 años.^{1,2} Entre los 25 y los 50 años, la incidencia de melanoma aumenta linealmente; sin embargo, la incidencia varía según sexo y edad. En cuanto a la incidencia de melanoma en relación al sexo, diferentes estudios muestran resultados que no siempre son coincidentes.² Los hombres y las mujeres desarrollan melanoma a tasas diferentes en los Estados Unidos y otros países, pero las explicaciones de las disparidades observadas siguen siendo difíciles de alcanzar y no está claro hasta qué punto los fenómenos se deben a diferencias biológicas innatas (por ejemplo, celulares y hormonales) o comportamientos diferentes (por ejemplo, patrones de exposición solar, ropa y protección solar). Los hallazgos sugieren que las mujeres tienen tasas más altas de melanoma que los hombres en la vida temprana en todos los países, los hombres tienen tasas más altas de melanoma que las mujeres en la edad avanzada en todos los países.¹² De los 25 a los 40 años, las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar melanoma que los hombres, pero después de los 75 años, los hombres

tienen tres veces más probabilidades de desarrollar melanoma en comparación con las mujeres.^{1,2} En general, los hombres tienen 1,5 veces más probabilidades de desarrollar melanoma a lo largo de la vida.¹

Etiología y patogenia

Hoy en día, el melanoma se considera una enfermedad multifactorial que surge de una interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición ambiental.² Existen factores de riesgo modificables y no modificables para el desarrollo de melanoma. Dentro de los factores de riesgo modificables se encuentran el bronceado en interiores, la exposición a radiación ultravioleta y el uso de ciertos medicamentos. Dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentran factores genéticos, antecedentes heredofamiliares, situación socioeconómica, cantidad de nevos, raza, edad y sexo.¹ El factor de riesgo modificable más importante es la exposición a radiación ultravioleta; mientras que los factores de riesgo más importantes del hospedador son la cantidad de nevos melanocíticos, la historia familiar y la susceptibilidad genética.²

El factor de riesgo ambiental más importante y potencialmente modificable para desarrollar melanoma maligno es la exposición a los rayos ultravioleta, debido a su efecto genotóxico.² En 1992, la radiación ultravioleta solar fue clasificada como carcinógena por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer.¹ La exposición intermitente al sol parece ser un determinante importante del riesgo de melanoma; los antecedentes de quemaduras solares pueden ser un marcador de exposición solar intermitente intensa; mientras que antecedentes de quemaduras solares en la infancia se asocian con el mayor riesgo de desarrollar melanoma. El patrón continuo de exposición crónica se asocia más con el desarrollo de queratosis actínicas y cáncer de piel no melanoma.² Además, múltiples estudios han demostrado que una mayor exposición a la luz ultravioleta y muchos años de exposición laboral al sol (más de 20 años) conducen a un mayor riesgo de desarrollar melanoma.^{1,13}

El bronceado en interiores es una actividad de ocio con una alta exposición a radiación ultravioleta, que es particularmente popular entre los adolescentes y

adultos jóvenes en los países ricos de Europa y América del Norte.¹ El bronceado en interiores es un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma, y cualquier experiencia previa de bronceado en interiores está asociada con un aumento del 16% al 20% en el riesgo de desarrollar melanoma en comparación con aquellos que nunca estuvieron expuestos al bronceado en interiores.^{1,14} La cantidad de radiación UVA que se produce en una sesión típica de una cama de bronceado es significativamente mayor en comparación con la exposición durante las actividades ordinarias al aire libre.²

La exposición a la radiación ultravioleta también puede ocurrir durante el tratamiento médico. La fotoquimioterapia con psoraleno y radiación ultravioleta A también se ha asociado con un mayor riesgo de melanoma. El psoraleno y la radiación ultravioleta A se utilizan para el tratamiento de la psoriasis, el eccema y el vitiligo y se asocia con el desarrollo de cánceres de piel melanoma y no melanoma.^{1,2}

Los nevos melanocíticos son acumulaciones benignas de melanocitos o células névicas y pueden ser congénitos o adquiridos. Aproximadamente el 25% de los casos de melanoma ocurren junto con un nevo preexistente. El recuento total de nevos se correlaciona positivamente con el riesgo de melanoma y varía en función del número, tamaño y tipo de nevos.² Los pacientes con más de 100 nevos tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar melanoma.^{2,15} En cuanto al tamaño, los nevos más grandes (> 5 mm) y gigantes (> 20 cm) se asocian con un riesgo significativamente mayor de melanoma.^{2,16}

Los nevos displásicos o atípicos son una ocurrencia relativamente común en poblaciones de ascendencia del norte de Europa con una frecuencia de alrededor del 10%.^{1,17} La presencia de nevos displásicos se asocia con un riesgo de melanoma de 1,5 a 10 veces mayor y depende del número de nevos displásicos presentes.^{1,15} El riesgo de desarrollar melanoma es aproximadamente 1,5 veces mayor en personas con 11 a 25 nevos y parece duplicarse con cada aumento de 25 nevos.^{1,18} Un nevo atípico suele ser grande, de al menos 5 mm, con un componente plano y características atípicas como pigmentación variable, contorno asimétrico irregular y bordes irregulares.²

Los antecedentes familiares de melanoma constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad. Familias con melanoma hereditario demostraron la presencia de un patrón claro de herencia autosómica dominante con múltiples miembros de la familia afectados. Las mutaciones en el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) fueron las anomalías genéticas más comunes, mientras que la mutación en la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) fue un evento más raro.² Los genes BRCA1 y BRCA2 están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama, ovario, próstata y el desarrollo de melanoma. Variantes en otros genes supresores de tumores como p53 y RB1 también están asociadas con un mayor riesgo de melanoma.¹

Ciertas características fenotípicas como el pelo rojo, la piel clara, numerosas pecas, los ojos claros, la sensibilidad al sol y la incapacidad para broncearse, aumentan el riesgo de desarrollar melanoma en aproximadamente un 50%.² Los fenotipos pelirrojo/piel clara (fototipos cutáneos bajos) se asocian con variantes en el receptor de melanocortina-1 (MC1R), que regula la producción de feomelanina y eumelanina. Las personas con piel clara tienen más probabilidades de desarrollar lesiones amelanóticas, que a menudo pasan desapercibidas hasta que la lesión se vuelve más avanzada.¹

Las personas con antecedentes familiares positivos de melanoma tienen un riesgo relativo aumentado de desarrollar melanoma de 2,24 en comparación con las personas sin antecedentes familiares positivos. Este riesgo es independiente de la edad, el recuento de nevos, color de cabello y ojos, y la presencia de pecas.^{1,19}

La incidencia de melanoma varía según la raza, con un riesgo de por vida del 2,6% para los caucásicos, del 0,1% para los afroamericanos y el 0,58% para los hispanos. Los caucásicos tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar melanoma cutáneo en comparación con los de piel de pigmentación oscura. Sin embargo, los melanomas no cutáneos son más comunes en la población no caucásica. En los Estados Unidos los pacientes no caucásicos tienen un peor pronóstico en general y presentan un estadio más avanzado al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes caucásicos.¹

Presentar historia personal de melanoma se asocia con un mayor riesgo de un segundo melanoma, siendo el riesgo mayor durante el primer año. También existe un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria.¹ Se ha encontrado un 32% más de riesgo de desarrollar cualquier segunda neoplasia maligna primaria en pacientes con antecedente de melanoma.^{1,20}

Otros factores que han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar melanoma incluyen el tabaquismo, el nivel socioeconómico bajo y la inmunosupresión.¹ No se ha establecido propiamente una asociación validada entre el tabaquismo y el melanoma, sin embargo, si se ha observado una correlación entre el tabaquismo y la presencia de metástasis en el ganglio linfático centinela, la ulceración y el aumento del grosor de Breslow en los fumadores que desarrollaron melanoma.^{1,21} El nivel socioeconómico bajo se correlaciona con una enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico y peor pronóstico en general. Los pacientes con sistemas inmunitarios debilitados tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres de piel, tanto no melanoma como melanoma. Se ha documentado que los pacientes con antecedente de trasplante de órganos sólidos tienen 2 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar melanoma en comparación con la población no trasplantada.¹

Diagnóstico

El melanoma cutáneo es visible y potencialmente detectable en sus fases iniciales, y muchas personas diferentes pueden participar en su identificación. El diagnóstico precoz está estrechamente relacionado con una mayor probabilidad de curación, supervivencia y menores costos de tratamiento, lo que conduce a una mayor eficacia para la salud. Sin embargo, muchos pacientes presentan una enfermedad invasiva y una larga historia de signos y síntomas de melanoma antes de buscar atención médica.²²

Las razones de un retraso en el diagnóstico en pacientes con signos y síntomas de melanoma son multifactoriales e incluyen la falta de conocimiento del melanoma entre el público y los profesionales médicos, así como el hecho de que los pacientes y los médicos no examinen la piel de forma rutinaria. Se ha observado que los

melanomas son descubiertos por el propio paciente hasta en el 41,7% de los casos y por los proveedores de salud en el 29,9%. El principal componente del retraso en el diagnóstico está relacionado con el paciente y la consulta tardía, se ha observado un intervalo de espera de más de 6 meses desde que se observa un cambio en una lesión pigmentada hasta la primera visita al médico.²²

La detección temprana es fundamental para disminuir la mortalidad. A pesar de los retrasos diagnósticos mencionados, la incidencia de detección de melanoma ha aumentado con el tiempo debido en parte a una mayor conciencia y vigilancia de las lesiones cutáneas anormales. La mayor conciencia pública en cuanto a la autoevaluación de la piel y el uso de la regla ABCDE (asimetría, bordes irregulares, variación de color, diámetro mayor a 6 mm y evolución) han aumentado la sensibilidad de los autoexámenes a casi un 90%.¹

El uso de la dermatoscopia por parte de profesionales experimentados puede mejorar la precisión diagnóstica de forma considerable. Además, varias tecnologías nuevas buscan mejorar la precisión diagnóstica previo a la biopsia cutánea. Estos incluyen análisis de imágenes por medio de inteligencia artificial, imágenes tridimensionales de cuerpo entero, microscopía confocal de reflectancia, tomografía de coherencia óptica y muestreo genético epidérmico mediante cintas adhesivas.¹⁰

Presentación clínica

El melanoma es conocido por una amplia variedad de presentaciones según el sitio anatómico. Cualquier melanoma en una ubicación no cutánea o en una ubicación difícil de visualizar tiene más probabilidades de ser diagnosticado en una etapa más avanzada.¹ El sitio anatómico de presentación varía según el sexo; en los hombres, el 55% de los tumores se localizan en el tronco y el 39% en la espalda; en las mujeres, el 42% se localiza en la extremidad inferior, seguido del 25% en el tronco. Los melanomas localizados en cabeza, cuello y extremidades superiores son casi equivalentes en ambos sexos.²³

El melanoma lentigo maligno es más común en la cara, mientras que el melanoma acral lentiginoso es más común en las palmas de las manos, las plantas de los pies

y el lecho ungueal. Además, es importante reconocer que algunos patrones de distribución del melanoma están relacionados con los patrones de exposición solar, los antecedentes de quemaduras solares y el sexo. Los hombres son más propensos a desarrollar lesiones en la espalda, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar melanoma en brazos y piernas. Los melanomas en el tronco se han asociado con antecedentes de quemaduras solares graves, mientras que pacientes con antecedentes familiares son más propensos a desarrollar lesiones en las extremidades.¹

La incidencia específica en la topografía de presentación varía según la edad. La incidencia de melanoma localizado en el tronco y en la extremidad inferior disminuye con la edad, mientras que en pacientes mayores se puede encontrar un aumento significativo de melanoma localizado en cabeza y cuello, siendo casi el 80% en pacientes de 80 años y mayores.²³

Biopsia diagnóstica

La biopsia de piel sigue siendo el primer paso para establecer un diagnóstico definitivo de melanoma cutáneo. Una vez que se ha identificado una lesión como clínicamente preocupante, la dermatoscopia puede mejorar la precisión del diagnóstico y/o ayudar a dirigir una muestra de tejido óptima y adecuada en el caso de lesiones muy grandes o en áreas cosméticas o funcionalmente sensibles. Las técnicas no invasivas más nuevas también se pueden considerar a medida que estén más disponibles.⁸

La biopsia cutánea generalmente se realiza con anestesia local usando 1 de 3 técnicas: biopsia por rasurado o saucerización, biopsia en sacabocados (incisional) o biopsia excisional con márgenes estrechos de 2 mm.^{8,10} Se prefiere una biopsia excisional estrecha hasta la grasa subcutánea, sin realizar disección del tejido para evitar la rotura de los linfáticos, ya que esto puede afectar la biopsia futura del ganglio centinela.¹⁰

La biopsia debe evaluar la profundidad de la invasión (espesor de Breslow) porque este es el indicador pronóstico más importante y guía el tratamiento posterior. En

general, la biopsia de toda la lesión es ideal para evitar errores de muestreo, aunque esto puede no ser práctico en ciertas localizaciones o en lesiones grandes.¹⁰

La biopsia parcial puede estadificar incorrectamente el melanoma cutáneo al principio y podría afectar negativamente la planificación del tratamiento. Para una lesión clínicamente sugestiva de melanoma cutáneo lo ideal es realizar una biopsia excisional para abarcar toda la extensión de la lesión con márgenes clínicamente negativos, y extenderse a una profundidad suficiente para asegurar que la lesión no se seccione histológicamente en el margen profundo.⁸

Subtipos histológicos

El melanoma se puede dividir según su origen en melanoma cutáneo y no cutáneo. Puede desarrollarse en cualquier sitio no cutáneo donde normalmente se encuentran los melanocitos (localizaciones oculares, gastrointestinales, genitourinarias y nasofaríngeas), siendo mucho menos frecuente que el melanoma cutáneo; sin embargo, estas topografías no son el objetivo del presente trabajo. El melanoma cutáneo representa aproximadamente el 91,2% de todos los melanomas diagnosticados e incluye cuatro subtipos principales: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma acral lentiginoso y melanoma lentigo maligno.^{1,11}

El melanoma de extensión superficial representa aproximadamente el 70% de los casos, siendo el tipo más común de melanoma. Presenta un crecimiento radial antes de que ocurra el crecimiento vertical.¹ Se presenta en la piel expuesta al sol de forma intermitente, especialmente en el tronco y las extremidades. Clínicamente, se presenta con márgenes irregulares, superficie elevada y coloración desordenada. Histológicamente, muestra una diseminación intraepidérmica con un patrón de crecimiento pagetoide y en nidos, presenta melanocitos atípicos relativamente monomórficos y nidos melanocíticos atípicos. Crecen más rápido que los melanomas lentigo maligno, sin embargo, también se asocian a un buen pronóstico.¹¹

El melanoma nodular representa aproximadamente del 15% al 30% de los melanomas cutáneos. Se presentan como lesiones polipoides o elevadas de rápido crecimiento, a menudo de coloración azulada o negra, presentando una fase de crecimiento vertical temprano.¹ Se trata de un tumor predominantemente dérmico. Tiene una escasa fase de crecimiento radial que puede ser difícil de encontrar en lesiones ulceradas. Presenta una mayor incidencia de ulceración, mitosis y grosor al momento del diagnóstico. También se informa que son más agresivos en comparación con otros tipos de melanomas.¹¹

El melanoma lentigo maligno ocurre aproximadamente en 4% al 10% de los melanomas cutáneos. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes mayores con piel crónicamente expuesta al sol, iniciando como una pequeña lesión macular y posteriormente crece, volviéndose más oscuro, asimétrico y presentando una fase de crecimiento vertical.¹ Histológicamente presenta proliferación intraepidérmica de melanocitos individuales, localizados en la capa basal de la epidermis y a lo largo de los apéndices cutáneos. Asociándose con un buen pronóstico por una detección temprana.¹¹

El melanoma acral lentiginoso corresponde a menos del 5% de los melanomas cutáneos. Se presenta como una lesión pigmentada o amelanótica en las plantas de los pies, las palmas de las manos o el lecho ungueal (subungueal), siendo el sitio más común la superficie plantar.^{1,11} Histológicamente muestran un crecimiento lentiginoso amplio con invasión de la dermis y atrofia de la dermis papilar, con células irregulares y nidos mal delimitados paralelos a la epidermis. Presentan una mayor tasa de mutaciones NRAS y KIT. Asociándose con mal pronóstico principalmente por una detección tardía.¹¹

Otras variantes no clasificadas propiamente como melanomas cutáneos primarios son el melanoma desmoplásico y el melanoma spitzoide. El melanoma desmoplásico como tal, no se reconoce como un tipo histológico independiente de melanoma; pero es una variante del melanoma que muestra predominio de células fusiformes y estroma fibroso. Suelen presentarse como una lesión amelanótica, cicatricial e indurada en la piel expuesta al sol. Dentro de las lesiones spitzoides

(nevo Spitz, nevo Spitz atípico y melanoma spitzoide) se reconocen lesiones con características similares a los nevos de Spitz pero con un mayor potencial maligno, dentro de los cuales entra el melanoma spitzoide. Histológicamente, los melanomas spitzoides muestran atipia celular de alto grado con pleomorfismo e hiperchromasia.¹¹ Clínicamente, ambas lesiones se pueden encontrar en la región de cabeza y cuello, presentándose como masas fibrosas firmes y voluminosas, o placas induradas.⁴

Estadíaaje

La profundidad o el grosor del tumor es uno de los factores pronósticos más importantes en el melanoma, especialmente para predecir la positividad del ganglio centinela y la supervivencia libre de recurrencia.¹¹ El nivel de espesor de Breslow se describió inicialmente como el grosor del melanoma medido desde la parte superior de la capa granular de la epidermis, en milímetros (mm).²⁴ Esta clasificación aún se utiliza ampliamente para determinar el estadio T en melanoma, siendo el aumento del grosor de Breslow el indicador de pronóstico negativo más importante.^{6,11} A partir del espesor de Breslow se puede clasificar el tumor en melanomas delgados (<1 mm), intermedios (1-4 mm) o gruesos (> 4 mm).¹¹

También se ha propuesto la clasificación de Clark, la cual está basada en la capa de la dermis reticular invadida por el tumor.²⁵ Aunque ha mostrado una importancia pronóstica, se cuestiona su fiabilidad debido a la variabilidad del grosor de la piel en diferentes sitios.¹¹ Dicha clasificación no se analizará en el presente estudio.

El AJCC (American Joint Committee on Cancer) presentó su octava edición de las guías para estadificación del melanoma que se implementó a partir del 2018. El sistema de estadificación continúa incluyendo la profundidad del tumor, el estado ganglionar y la presencia de metástasis (TNM).²⁶ El sistema de estadificación TNM rompe la clasificación T en función del grosor de Breslow, basando este como el parámetro que brindará la clasificación T a tomar en cuenta.⁶ En el presente documento al analizar el estadíaaje patológico se tomará en cuenta la clasificación T únicamente.

Tabla 1. Octava edición de la clasificación TNM para el melanoma cutáneo de la AJCC. (Adaptado de: Swetter *et al*, 2018 y Cañueto & Román-Curto, 2017).^{8,27}

Clasificación T	
TX	Tumor primario no puede ser determinado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Melanoma in situ
T1 ≤ 1 mm	a (< 0,8 sin ulceración)
	b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm con o sin ulceración)
T2 > 1 mm-2 mm	a (sin ulceración)
	b (con ulceración)
T3 > 2 mm-4 mm	a (sin ulceración)
	b (con ulceración)
T4 > 4 mm	a (sin ulceración)
	b (con ulceración)
Clasificación N	
NX	Afectación ganglionar no puede determinarse
N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
N1	N1a: micrometástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto)
	N1b: ganglio linfático clínicamente detectado
	N1c: metástasis en tránsito, satélites o microsatélites sin afectación ganglionar
N2	N2a: micrometástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos)
	N2b: metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos
	N2c: metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsatélites
N3	N3a: 4 o más micrometástasis en ganglios linfáticos
	N3b: 4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado adenopático

	N3c: 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y metástasis en tránsito, satélites o microsateélites
Clasificación M	
M0	Sin evidencia de metástasis ganglionares
M1	M1a: metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales - M1a(0): Lactato deshidrogenasa normal - M1a(1): Lactato deshidrogenasa elevada
	M1b: metástasis pulmonares con/sin M1a - M1b(0): Lactato deshidrogenasa normal - M1b(1): Lactato deshidrogenasa elevada
	M1c: metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b - M1c(0): Lactato deshidrogenasa normal - M1c(1): Lactato deshidrogenasa elevada
	M1d: metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c - M1d(0): Lactato deshidrogenasa normal - M1d(1): Lactato deshidrogenasa elevada

Tabla 2. Octava edición de la clasificación TNM para el melanoma cutáneo de la AJCC, estadio clínico y supervivencia a 5 y 10 años. (Adaptado de: Hartman & Lin, 2019).¹⁰

Estadio	Clasificación T	Clasificación N	Clasificación M	Supervivencia a 5 años	Supervivencia a 10 años
Estadio 0	Tis	N0	M0	--	--
Estadio IA	T1a	N0	M0	99%	98%
Estadio IB	T1b	N0	M0	97%	94%
	T2a	N0	M0		
Estadio IIA	T2b	N0	M0	94%	88%
	T3a	N0	M0		

Estadio IIB	T3b	N0	M0	87%	82%
	T4a	N0	M0		
Estadio IIC	T4b	N0	M0	82%	75%
Estadio IIIA	T1a-T2a	N1a	M0	93%	88%
	T1a-T2a	N1b	M0		
Estadio IIIB	T0-T3a	N1b-N1c	M0	83%	77%
	T2b-T3a	N2a	M0		
	T1a-T3a	N2b	M0		
Estadio IIIC	T3b-T4a	N1a-N2b	M0	69%	60%
	T0	N2b-N3c	M0		
	Cualquier T	N2c	M0		
	T1a-T4a	N2c-N3c	M0		
	T4b	N2c	M0		
Estadio IIID	T4b	N3a-N3c	M0	32%	24%
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	--	--

Biopsia del ganglio centinela

La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento diagnóstico y potencialmente terapéutico para determinar la presencia o ausencia de células de melanoma metastásico en el sitio de drenaje ganglionar mediante la extracción del ganglio que primero recibe y procesa el líquido linfático de la piel afectada.⁶ La biopsia del ganglio centinela se recomienda actualmente para todos los melanomas de espesor intermedio, y se puede considerar en melanomas delgados y gruesos en función de la presencia de otras características clínicas.¹¹

La determinación del estado del ganglio linfático centinela es relevante por varias razones. La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento de riesgo bastante bajo que puede ayudar a identificar a los pacientes de alto riesgo que pueden beneficiarse de una terapia adicional, como una linfadenectomía completa selectiva o una terapia adyuvante con terapia dirigida, inmunoterapia o radioterapia.⁶

La biopsia del ganglio centinela no se recomienda para pacientes con melanoma in situ o para la mayoría de melanomas T1a, aunque se puede considerar en estadios T1a si existen otras características adversas, incluida la edad temprana, la presencia de invasión linfovascular, el margen profundo comprometido, alta tasa mitótica o una combinación de estos factores. Debe discutirse y ofrecerse en pacientes apropiados con melanoma cutáneo con Breslow mayor a 1 mm de grosor (\geq T2a, incluido T4). En pacientes con melanomas T1b debe discutirse y considerarse, aunque las tasas de positividad son relativamente bajas.⁸

Melanoma metastásico

Los avances en la comprensión de la biología tumoral del melanoma y la inmunología antitumoral durante la última década han presentado beneficios en el tratamiento del melanoma metastásico.⁶ El panorama terapéutico del melanoma irreseccable en estadios III y IV ha sido revolucionado por la inmunoterapia y la terapia dirigida. Ambas estrategias han mostrado una mejoría notable en la supervivencia en comparación con el uso de regímenes de quimioterapia tradicionales.⁷ Históricamente, las opciones de tratamiento para el melanoma metastásico han ofrecido únicamente mejoras en la supervivencia en una escala de meses; la nueva generación de tratamientos ha ofrecido a los pacientes con melanoma metastásico la posibilidad de una supervivencia libre de enfermedad duradera y, en algunos casos, curación.⁶ Dentro de la terapias sistémicas en pacientes con enfermedad avanzada se cuenta con la inmunoterapia y la terapia dirigida.^{6,10}

Los rápidos avances en la comprensión de la biología tumoral del melanoma se tradujeron en el rápido despliegue de terapias dirigidas contra este. Los inhibidores de puntos de control inmunológico desencadenan la inmunidad antitumoral del huésped al evitar que las células tumorales inactiven las células T a través del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) o del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1).⁶ En 2011, con la aprobación del Ipilimumab (inhibidor de CTLA-4), para el tratamiento del melanoma metastásico, se marcó el comienzo de una era de terapias que revierten la capacidad natural del sistema inmunológico

para apagarse, por medio de inmunomoduladores expresados en las células T. Los inhibidores de PD-1, Nivolumab y Pembrolizumab, aparecieron poco después, con tasas de respuesta más altas y mejor perfil de efectos adversos.¹⁰

El Ipilimumab está aprobado como terapia adyuvante después de la extirpación quirúrgica de melanomas de alto riesgo. Además, se ha convertido en un fármaco de segunda línea para la terapia adyuvante en melanoma de alto riesgo, así como para la inmunoterapia primaria para el melanoma metastásico.⁶ El Pembrolizumab fue comparado con quimioterapia en pacientes refractarios a Ipilimumab, demostrando que los pacientes tratados con Pembrolizumab tuvieron una supervivencia libre de progresión más prolongada, así como una tasa de respuesta objetiva más alta en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia.^{6,28} Además, en comparación con el tratamiento con Ipilimumab, el Pembrolizumab presentó una mejoría significativa en cuanto a la supervivencia libre de progresión, la supervivencia general y la tasa de respuesta objetiva.^{6,29} Se ha demostrado que Nivolumab es eficaz como monoterapia y en combinación con Ipilimumab para el tratamiento de melanoma metastásico. Está aprobado como terapia adyuvante en pacientes con melanoma en estadio III.⁶

En el melanoma metastásico se han documentado mutaciones en las vías BRAF, MEK y NRAS. Dos agentes (Vemurafenib y Dabrafenib) están aprobados para el tratamiento de tumores con la mutación característica V600E (BRAF). Trametinib es un inhibidor de MEK aprobado como monoterapia en el melanoma avanzado; además, se ha aprobado el uso de Cobimetinib (inhibidor MEK) en combinación con Vemurafenib. Finalmente, Binimetinib es un inhibidor de MEK que tiene actividad contra el melanoma con mutaciones en NRAS.⁶

Aunque la inhibición de BRAF, como monoterapia para el melanoma no resecable mutante BRAFV600, se asoció con una alta tasa de respuesta (50%) y un inicio rápido de respuesta (2 semanas), también se asoció casi universalmente con recaída, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6 a 8 meses. Esta resistencia adquirida se debió a la activación paradójica de la vía MAPK. La terapia combinada (inhibición de BRAF y MEK) parece anular las vías de resistencia.¹⁰ Al

comparar la terapia combinada (Dabrafenib/Tramatenib) con Vemurafenib en pacientes no tratados previamente, la terapia combinada demostró una mejor supervivencia global (72% frente al 65% a los 12 meses). Además, mejoró la tasa de respuesta (64% frente 51%) y mejoró la supervivencia libre de progresión (11,4 frente a 7,3 meses).^{10,30}

Iniciar con terapia dirigida o inmunoterapia es una cuestión importante que refleja el juicio clínico y puede esclarecerse aún más conforme se analizan más datos sobre tratamientos secuenciales. Por supuesto, los pacientes sin mutaciones BRAF no se beneficiarían de la terapia dirigida. A menudo, el bloqueo de puntos de control se utiliza como primera línea dada la alta tasa de respuesta y las respuestas duraderas. En pacientes con melanoma mutado BRAFV600E y tumores de rápido crecimiento, la cinética de la terapia dirigida es mucho más rápida y, a menudo, se utilizan para proporcionar alivio sintomático al paciente.¹⁰

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

El presente es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos y en los registros de la clínica de melanoma del Hospital México, basado en las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario.

Población de estudio

El presente estudio se llevó a cabo con la totalidad de los pacientes adultos diagnosticados con melanoma cutáneo primario valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018 y 2019.

La información se recopiló de los expedientes digital y físico, además de los registros de la clínica de melanoma del Hospital México. Al ser un estudio observacional cuyo único riesgo potencial es la pérdida de confidencialidad se tramitó la exención de consentimiento informado.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario en los años 2018 y 2019, que hayan sido valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en dicho periodo.
- Género: No existe restricción en el enrolamiento de participantes que se base en el género del paciente.
- Etnia: No existe restricción en el enrolamiento de participantes que se base en la etnia del paciente.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: no existe restricción.
- Pruebas de laboratorio y Gabinete: no se realizarán.

Criterios de exclusión

- Pacientes valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018 y 2019, que correspondan a casos de seguimiento.

- Pacientes valorados en la clínica de melanoma del Hospital México cuyo diagnóstico inicial de melanoma no corresponda a melanoma cutáneo primario.
- Pacientes valorados en la clínica de melanoma del Hospital México con diagnóstico de melanoma cutáneo primario con genodermatosis predisponentes a desarrollar melanoma (xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutáneo, entre otros).
- Pacientes valorados en la clínica de melanoma del Hospital México con diagnóstico de melanoma cutáneo primario que no cuenten con la mayoría de edad (18 años).

Muestra

Totalidad de la población con diagnóstico de melanoma cutáneo primario valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018 y 2019.

Variables

En la siguiente tabla se describen las variables utilizadas en el presente estudio.

Tabla 3. Variables estudiadas en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México, en los años 2018-2019.

Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de Medición	Tipo de variable	Escala de Medición
Sexo: Sexo biológico de los pacientes participantes.	Masculino. Femenino.	Masculino Femenino.	Sexo del paciente.	Categórica.	Nominal.
Edad: Años cumplidos al momento del diagnóstico.	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico.	Número de años.	Edad en años.	Numérica.	Continua.
Edad de aparición de la lesión: años cumplidos al momento de	Número de años cumplidos al momento de	Número de años.	Edad en años.	Numérica.	Continua.

aparición de la lesión primaria.	aparición de la lesión.				
Presencia de factores de riesgo	Exposición a radiación ultravioleta. Antecedentes heredofamiliares. Fototipo cutáneo. Alto conteo de nevus. Antecedente de neoplasias malignas.	Exposición a radiación ultravioleta. Antecedentes heredofamiliares. Fototipo cutáneo. Alto conteo de nevus. Antecedente de neoplasias malignas.	Reporte de factores de riesgo presentes	Categoría.	Nominal.
Tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el diagnóstico.	Número de meses transcurridos desde la aparición de la lesión hasta el diagnóstico.	Número de meses.	Meses transcurridos	Numérica.	Continua.
Topografía cutánea de la lesión primaria.	Localización cutánea.	Cara. Piel cabelluda. Cuello. Tórax anterior. Espalda. Abdomen. Glúteos. Genitales. Miembros superiores. Miembros inferiores.	Topografía reportada.	Categoría.	Nominal.
Metodología diagnóstica utilizada.	Metodología diagnóstica.	Biopsia excisional. Biopsia incisional. Biopsia por rasurado.	Metodología diagnóstica reportada.	Categoría.	Nominal.

Subtipo histológico.	Reporte de biopsia diagnóstica inicial.	Melanoma de extensión superficial. Melanoma nodular. Melanoma acral lentiginoso. Melanoma léntigo maligno. Melanoma spitzoide. Melanoma desmoplásico.	Subtipo histológico reportado.	Categoría.	Nominal.
Nivel de espesor de Breslow.	Reporte de Breslow en biopsia diagnóstica inicial.	Nivel de Breslow.	Nivel de espesor de Breslow en milímetros.	Numérica.	Continua.
Estadaje patológico.	Reporte de estadaje patológico en la biopsia diagnóstica inicial.	Tis. T1a. T1b. T2a. T2b. T3a. T3b. T4a. T4b.	Estadaje patológico reportado en la biopsia diagnóstica inicial.	Categoría.	Nominal.
Indicación de ganglio centinela.	Reporte de indicación de ganglio centinela.	Si. No.	Reporte de indicación de ganglio centinela en nota médica.	Categoría.	Nominal.
Ganglio centinela positivo.	Reporte de biopsia de ganglio centinela.	Positivo. Negativo.	Reporte de biopsia de ganglio centinela.	Categoría.	Nominal.
Diagnóstico de melanoma metastásico.	Reporte de melanoma metastásico en estudios de extensión.	Si. No.	Reporte de melanoma metastásico en estudios de extensión.	Categoría.	Nominal.
Incidencia de mutaciones	Reporte de mutaciones	Si. No.	Reporte de mutaciones	Categoría.	Nominal.

BRAF/MEK en pacientes diagnosticados con melanoma metastásico.	BRAF/MEK en pacientes diagnosticados con melanoma metastásico.		BRAF/MEK en pacientes diagnosticados con melanoma metastásico.		
Terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico.	Reporte de terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico.	Pembrolizumab. Cobimetinib. Trametinib. Dabrafenib.	Reporte de terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico.	Catagórica.	Nominal.

Metodología para el análisis de datos

Para el análisis de las variables se utilizaron métodos de estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas.

Las variables categóricas serán analizadas de forma dicotómica y se realizará prueba de Chi-cuadrado. Se calcularán intervalos de confianza del 95%, para un nivel de significancia del 5%.

El análisis de datos se realizará con el paquete estadístico SPSS versión 23 y Microsoft Excel versión 2016.

RESULTADOS

En total en la clínica de melanoma del hospital México en los años 2018 y 2019 se valoraron 136 pacientes, al aplicar los los criterios de inclusión y exclusión el total de sujetos correspondió a 78 pacientes.

Cuadro 1. Distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Sexo	Pacientes	Porcentaje
Femenino	41	52,6 %
Masculino	37	47,4 %
Total	78	100,0%

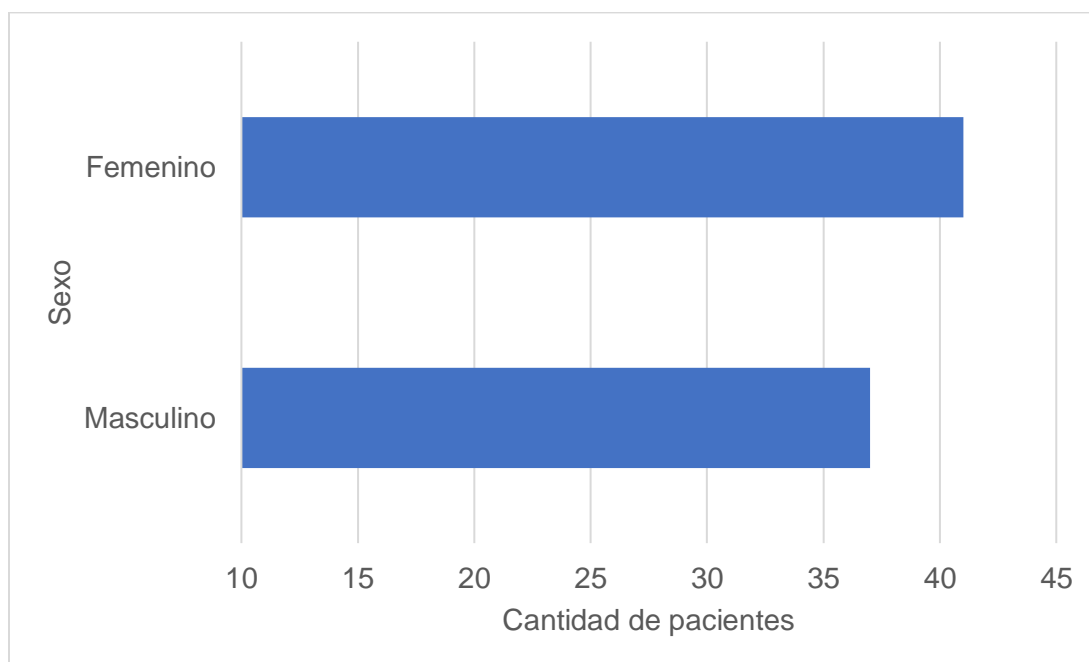


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 1 y en la figura 1, en el presente estudio el melanoma cutáneo primario resultó ser más frecuente en las mujeres (52,6%) comparado con los hombres (47,4%).

Cuadro 2. Distribución por edad (en años) de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Sexo	Edad promedio	Desviación estándar
Femenino	57,54	18,30
Masculino	65,86	14,69
Total	61,49	17,10

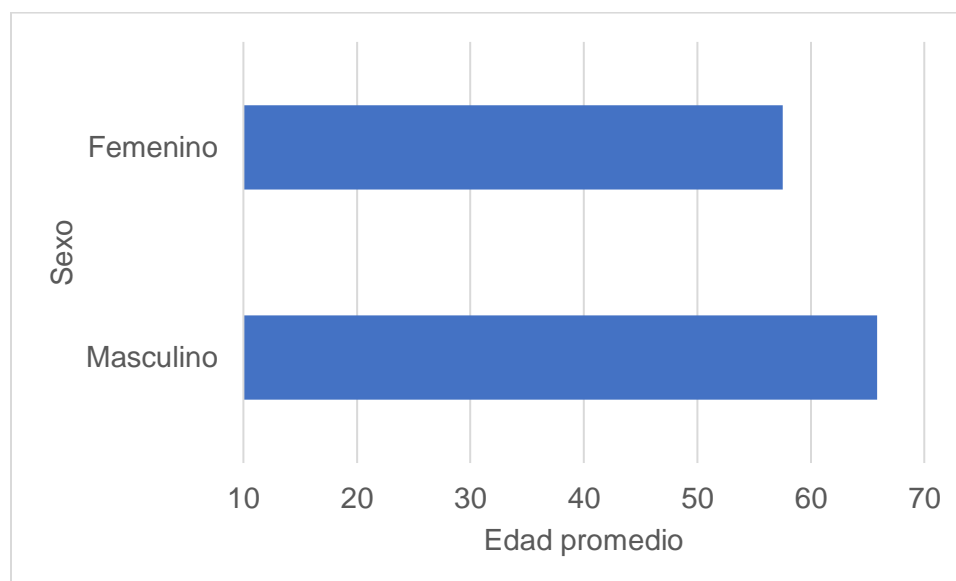


Figura 2. Distribución por edad (en años) de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 2 y en la figura 2 la edad promedio de los pacientes que cuentan con el diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la

clínica de melanoma del hospital México es de 61,49 años, con una desviación estándar de 17,10 años.

En el caso de las pacientes femeninas la edad promedio corresponde a 57,54 años, con una desviación estándar de 18,30 años. En los pacientes masculinos la edad promedio corresponde a 65,86 años, con una desviación estándar de 14,69 años.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de edad entre los hombres y mujeres con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, con una diferencia de 8,33 años (IC95% 0.79 - 15.86 años; $p=0,031$) entre ambos sexos.

Cuadro 3. Distribución por edad (en años), al momento de presentación, de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Sexo	Edad promedio	Desviación estándar
Femenino	55,46	18,30
Masculino	63,84	14,90
Total	59,44	17,19

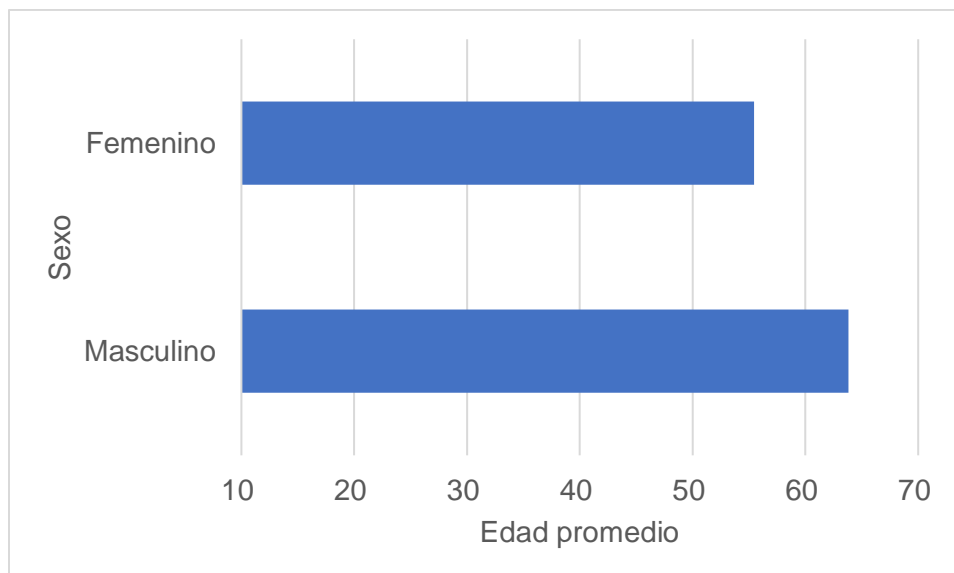


Figura 3. Distribución por edad (en años), al momento de presentación, de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 3 y en la figura 3, la edad promedio de los pacientes, reportada por estos en la valoración inicial, que cuentan con el diagnóstico de melanoma cutáneo primario valorados en la clínica de melanoma del hospital México es de 59,44 años, con una desviación estándar de 17,19 años.

En el caso de las pacientes femeninas la edad promedio corresponde a 55,46 años, con una desviación estándar de 18,30 años. En los pacientes masculinos la edad promedio corresponde a 63,84 años, con una desviación estándar de 14,90 años.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de edad entre los hombres y mujeres con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, con una diferencia de 8,38 años (IC95% 0.80 - 15.95 años; $p=0,031$) entre ambos sexos.

Cuadro 4. Factores de riesgo reportados para el desarrollo de melanoma cutáneo primario, en los pacientes diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Factores de riesgo	Cantidad de pacientes	Porcentaje
No reportados	65	80,2%
Fototipo cutáneo bajo	4	4,9%
Antecedente de neoplasia maligna	6	7,4%
Antecedente heredofamiliar de melanoma	3	3,7%
Exposición a radiación ultravioleta	2	2,5%
Alto conteo de nevus	1	1,2%

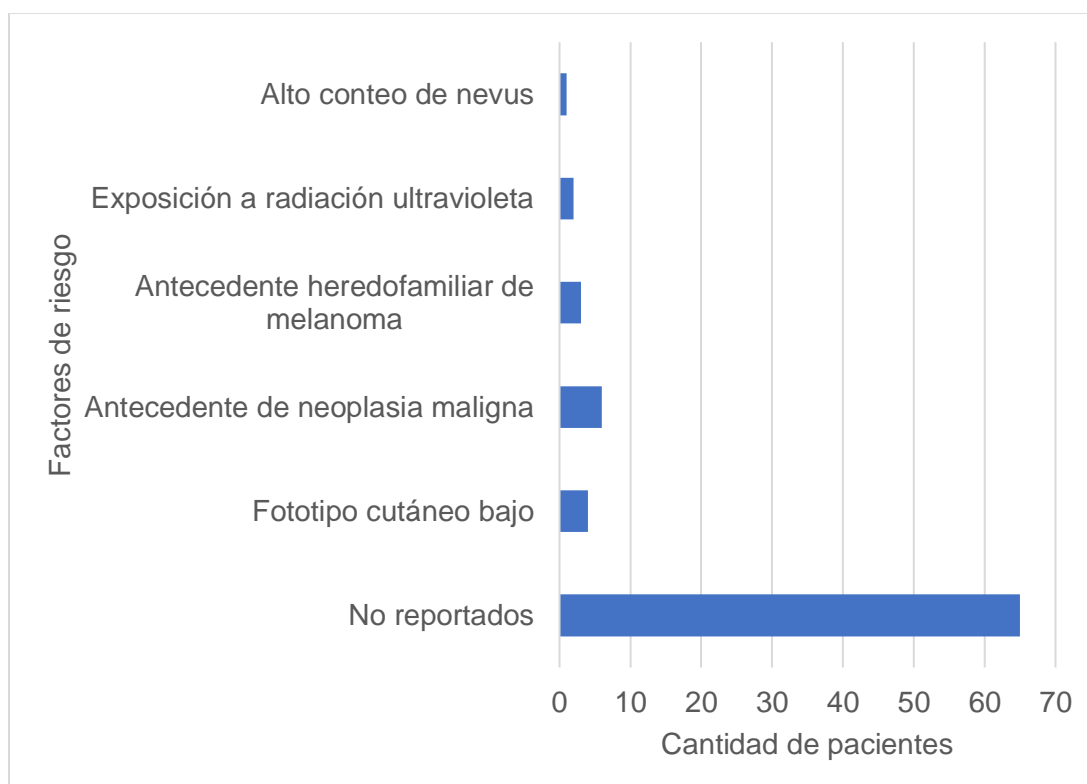


Figura 4. Factores de riesgo reportados para el desarrollo de melanoma cutáneo primario, en los pacientes diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 4 y en la figura 4, lo más frecuente es que no se reporten factores de riesgo para el desarrollo de melanoma cutáneo primario. Dentro

de los factores de riesgo reportados el más frecuente es la presencia de antecedentes de neoplasia maligna, seguido de fototipo cutáneo bajo (I-III), antecedente heredofamiliar de melanoma, exposición a radiación ultravioleta y alto conteo de nevos.

Cuadro 5. Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, en meses, reportado en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Tiempo	Cantidad de pacientes
0-6 meses	12
7-12 meses	19
13-18 meses	3
19-24 meses	4
Más de 24 meses	9
No reportado	31
Total	78

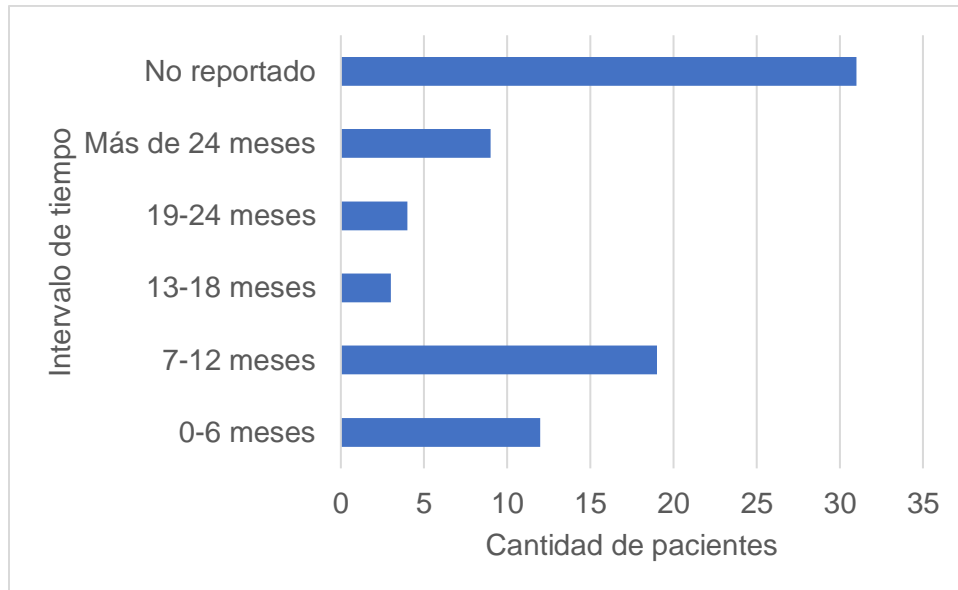


Figura 5. Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, en meses, reportado en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 5 y en la figura 5, en la mayoría de pacientes no se reporta el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el diagnóstico de melanoma cutáneo primario.

Entre los pacientes que se reporta un tiempo de evolución, lo más frecuente es que se ubiquen entre el intervalo de 7 a 12 meses, seguido de los intervalos entre 0 a 6 meses, más de 24 meses, 19 a 24 meses y 13 a 18.

Cuadro 6. Topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Topografía	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Cara	13	16,7%	10,0%	26,5%
Piel cabelluda	4	5,1%	2,0%	12,5%
Cuello	1	1,3%	0,2%	6,9%
Abdomen	1	1,3%	0,2%	6,9%
Tórax anterior	4	5,1%	2,0%	12,5%
Espalda	19	24,4%	16,2%	34,9%
Miembros inferiores	25	32,1%	22,8%	43,0%
Miembros superiores	11	14,1%	8,1%	23,5%
Total	78	100,0%		

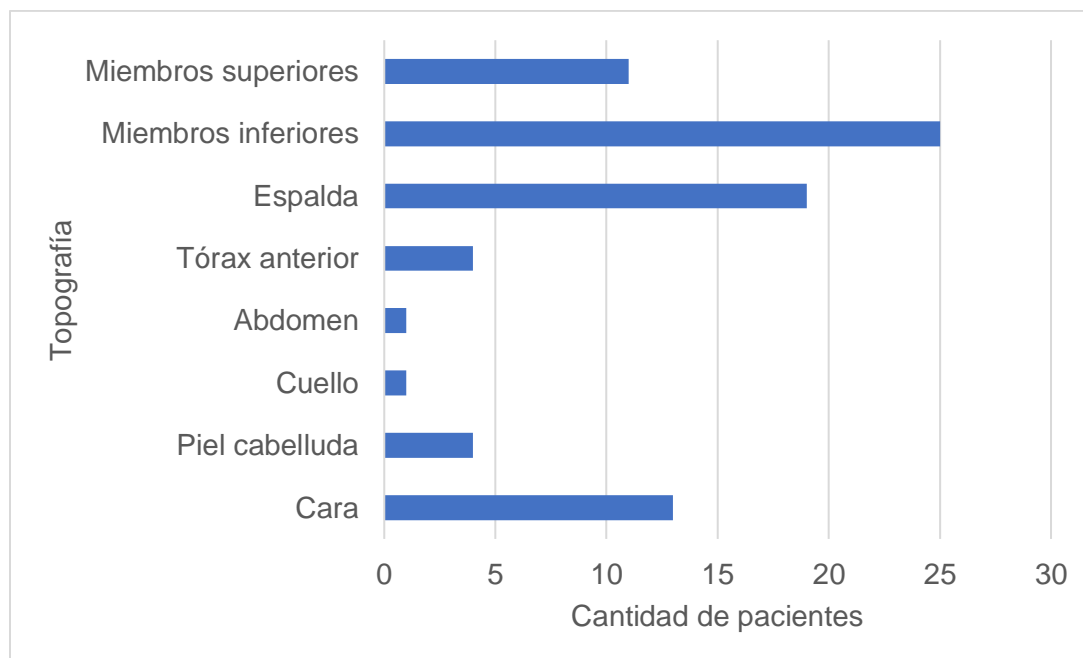


Figura 6. Topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

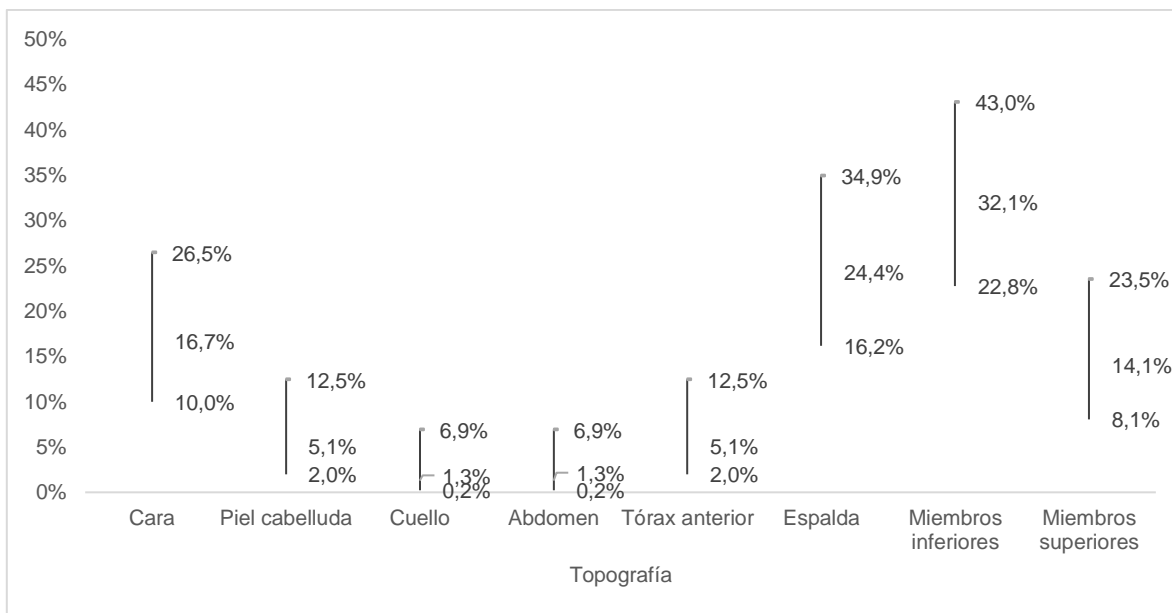


Figura 7. Distribución de la topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Como se evidencia en el cuadro 6 y en la figura 6, la topografía de presentación más frecuente en general fueron los miembros inferiores, seguido de la espalda, la cara, los miembros superiores, el tórax anterior y la piel cabelluda en igual cantidad, y el abdomen y el cuello en igual cantidad.

En la figura 7 se evidencian las topografías de presentación reportadas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

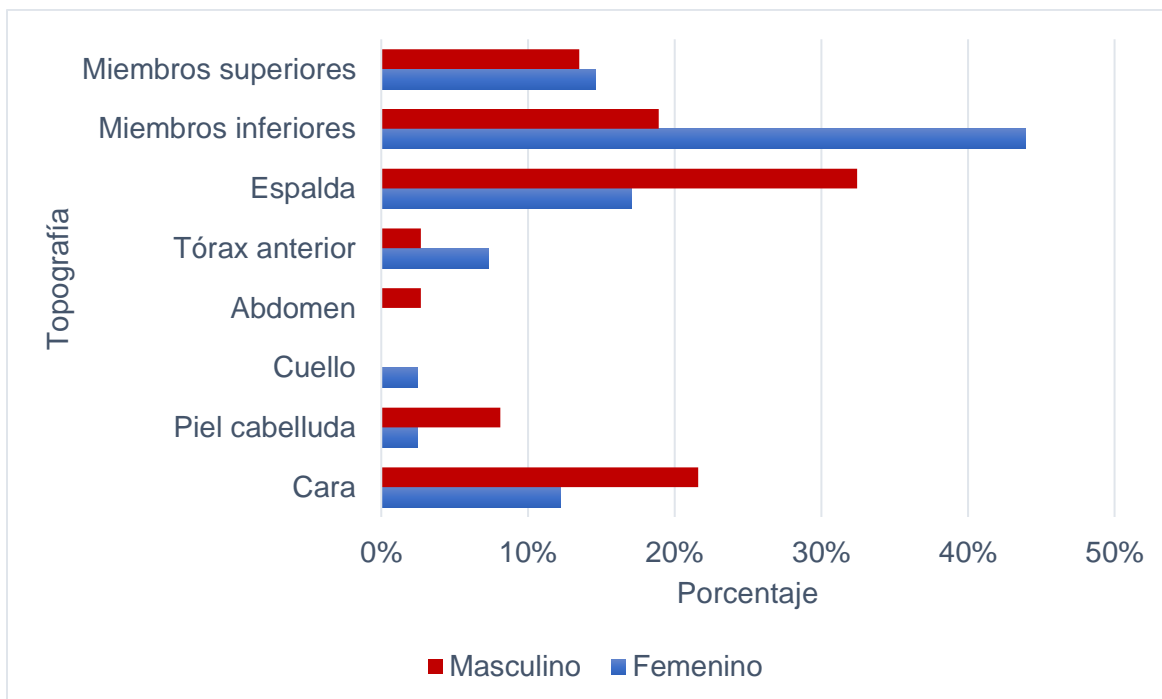


Figura 8. Topografía de presentación reportada en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, distribuida por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en la figura 8, la topografía de presentación varía ligeramente entre sexos; sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución topográfica del melanoma según sexo ($p=0,113$).

Cuadro 7. Topografía de presentación reportada, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Topografía	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Cara	5	12,2%	5,3%	25,5%
Piel cabelluda	1	2,4%	0,4%	12,6%
Cuello	1	2,4%	0,4%	12,6%
Abdomen	0	0,0%	0,0%	0,0%
Tórax anterior	3	7,3%	2,5%	19,4%
Espalda	7	17,1%	8,5%	31,3%
Miembros inferiores	18	43,9%	29,9%	59,0%
Miembros superiores	6	14,6%	6,9%	28,4%
Total	41	100,0%		

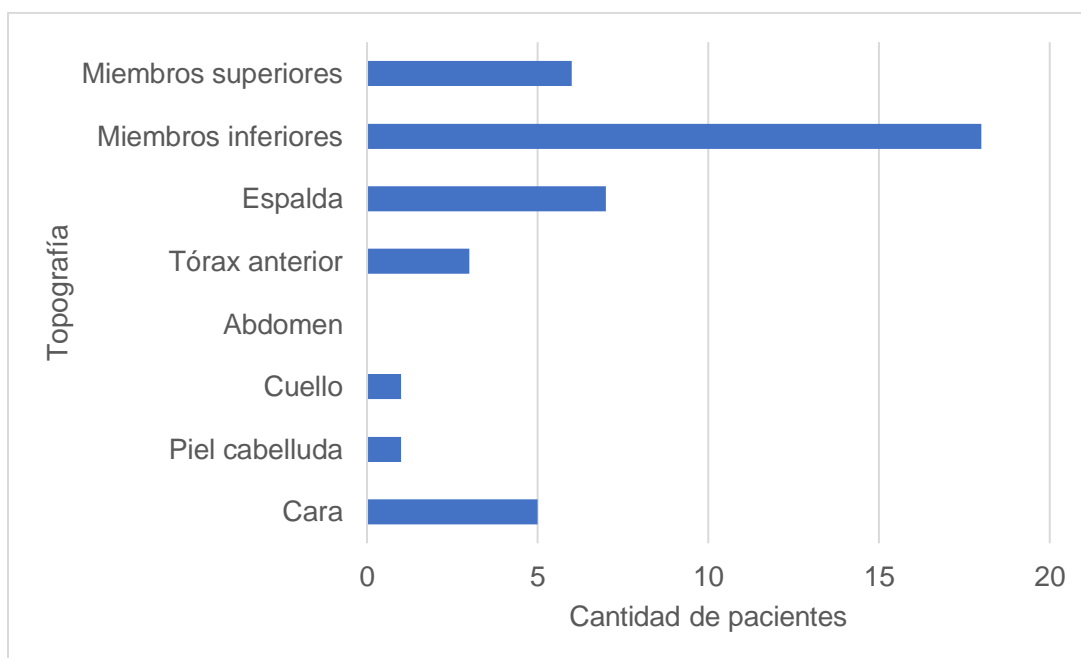


Figura 9. Topografía de presentación reportada, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

En cuanto a la topografía reportada en pacientes femeninas (cuadro 7 y figura 9) la topografía más frecuente correspondió a miembros inferiores, seguido de espalda, miembros superiores, cara, tórax anterior, y cuello y piel cabelluda en igual cantidad, no se reportaron casos en abdomen.

Cuadro 8. Topografía de presentación reportada, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Topografía	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Cara	8	21,6%	11,4%	37,2%
Piel cabelluda	3	8,1%	2,8%	21,3%
Cuello	0	0,0%	0,0%	0,0%
Abdomen	1	2,7%	0,5%	13,8%
Tórax anterior	1	2,7%	0,5%	13,8%
Espalda	12	32,4%	19,6%	48,5%
Miembros inferiores	7	18,9%	9,5%	34,2%
Miembros superiores	5	13,5%	5,9%	28,0%
Total	37	100,0%		

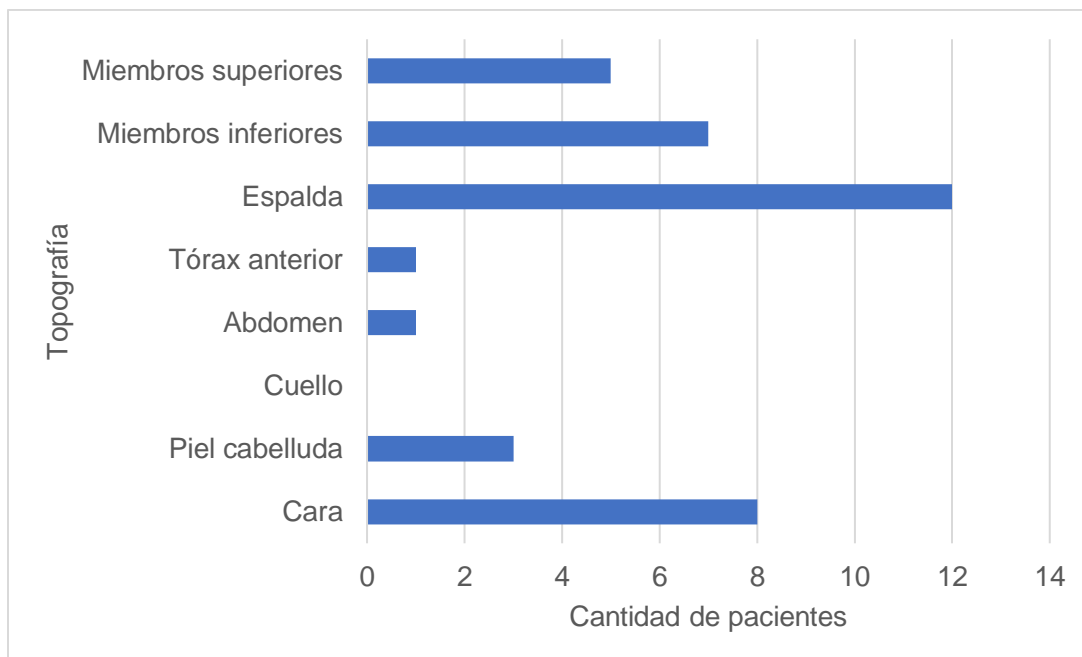


Figura 10. Topografía de presentación reportada, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

En cuanto a la topografía reportada en pacientes masculinos (cuadro 8 y figura 10) la topografía más frecuente correspondió a espalda, seguido de cara, miembros inferiores, miembros superiores, piel cabelluda, y abdomen y tórax anterior en igual cantidad, no se reportaron casos en cuello.

Cuadro 9. Metodología diagnóstica utilizada en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Metodología diagnóstica	Cantidad de pacientes	Porcentaje
Biopsia excisional	41	52,6%
Biopsia incisional	34	43,6%
Biopsia por rasurado	2	2,6%
No reportado	1	1,3%
Total	78	100,0%

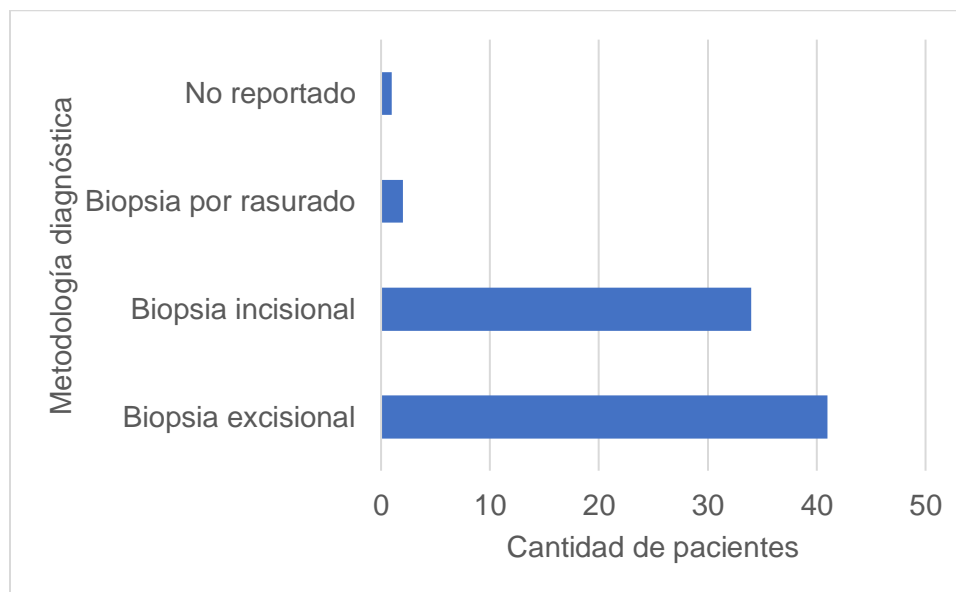


Figura 11. Metodología diagnóstica utilizada en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 9 y en la figura 11, lo más frecuente como metodología diagnóstica fue la biopsia excisional (41 pacientes), seguida de la biopsia incisional (34 pacientes) y biopsia por rasurado (2 pacientes), en 1 paciente no se reportó la metodología diagnóstica utilizada.

Cuadro 10. Subtipo histológico reportado, en la totalidad de pacientes con melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Subtipo	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Melanoma de extensión superficial	27	34,6%	25,0%	45,7%
Melanoma nodular	10	12,8%	7,1%	22,0%
Melanoma acral lentiginoso	20	25,6%	17,3%	36,3%
Melanoma lentigo maligno	13	16,7%	10,0%	26,5%
Melanoma spitzoide	2	2,6%	0,7%	8,9%
Melanoma desmoplásico	1	1,3%	0,2%	6,9%
No reportado	5	6,4%	2,8%	14,1%
Total	78	100,0%		

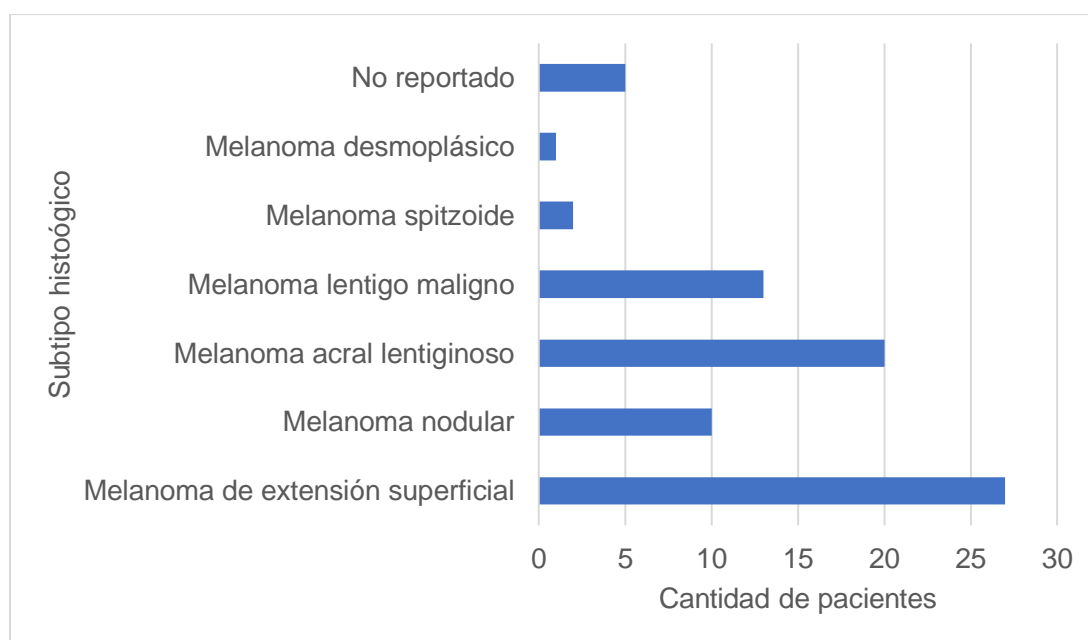


Figura 12. Subtipo histológico reportado, en la totalidad de pacientes con melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

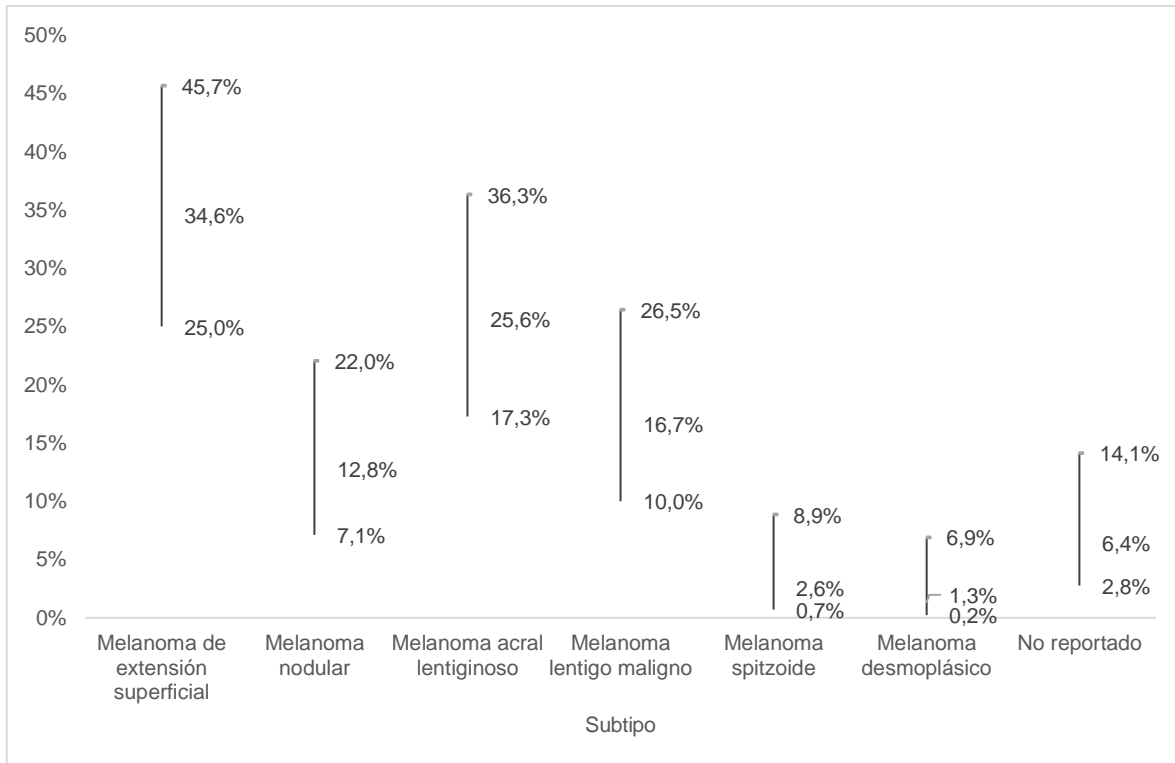


Figura 13. Distribución de los subtipos histológicos de presentación reportados en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Como se evidencia en el cuadro 10 y en la figura 12, el subtipo histológico más frecuente en general fue el melanoma de extensión superficial, seguido por el melanoma acral lentiginoso, el melanoma lentigo maligno, el melanoma nodular, el melanoma spitzoide y el melanoma desmoplásico, no se reportó subtipo histológico en 5 pacientes.

En la figura 13 se evidencian los subtipos histológicos de presentación reportados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

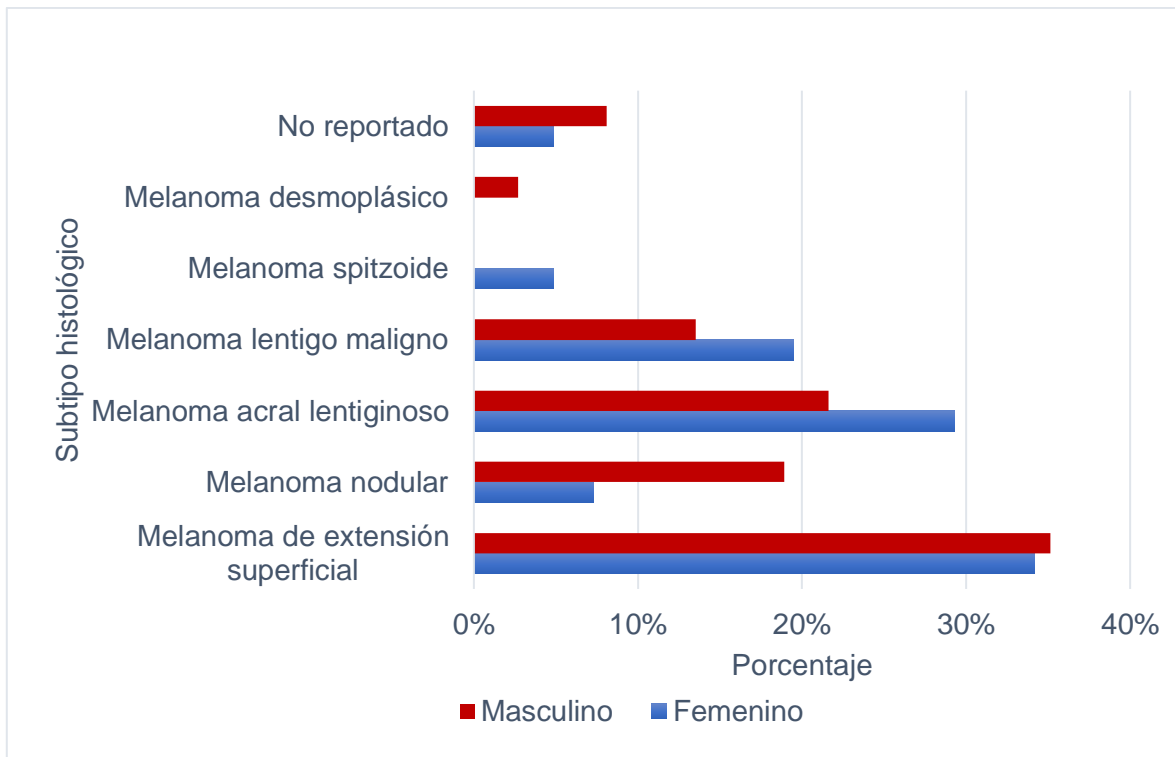


Figura 14. Subtipo histológico reportado, en la totalidad de pacientes con melanoma cutáneo primario, distribuido por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en la figura 14, el subtipo histológico varía ligeramente entre sexos; sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del subtipo histológico del melanoma según sexo ($p=0,447$).

Cuadro 11. Subtipo histológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Subtipo	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Melanoma de extensión superficial	14	34,1%	21,6%	49,5%
Melanoma nodular	3	7,3%	2,5%	19,4%
Melanoma acral lentiginoso	12	29,3%	17,6%	44,5%
Melanoma lentigo maligno	8	19,5%	10,2%	34,0%
Melanoma spitzoide	2	4,9%	1,3%	16,1%
Melanoma desmoplásico	0	0,0%	0,0%	0,0%
No reportado	2	4,9%	1,3%	16,1%
Total	41	100,0%		

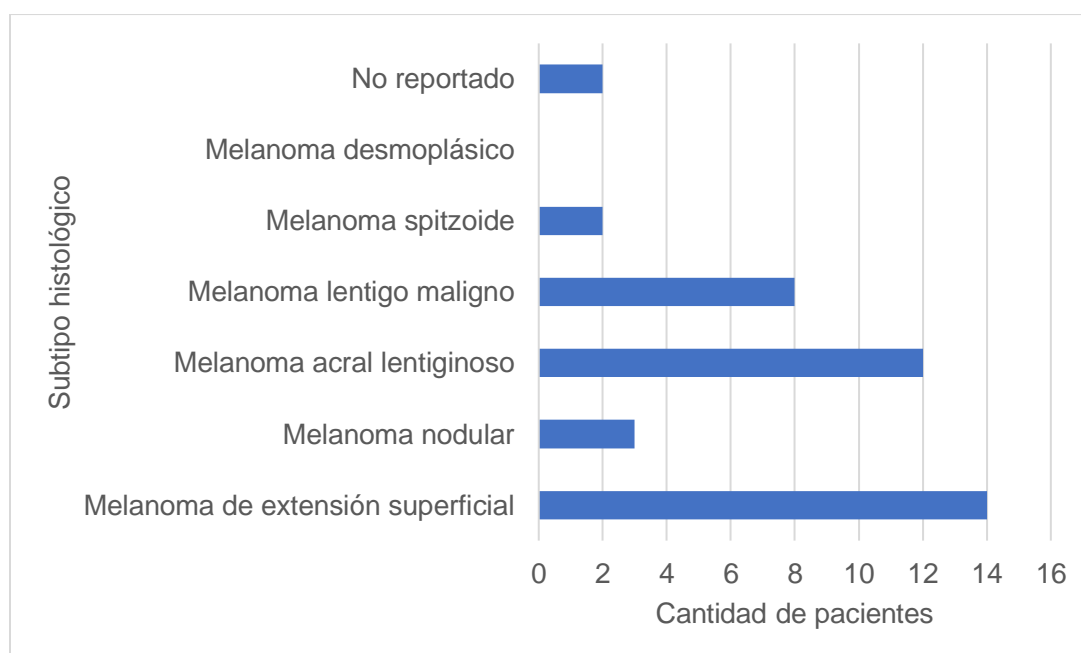


Figura 15. Subtipo histológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

En cuanto al subtipo histológico reportado en pacientes femeninas (cuadro 11 y figura 15) la variante más frecuente correspondió al melanoma de extensión

superficial, seguido de melanoma acral lentiginoso, melanoma lentigo maligno, melanoma nodular y melanoma spitzoide, en 2 pacientes no se reportó el subtipo histológico, no se reportaron casos de melanoma desmoplásico.

Cuadro 12. Subtipo histológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Subtipo	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Melanoma de extensión superficial	13	35,1%	21,8%	51,2%
Melanoma nodular	7	18,9%	9,5%	34,2%
Melanoma acral lentiginoso	8	21,6%	11,4%	37,2%
Melanoma lentigo maligno	5	13,5%	5,9%	28,0%
Melanoma spitzoide	0	0,0%	0,0%	0,0%
Melanoma desmoplásico	1	2,7%	0,5%	13,8%
No reportado	3	8,1%	2,8%	21,3%
Total	37	100,0%		

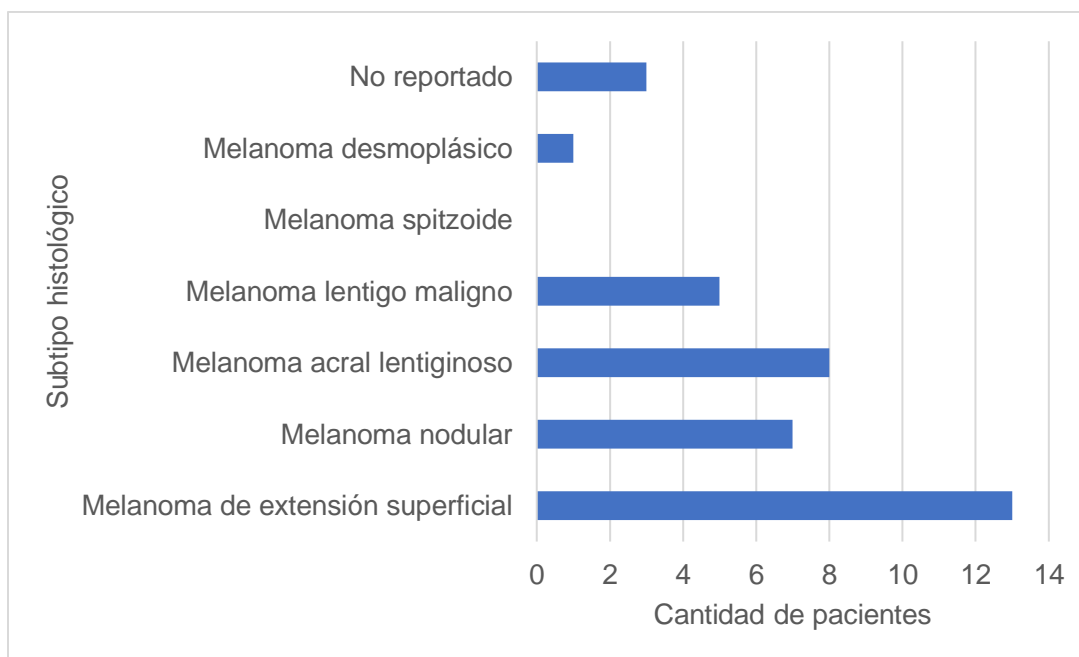


Figura 16. Subtipo histológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

En cuanto al subtipo histológico reportado en pacientes masculinos (cuadro 12 y figura 16) la variante más frecuente correspondió al melanoma de extensión superficial, seguido de melanoma acral lentiginoso, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno y melanoma desmoplásico, en 3 pacientes no se reportó el subtipo histológico, no se reportaron casos de melanoma spitzoide.

Cuadro 13. Nivel de espesor de Breslow promedio (en milímetros), de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Sexo	Breslow promedio (mm)	Desviación estándar (mm)
Femenino	2,56	4,27
Masculino	3,28	2,78
Total	2,92	3,59

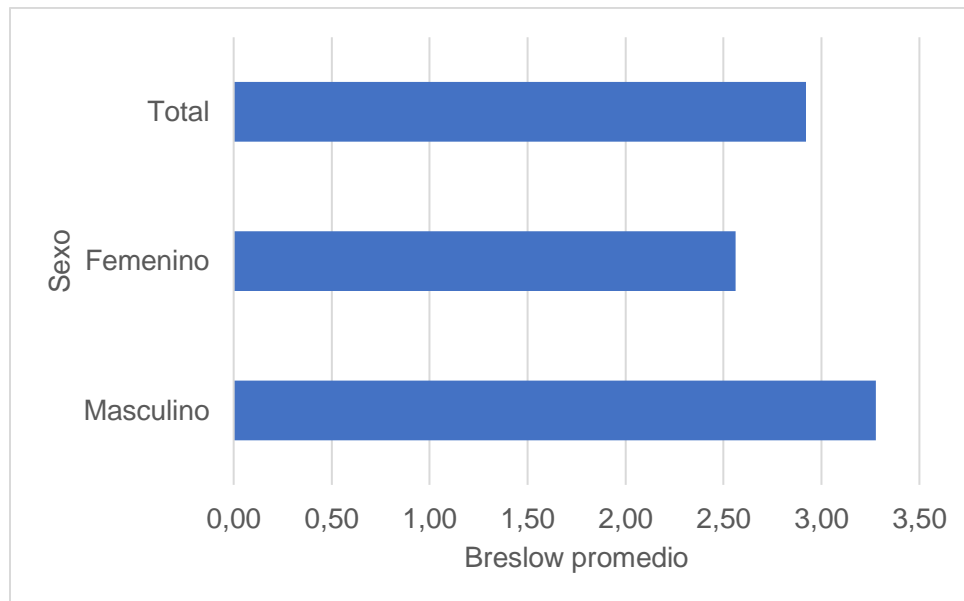


Figura 17. Nivel de espesor de Breslow promedio (en milímetros), de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 13 y en la figura 17, el nivel de espesor de Breslow promedio en milímetros (mm), de los pacientes que cuentan con el diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del hospital México es de 2,91 mm, con una desviación estándar de 3,59 mm.

En el caso de las pacientes femeninas el nivel de espesor de Breslow promedio corresponde a 2,56 mm, con una desviación estándar de 4,27 mm. En los pacientes masculinos el nivel de espesor de Breslow promedio corresponde a 3,28 mm, con una desviación estándar de 2,78 mm.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de espesor de Breslow entre los hombres y mujeres con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, con una diferencia de 0.72 mm (IC95% -1.06 - 2.49 mm; $p=0,0.717$) entre ambos sexos.

Cuadro 14. Estadio patológico reportado, en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Estadio patológico	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Tis	10	12,8%	7,1%	22,0%
T1a	13	16,7%	10,0%	26,5%
T1b	6	7,7%	3,6%	15,8%
T2a	15	19,2%	12,0%	29,3%
T2b	1	1,3%	0,2%	6,9%
T3a	9	11,5%	6,2%	20,5%
T3b	4	5,1%	2,0%	12,5%
T4a	4	5,1%	2,0%	12,5%
T4b	10	12,8%	7,1%	22,0%
No reportado	6	7,7%	3,6%	15,8%
Total	78	100,0%		

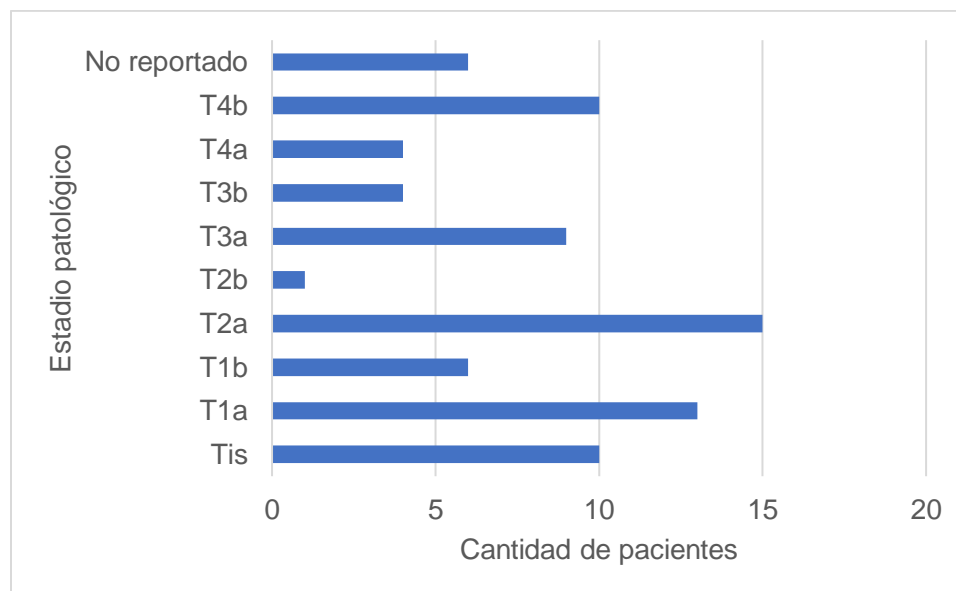


Figura 18. Estadio patológico reportado, en los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

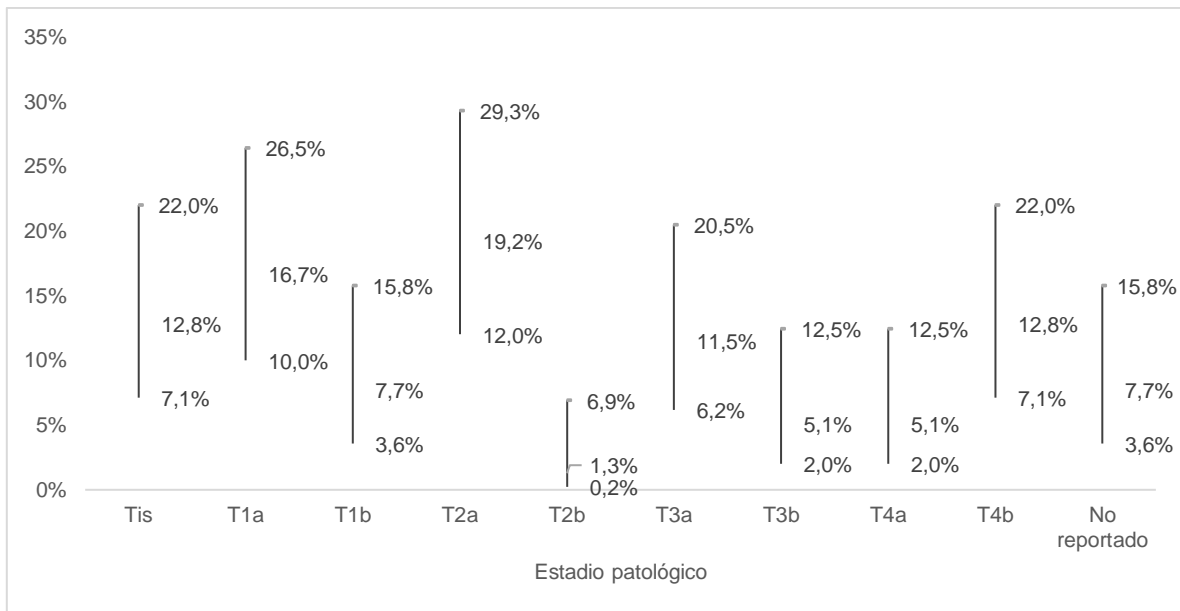


Figura 19. Distribución de los estadios patológicos de presentación reportados en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Como se evidencia en el cuadro 14 y en la figura 18, el estadio patológico más frecuente en general fue T1, seguido de T2, T4, T3 y Tis, en 6 pacientes no se reportó estadio patológico.

En la figura 19 se evidencian los estadios patológicos de presentación reportados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Cuadro 15. Estadio patológico reportado, en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, distribuido por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Estadio patológico	Femenino	Masculino	Valor de p
T1 o Tis	47,4%	32,4%	0,291
T2	23,7%	20,6%	0,977
T3	23,7%	11,8%	0,315
T4	5,3%	35,3%	0,003

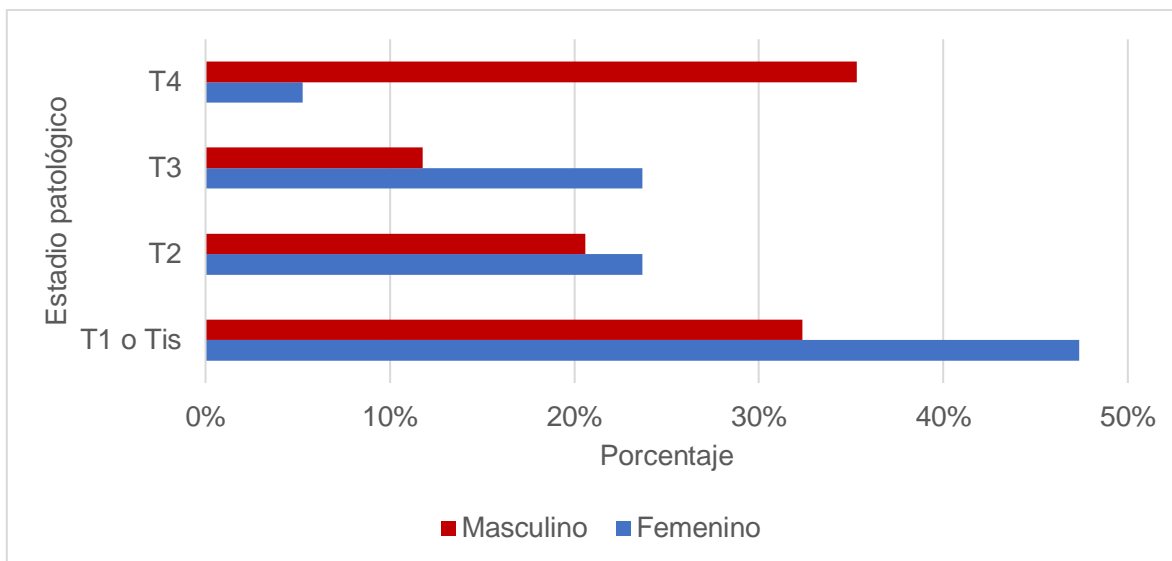


Figura 20. Estadio patológico reportado, en la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, distribuido por sexo, diagnosticados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 15 y en la figura 20, el estadio patológico varía ligeramente entre sexos; sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el estadio T4 únicamente ($p=0,003$).

Cuadro 16. Estadio patológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Estadio patológico	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Tis	7	17,1%	8,5%	31,3%
T1a	8	19,5%	10,2%	34,0%
T1b	3	7,3%	2,5%	19,4%
T2a	8	19,5%	10,2%	34,0%
T2b	1	2,4%	0,4%	12,6%
T3a	7	17,1%	8,5%	31,3%
T3b	2	4,9%	1,3%	16,1%
T4a	1	2,4%	0,4%	12,6%
T4b	1	2,4%	0,4%	12,6%
No reportado	3	7,3%	2,5%	19,4%
Total	41	100,0%		

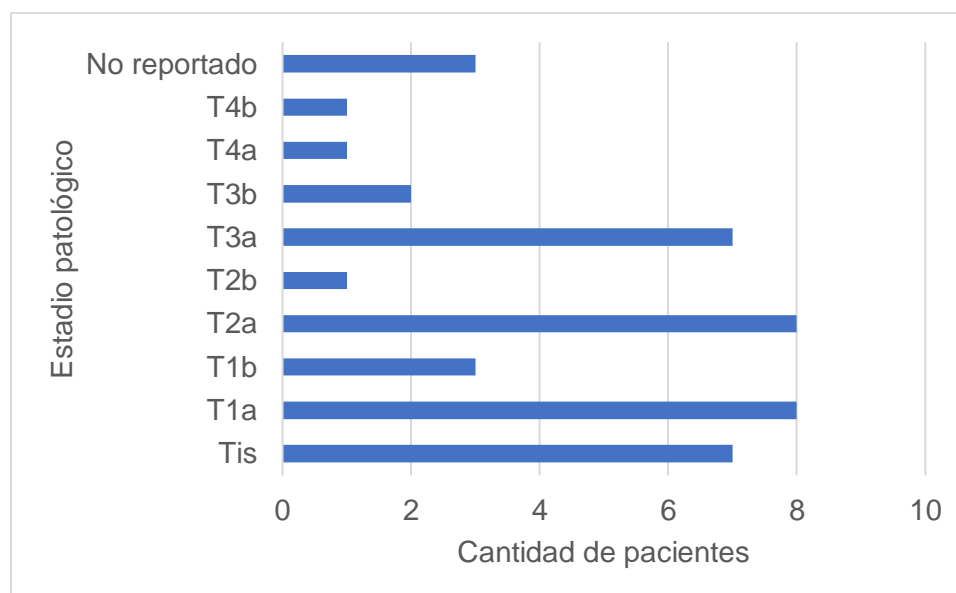


Figura 21. Estadio patológico reportado, en pacientes femeninas, diagnosticadas con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

En cuanto al estadio patológico reportado en pacientes femeninas (cuadro 16 y figura 21), estas se presentaron más frecuentemente en estadio patológico T1, seguido de T2 y T3 en igual cantidad, Tis y T4, en 3 pacientes no se reportó estadio patológico.

Cuadro 17. Estadio patológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Estadio patológico	Cantidad de pacientes	Porcentaje	IC95%	
Tis	3	8,1%	2,8%	21,3%
T1a	5	13,5%	5,9%	28,0%
T1b	3	8,1%	2,8%	21,3%
T2a	7	18,9%	9,5%	34,2%
T2b	0	0,0%	0,0%	0,0%
T3a	2	5,4%	1,5%	17,7%
T3b	2	5,4%	1,5%	17,7%
T4a	3	8,1%	2,8%	21,3%
T4b	9	24,3%	13,4%	40,1%
No reportado	3	8,1%	2,8%	21,3%
Total	37	100,0%		

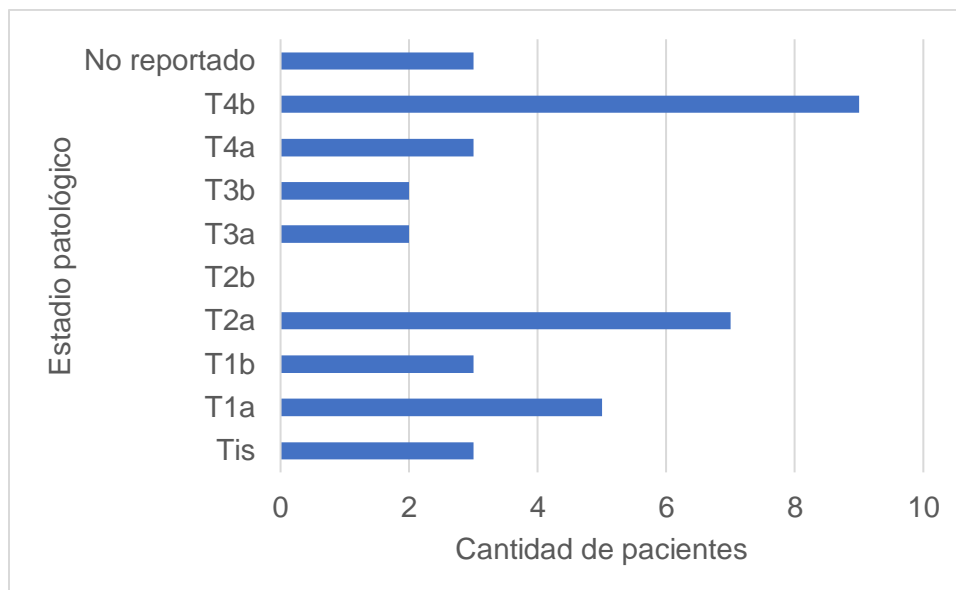


Figura 22. Estadio patológico reportado, en pacientes masculinos, diagnosticados con melanoma cutáneo primario, en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

En cuanto al estadio patológico reportado en pacientes masculinos (cuadro 17 y figura 22), estos se presentaron más frecuentemente en estadio patológico T4, seguido de T1, T2, T3 y Tis, en 3 pacientes no se reportó estadio patológico.

Cuadro 18. Indicación de ganglio centinela, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Indicación de ganglio centinela	Cantidad de pacientes
Si	31
No	47
Total	78

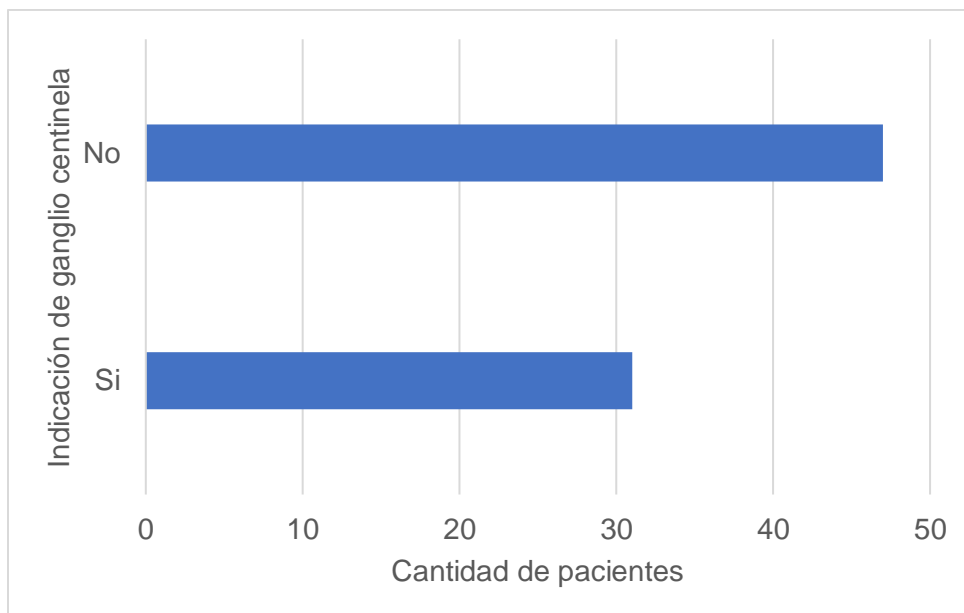


Figura 23. Indicación de ganglio centinela, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 18 y la figura 23, de la totalidad de pacientes estudiados (78 pacientes) un total de 31 pacientes (39,74%) cumplían indicación y se les realizó ganglio centinela.

Cuadro 19. Resultado del ganglio centinela, en los pacientes que presentaron indicación de este, dentro de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Resultado	Cantidad de pacientes
Negativo	26
Positivo	5
Total	31

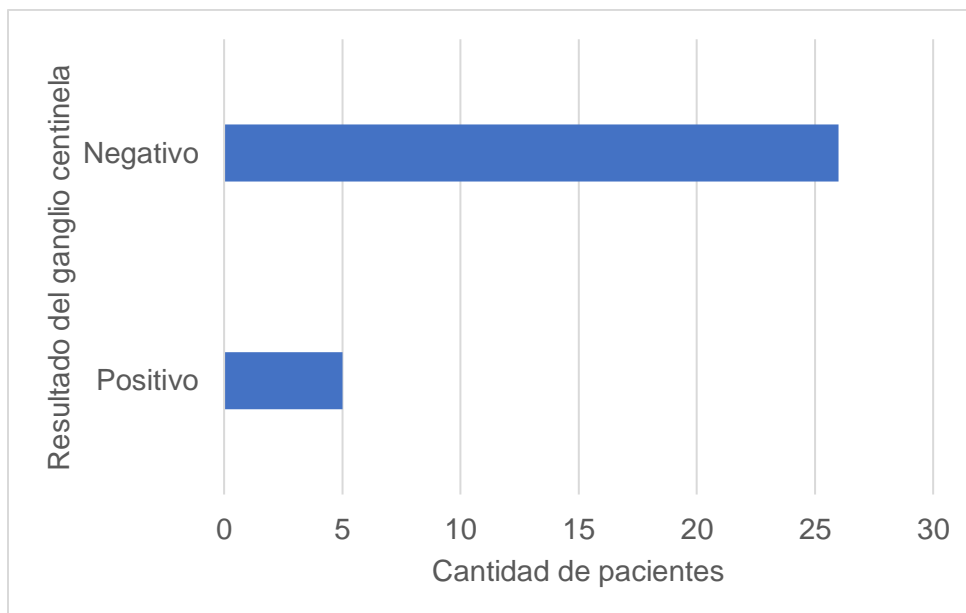


Figura 24. Resultado del ganglio centinela, en los pacientes que presentaron indicación de este, dentro de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 19 y la figura 24, de la totalidad de pacientes a los que se les realizó ganglio centinela (31 pacientes) un total de 5 pacientes (16,13%) presentaron ganglio centinela positivo por metástasis de melanoma, representando un 6,41% del total (78 pacientes).

Cuadro 20. Diagnóstico de melanoma metastásico, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Sexo	Melanoma metastásico	
	Si	No
Femenino	4	37
Masculino	10	27
Total	14	64

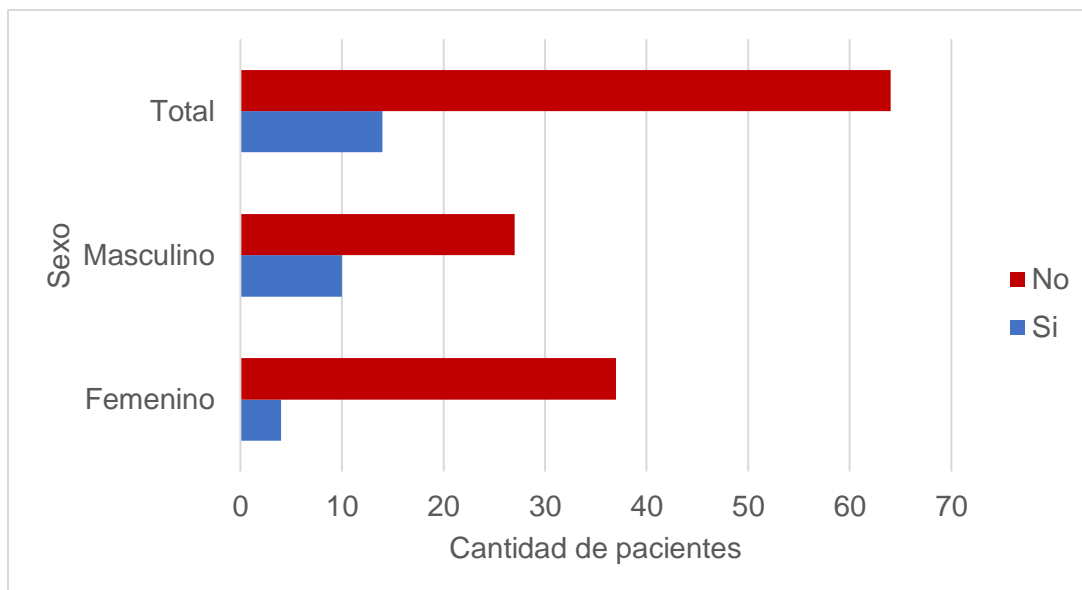


Figura 25. Diagnóstico de melanoma metastásico, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 20 y la figura 25, de la totalidad de pacientes estudiados (78 pacientes) en un total de 14 pacientes (17,95%) se estableció el diagnóstico de melanoma metastásico.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo y presencia de metástasis en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario ($p=0,090$).

Cuadro 21. Presencia de mutaciones en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Sexo	Presencia de mutaciones	
	Si	No
Femenino	3	1
Masculino	4	6
Total	7	7

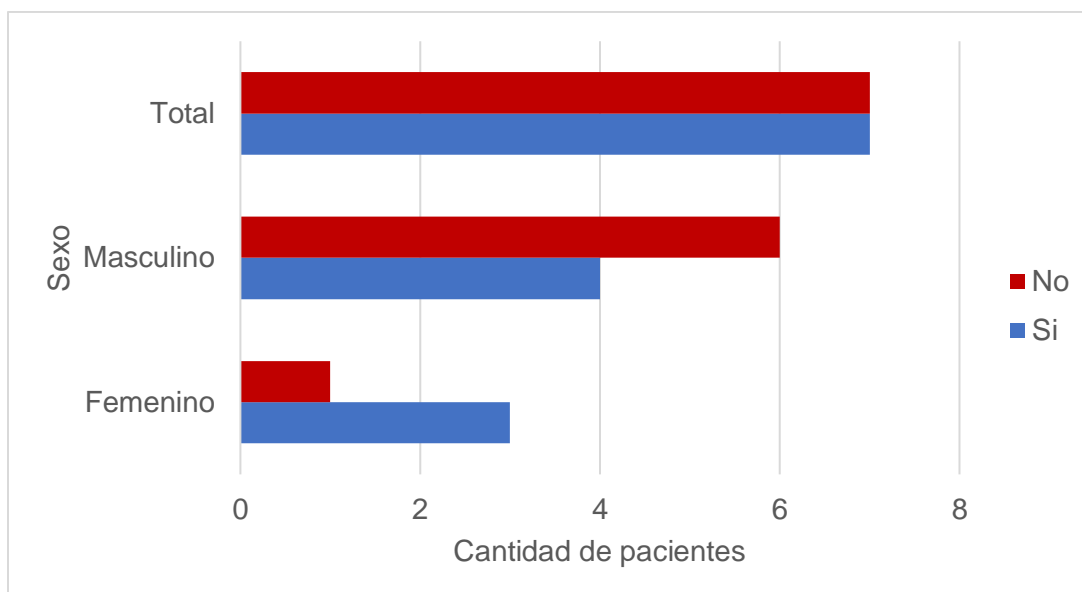


Figura 26. Presencia de mutaciones en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 21 y en la figura 26, de la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico (14 pacientes) en un total de 7 pacientes (50,0%) se encontraron mutaciones en los genes BRAF/MEK, representando un 8,97% del total (78 pacientes).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo y la presencia de mutaciones en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico ($p=0,559$).

Cuadro 22. Terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Mutaciones	Dabrafenib	Trametinib	Cobimetinib	Pembrolizumab	Ninguna
Mutado	5	5	1	2	0
No mutado	0	0	0	5	2
Total	5	5	1	7	2

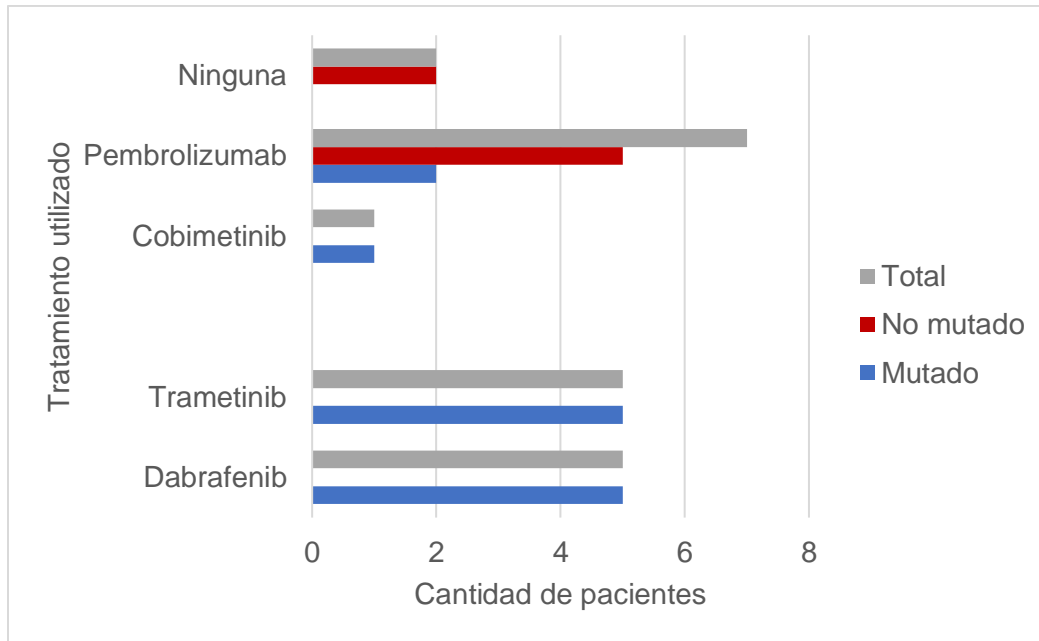


Figura 27. Terapia sistémica utilizada en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, valorados en la clínica de melanoma del Hospital México en los años 2018-2019.

Como se evidencia en el cuadro 22 y la figura 27, de la totalidad de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a partir de un melanoma cutáneo primario, que utilizaron terapia sistémica, se utilizó con mayor frecuencia Pembrolizumab (2 mutados, 5 no mutados), seguido por Dabrafenib y Trametinib en igual cantidad (5 mutados, 0 no mutados) y Cobimetinib (1 mutado, 0 no mutados).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el melanoma cutáneo primario resultó ser más frecuente en mujeres (52,6%) comparado con los hombres (47,4%), contrastando lo reportado en la literatura, donde se indica que el riesgo a lo largo de la vida es 1.5 veces más alto en hombres. Sin embargo, la literatura reporta que en la vida temprana las mujeres presentan un riesgo mayor y en la edad avanzada este riesgo es mayor en los hombres. En el presente estudio no se analiza la prevalencia de melanoma por sexo en distintos grupos etarios, por lo cual no se evidencia si existe este hallazgo en nuestra población.

La edad promedio encontrada en el presente estudio fue de 61,49 años, lo cual es similar a lo reportado en la literatura (57 años). En las mujeres el melanoma se presentó más temprano en la vida, a una edad promedio de 57,54 años, en los hombres se presentó a una edad promedio de 65,86 años, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de edad, con una diferencia de 8,33 años (IC95% 0.79 - 15.86 años; $p=0,031$) entre ambos sexos. Siendo esto compatible a lo reportado en la literatura, donde se indica que las mujeres tienden a presentar melanoma cutáneo primario en la vida temprana y los hombres a edad avanzada.

La edad al momento de la aparición de la lesión, es decir, la edad reportada por el paciente al momento que inició la lesión cutánea fue de 59,44 años (mujeres 55,46 años, hombres 63,84 años). Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, con una diferencia de 8,38 años (IC95% 0.80 - 15.95 años; $p=0,031$) entre ambos sexos. Sin embargo, esta variable está sujeta a confusión, dado que es la edad en que el paciente reporta la aparición de la lesión, y como se analizó previamente existe un retraso diagnóstico importante por causas multifactoriales y muchas veces el paciente no es consciente de presentar una lesión cutánea o el tiempo de evolución de esta.

Al tomar en cuenta los factores de riesgo, lo más frecuente es que estos no se reporten en la consulta médica. Sin embargo, esto no quiere decir que no los presente el paciente; está relacionado con falta de información clínica al momento

de la valoración inicial, lo cual debería ser un factor a mejorar en la consulta médica dermatológica, con especial énfasis en los factores que aumenten el riesgo de melanoma cutáneo primario. Dentro de los factores de riesgo reportados se citan la presencia de antecedentes de neoplasia maligna, seguido de fototipo cutáneo bajo (I-III), antecedente heredofamiliar de melanoma, exposición a radiación ultravioleta y alto conteo de nevos; varios de los cuales se han asociado con un alto riesgo de desarrollar melanoma cutáneo primario, siendo el más importante la exposición a radiación ultravioleta.

En la mayoría de pacientes no se reporta el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el diagnóstico de melanoma cutáneo primario. Es importante analizar en la consulta médica el tiempo de evolución, ya que se reporta que la detección precoz está relacionada con mejores tasas de curación y supervivencia. Entre los pacientes que se reporta un tiempo de evolución, lo más frecuente es que se ubiquen entre el intervalo de 7 a 12 meses.

La topografía de presentación más frecuente en general fueron los miembros inferiores. En cuanto a la topografía reportada en pacientes femeninas la localización más frecuente correspondió a miembros inferiores, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura, donde indica que en mujeres el 42% de los melanomas se localizan en los miembros inferiores. En cuanto a la topografía reportada en pacientes masculinos la localización más frecuente correspondió a espalda, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura, donde se indica que en hombres el 55% de los melanomas se localizan tronco (29% en espalda). Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución topográfica del melanoma según sexo ($p=0,113$).

Lo más frecuente como metodología diagnóstica fue la biopsia excisional. Lo cual es compatible con las recomendaciones internacionales, que establecen que de ser posible se debe resear la totalidad de la lesión hasta grasa subcutánea, con un margen de 2 mm.

El subtipo histológico más frecuente en general fue el melanoma de extensión superficial en ambos sexos, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura,

donde se indica que aproximadamente el 70% de los melanomas cutáneos primarios corresponden a melanoma de extensión superficial. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del subtipo histológico del melanoma según sexo ($p=0,447$).

El nivel de espesor de Breslow promedio en milímetros fue de 2,91 mm. Dicho espesor de Breslow califica como un melanoma de tamaño intermedio. Sin embargo, este promedio está calculado con aquellos melanomas en los cuales se reporta el espesor de Breslow, excluyendo por lo tanto a los melanomas in situ. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de espesor de Breslow (IC95% -1.06 - 2.49 mm; $p=0,0.717$) entre ambos sexos.

El estadio patológico más frecuente de presentación en general fueron melanomas T1, teniendo en cuenta únicamente la clasificación T y no las clasificaciones N y M. Por lo tanto, no se pueden traslapar las supervivencias reportadas a 5 y 10 años en la literatura con los datos del presente estudio, ya que en estas si se toma en cuenta la totalidad del TNM. Además, en el presente estudio únicamente se incluyen pacientes de 2 años y no se les ha brindado un seguimiento para valorar la supervivencia a largo plazo.

Las pacientes femeninas se presentaron más frecuentemente en estadios patológicos T1, mientras que los pacientes masculinos se presentaron más frecuentemente en estadios patológicos T4. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el estadio T4 únicamente ($p=0,003$) entre ambos sexos, pudiendo afirmar que en el presente estudio los melanomas que se presentan en estadios T4 son más frecuentes en hombres.

El 39,74% de los pacientes cumplían indicación y se les realizó ganglio centinela, reportándose positivo en un 16,13% de estos (6,41% del total). Teniendo en cuenta que la biopsia del ganglio centinela no se recomienda para pacientes con melanoma in situ o para la mayoría de melanomas T1a, y que en los melanomas T1b la tasa de positividad es considerablemente baja; es esperable la baja incidencia de ganglio centinela positivo encontrada en el presente estudio.

En aproximadamente un 17,95% de los pacientes se estableció el diagnóstico de melanoma metastásico, en el 50% de estos se encontraron mutaciones en los genes BRAF/MEK (8,97% del total). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo y presencia de metástasis en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario ($p=0,090$). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo y la presencia de mutaciones en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico ($p=0,559$).

Dentro de los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico, 7 pacientes utilizaron inmunoterapia con Pembrolizumab (2 mutados, 5 no mutados). Siendo dicho medicamento una terapia indicada tanto en melanomas con presencia de mutaciones como aquellos que no las presentan. Un total de 6 pacientes en los cuales se documentaron mutaciones en los genes BRAF/MEK utilizaron terapia dirigida, la cual está indicada en estos casos. Ningún paciente sin presencia de mutaciones recibió terapia dirigida, ya que esta no se encuentra indicada en estos casos. Se utilizó terapia combinada con Dabrafenib y Trametinib en 5 pacientes. Se utilizó terapia con Cobimetinib en 1 paciente.

CONCLUSIONES

- Se concluye que el melanoma cutáneo primario es más frecuente en pacientes femeninas en el presente estudio.
- La edad de aparición promedio del melanoma cutáneo primario en la población estudiada es de 61,49 años, con una edad de presentación menor en las mujeres (57,54 años) que en los hombres (65,86 años), siendo esto estadísticamente significativo.
- En la mayoría de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario estudiados no se investigó la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de melanoma durante la consulta médica. Es necesario para futuros estudios el tamizaje de factores de riesgo en esta población.
- En la mayoría de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario estudiados, no se investigó el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el diagnóstico. En aquellos pacientes en quienes se investigó el tiempo transcurrido lo más común es que este se ubique en el intervalo entre 7 y 12 meses.
- En los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario estudiados, la topografía de presentación más común en general corresponde a miembros inferiores. En mujeres el melanoma es más común en miembros inferiores y en hombres es más común en espalda. No existe una diferencia estadísticamente significativa en la topografía de presentación según sexo.
- En el presente estudio, en la mayoría de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario la biopsia excisional es la metodología diagnóstica utilizada.
- En los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario estudiados, el subtipo histológico más frecuente es el melanoma de extensión superficial en ambos sexos. No existe una diferencia estadísticamente significativa en el subtipo histológico según sexo.
- En la población estudiada el nivel de espesor de Breslow promedio es de 2,92 mm en general, calificándose como melanoma de tamaño intermedio. El nivel de espesor de Breslow promedio en pacientes femeninas es de 2,56

mm y el nivel de espesor de Breslow promedio en pacientes masculinos es de 3,28 mm. No existe una diferencia estadísticamente significativa en el espesor de Breslow según sexo.

- En los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario estudiados, el estadio patológico más frecuente es el T1. En mujeres es más frecuente el estadio patológico T1 y en los hombres es más frecuente el estadio patológico T4. Es más frecuentes el melanoma en estadio T4 en los hombres, siendo esto estadísticamente significativo.
- Fue necesario realizar ganglio centinela en un 39,74% de los pacientes estudiados, resultando positivo en un 16,13% de los pacientes a los que se les realizó el procedimiento.
- Aproximadamente 17,95% de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario estudiados, presentan melanoma metastásico. No existe una diferencia estadísticamente significativa en el diagnóstico de melanoma metastásico según sexo.
- En el presente estudio, un 50% de los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico presentan mutaciones BRAF/MEK, representando un 8,97% del total de pacientes. No existe una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de mutaciones BRAF/MEK en los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico según sexo.
- En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico sin presencia de mutaciones, se utilizó inmunoterapia con Pembrolizumab. En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico en los que se documentaron mutaciones BRAF/MEK, se utilizó terapia sistémica combinada dirigida con Dabrafenib/Trametinib.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am* (2020)., 100(1): 1-12. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
- 2- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, *et al.* Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* (2014)., 28(6): 1005-1011.
- 3- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* (2018).; 0: 1-31. doi: 10.3322/caac.21492.
- 4- Arrangoiz R, Dorantes J, Cordera F, Muñoz-Juarez M, Moreno-Paquentin E, Luque-de León E. Melanoma Review: Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Staging. *Journal of Cancer Treatment and Research* (2016)., 4(1): 1-15. doi: 10.11648/j.jctr.20160401.11.
- 5- Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams D, Robles-Espinoza C. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol* (2019)., 247: 539-551. doi: 10.1002/path.5213.
- 6- Tracey EH, Vij A. Updates in melanoma. *Dermatol Clin* (2019)., 37(1): 73-82. doi: 10.1016/j.det.2018.08.003.
- 7- Michielin O, van Akkooi A.C.J, Ascierto P.A, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2019)., 30: 1884-1901. DOI: 10.1093/annonc/mdq188.
- 8- Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, *et al.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2019)., 80(1): 208-250. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.
- 9- Volpe V, Klufas D, Hedge U, Grant-Kels J. The new paradigm of systemic therapies for metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2017)., 77(2): 356-368. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1126.

- 10-Hartman R, Lin J. Cutaneous Melanoma-A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* (2019)., 33: 25–38. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.005.
- 11-Chopra A, Sharma R, Rao U. Pathology of Melanoma. *Surg Clin North Am* (2020)., 100(1): 43–59. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.004.
- 12-Olsen C, Thompson J, Pandeya N, Whiteman D. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma. *JAMA Dermatol* (2020)., 156(5): 553–560. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0470.
- 13-Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar Jp, *et al.* Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2010)., 24(1): 50–7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03353.x.
- 14-Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green A, Lund E, Veierød M. Indoor tanning and melanoma risk: long-term evidence from a prospective population-based cohort study. *Am J Epidemiol* (2017)., 185(3): 147–156. doi: 10.1093/aje/kww148.
- 15-Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* (2005)., 41(1): 28–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.015>.
- 16-Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* (2004)., 113: 1968–1974. doi: 10.1097/01.PRS.0000122209.10277.2A.
- 17-Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2013)., 22(4): 528–532. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1346.
- 18-Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, *et al.* Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* (2007)., 82(3): 364–380. doi: 10.4065/82.3.364.

- 19-Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, *et al.* Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* (1995)., 2(4): 377–381. doi: 10.1002/ijc.2910620403.
- 20-Spanogle JP, Clarke CA, Aroner S, Sweeter SM. Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* (2010)., 62(5): 757–67. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.039.
- 21-Jones MS, Jones PC, Stern SL, Elashoff D, Hoon D, Thompson J, *et al.* The impact of smoking on sentinel node metastasis of primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* (2017)., 24(8): 2089–2094. doi: 10.1245/s10434-017-5775-9.
- 22-Xavier M, Drummond-Lage AP, Baeta C, Rocha L, Almeida AM, Wainstein A. Delay in cutaneous melanoma diagnosis - Sequence analyses from suspicion to diagnosis in 211 patients. *Medicine* (2016)., 95(31): e4396. doi: 10.1097/MD.0000000000004396.
- 23-Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* (2009)., 27(1): 3-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.001.
- 24-Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* (1970)., 172(5): 902–908. doi: 10.1097/00000658-197011000-00017.
- 25-Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* (1969)., 29(3): 705–727.
- 26-Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* (2018)., 25(8): 2105–2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7.
- 27-Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* (2017)., 108(9): 818-826. doi: 10.1016/j.ad.2017.05.012.

- 28-Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, *et al.* Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* (2017)., 86: 37–45. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.022.
- 29-Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* (2017)., 390 (105): 1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- 30-Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, *et al.* Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* (2015)., 372(1): 30–39. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.