

Guía de práctica para el manejo de melanoma cutáneo primario de la Sociedad Chilena de Dermatología

Raúl Cabrera^{1,2}, Cristóbal Lecaros³, Pablo Uribe⁴, Cristián Navarrete-Dechent⁴, Nelson Lobos^{1,2,5,6}, José Luis Gatica⁷, Alex Castro⁸

¹Departamento de Dermatología, Clínica Alemana de Santiago, Santiago de Chile

²Programa de Postgrado Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile

³Centro de Informática Biomédica, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile

⁴Unidad de Melanoma y Cáncer de Piel, Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

⁵Instituto Nacional del Cáncer, Santiago de Chile

⁶Departamento de Dermatología, Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile

⁷Director célula de Teledermatología Hospital Digital,

Subsecretaría de redes asistenciales, Ministerio de Salud de Chile

⁸Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago, Santiago de Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el, aceptado el

Correspondencia autor:
Raúl Cabrera
Email:
rcabrera237@gmail.com

RESUMEN

Introducción. Desde el año 2011 a la fecha se han realizado grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma cutáneo. Las diferentes sociedades dermatológicas internacionales han actualizado sus recomendaciones y guías de manejo, tomando en consideración los nuevos avances científicos y resultados de ensayos clínicos.

Objetivo. El objetivo de la presente revisión es proponer recomendaciones basadas en la evidencia sobre el rol del dermatólogo en el manejo del melanoma cutáneo en el sistema de salud de Chile.

Diseño. Revisión sistemática de la literatura en cinco bases de datos: Pubmed/Medline, Embase, Web of Science, Lilacs/SciELO y Cochrane Library; desde julio del 2016 a julio del 2021.

Resultados. 1306 registros fueron identificados y 153 cumplieron los criterios de inclusión. Se exponen recomendaciones actualizadas con respecto al diagnóstico y manejo del melanoma cutáneo en Chile. El panel de expertos presenta un diagrama de flujo del proceso de atención de una lesión sospechosa de melanoma, la participación global del equipo médico encargado del cuidado paciente y el rol del dermatólogo.

Conclusión. El rol del dermatólogo es central e indispensable en todas las etapas de atención del melanoma cutáneo.

ABSTRACT

Introduction. Since 2011 great advances have been made in the diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. The different international dermatological societies have updated their recommendations and clinical guidelines taking into account new scientific advances and the results of clinical trials.

Objective. The aim of this review is to propose evidence-based recommendations on the role of the dermatologist in the diagnosis and management of cutaneous melanoma in the Chilean healthcare system.

Design. Systematic review of the literature in five databases: Pubmed/Medline, Embase, Web of Science, Lilacs/SciELO and Cochrane Library; from July 2016 to July 2021.

Results. 1306 records were identified and 153 met the inclusion criteria. Updated recommendations regarding the diagnosis and management of cutaneous melanoma in Chile are presented. The expert panel presents a flowchart of the process of care of a suspected melanoma lesion, the overall involvement of the medical team in charge of patient care, and the role of the dermatologist.

Conclusion. The role of the dermatologist is central and critical in all stages of cutaneous melanoma care.

I. INTRODUCCIÓN

I.a Epidemiología	231
I.a.1 Epidemiología del melanoma en Chile.....	231
I.a.2 Factores demográficos y melanoma.....	231
I.b Prevención del melanoma. Rol del tamizaje.....	232
I.c Etiología y factores de riesgo.....	232

II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	233
II.a Diseño del estudio.....	233
II.b Búsqueda de la literatura y selección.....	233
II.c Criterios de inclusión y exclusión.....	233
II.d Extracción de datos.....	233
II.e Evaluación de pertinencia factibilidad.....	233
III. RESULTADOS.....	233
III.a Definición y tipos de melanoma.....	233
III.b Diagnóstico.....	236
III.b.1 Diagnóstico clínico de una lesión pigmentada sospechosa.....	236
III.b.2 Diagnóstico dermatoscópico.....	237
III.b.3 Microscopía confocal de reflectancia.....	237
III.b.4 Diagnóstico histopatológico.....	239
III.b.4.1 Información de biopsia básica e indispensable en melanoma maligno.....	239
III.b.4.2 Elementos histológicos complementarios del informe de biopsia de melanoma maligno.....	239
III.b.4.3 Información complementaria para el diagnóstico histológico.....	240
III.b.5 Diagnóstico genético.....	240
III.b.6 Estadificación.....	243
III.c Manejo global de melanoma.....	243
III.c.1 Flujograma de atención del melanoma en Chile.....	243
III.c.2 Melanoma delgado y riesgo de invasión.....	247
III.c.2.1 Melanoma delgado y biopsia de ganglio centinela.....	247
III.c.3 Rol de la teledermatología en el manejo del melanoma maligno.....	247
III.c.3.1 Situación de la teledermatología en Chile.....	249
III.d Rol del dermatólogo.....	250
III.d.1 Beneficios de un diagnóstico y tratamiento precoz.....	250
III.d.2 Manejo dermatológico del melanoma maligno.....	251
III.d.3 El rol quirúrgico del dermatólogo.....	252
III.d.3.1 Biopsia de piel.....	252
III.d.3.2 Manejo quirúrgico.....	253
III.d.3.3 Manejo quirúrgico frente a metástasis loco-regionales.....	256
III.d.4 Manejo no quirúrgico del lentigo maligno.....	257
III.d.5 Seguimiento y consejo genético.....	257
III.d.5.1 Recurrencias.....	257
III.d.5.2 Otros melanomas primarios (metacrónicos).....	258
III.d.5.3 Seguimiento clínico e imagenológico (recomendaciones generales).....	258
III.d.5.4 Manejo de complicaciones post- tratamiento, rehabilitación y reinserción.....	260
III.d.5.5 Consejería genética.....	260
III.d.6 Manejo del melanoma avanzado.....	261
III.d.6.1 Inmunoterapia.....	261
III.d.6.2 Terapia blanco dirigida a BRAF y MEK.....	262
IV. Conclusiones.....	262
V. Referencias.....	263

Tabla Abreviaturas

AEDV	Academia Española de Dermatología y Venereología
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APS	Atención Primaria de Salud
CCA	Cancer Council of Australia
CGH	Hibridización Genómica Comparada
CSPG4	Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DECOG-SLT	German Dermatologic Cooperative Oncology Group-Selective Lymphadenectomy Trial
EADO	European Association of Dermato Oncology
EADV	European Academy of Dermatology and Venearology
EBDV-UEMS	European Board of Dermato-venereology of the European Union of Medical Specialists
EDF	European Dermatology Forum
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FISH	Hibridización In Situ por Fluorescencia
GEP	Perfil de Expresión Genómica
HMB	Human Melanoma Black
IDS	International Dermoscopy Society
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MART	Melanoma antigen recognized by T cells
MBAIT	Melanocytic BAP-1 Mutated Atypical Intradermal Tumor
MC1R	Receptor de melanocortina-1
MCR	Microscopía confocal de reflectancia
MINSAL	Ministerio de Salud
MITF	Microphtalmia Transcription factor
MSLT	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
NCCN	National Comprehenisve Cancer Network
PAAF	Punción con aspiración de aguja fina
PAAF	Punción Aspirativa con Aguja Fina
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PRAME	Preferentially Expressed Antigen in Melanoma
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SOCHIDERM	Sociedad Chilena de Dermatología
SOX-10	Sex determinant region Y, Box 10
VDR	Receptor de la vitamina D

I. INTRODUCCIÓN

Desde el año 2011 a la fecha se han realizado grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma cutáneo¹. Con los resultados de diversos ensayos clínicos, las diferentes sociedades dermatológicas internacionales actualizaron sus recomendaciones y guías de manejo, tomando en consideración los nuevos recursos sanitarios disponibles para otorgar un cuidado de excelencia a los pacientes con melanoma²⁻¹⁵.

El objetivo de la presente revisión es proponer recomendaciones –obtenidas desde la medicina basada en la evidencia– sobre del rol del dermatólogo en el manejo del melanoma cutáneo en el sistema de salud de Chile.

I.A EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma cutáneo es un problema relevante de salud pública. De acuerdo a datos del Observatorio Global de Cáncer revisados por Raimondi et al.¹⁶, el número estimado de casos a nivel mundial para el año 2018 fue de 287,723, con una tasa ajustada por edad global de 3.1 por 100,000/año y una tasa de mortalidad de 0.63 por 100,000/año. El melanoma es el cáncer de piel más letal, siendo responsable del 73% de las muertes relacionadas con cáncer de piel¹⁷.

La incidencia de melanoma a nivel global ha aumentado significativamente en los últimos 50 años, incrementando su tasa ajustada por edad en un factor de 6x, desde 8.7 a 25.4 casos por 100,000/año entre los años 1975 y 2016 en Estados Unidos^{18,19}. En los últimos años ha existido un aumento considerable en la incidencia de melanoma en pacientes sobre los 60 años, especialmente en el sexo masculino en Europa, aunque sigue aumentando en todas las bandas etarias y se predice que se mantendrá la misma tendencia en los próximos años^{5,8}. La mayor parte del aumento en la incidencia de melanoma ha ocurrido en lesiones que son categorizadas como delgadas (melanoma in situ y melanoma invasor $\leq 1\text{mm}$)¹⁹. Esto ha generado un debate respecto a cuáles son las posibles causas del aumento en la incidencia del melanoma. Entre las posibles causas están: un envejecimiento global de la población, la mayor exposición a radiación ultravioleta, un aumento de biopsias de piel, un aumento del diagnóstico dado por programas de tamizaje de cáncer de piel, cambios en los criterios histopatológicos, un sub-diagnóstico histórico y un posible sobre-diagnóstico actual^{20,21}. Sin embar-

go, en una reciente y completa revisión de la evidencia sobre las causas del aumento de casos nuevos de melanoma, se muestra que a pesar de ser multifactorial, las principales razones son: la mejoría en la calidad de los registros, el aumento de los programas de tamizaje y un avance en la comprensión global de la enfermedad²¹. Epidemiológicamente esto es apoyado con los datos del programa de vigilancia epidemiológica de Estados Unidos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)¹⁸.

A nivel mundial, la incidencia de melanoma varía entre las diferentes poblaciones, con las tasas más altas observadas en Nueva Zelandia y Australia (50–60 por 100,000 habitantes), tasas intermedias en Europa y Estados Unidos (20–30 por 100,000 habitantes), y las tasas más bajas en Asia (<0.39 por 100,000 habitantes)^{5,16}. En la región de Latinoamérica no hay datos concluyentes, pero se estima una tasa de incidencia entre 1.7–5.4 casos por 100,000 habitantes¹⁷.

I.a.1 Epidemiología del melanoma en Chile

La información nacional es escasa, debido a una falta de continuidad e implementación de los registros poblacionales de cáncer²². Recientemente esta situación ha cambiado gracias al desarrollo del Plan Nacional de Cáncer 2018–2028 del Ministerio de Salud, que en sus últimos datos informan de un aumento en las tasas de mortalidad por melanoma desde 0.8 en 1997 a 1.2 muertes por 100,000 habitantes en 2015²³. Las tasas de incidencia nacionales –al igual que las tasas internacionales–, también aumentaron desde 2.7 casos en el periodo 2003–2007 a 4.3 casos por 100,000 habitantes en 2003–2010, marcando una diferencia positiva de 1.6 casos nuevos por 100,000 habitantes en el período entre 2007 y 2010²⁴. No se disponen de datos de incidencia más recientes.

La sobrevida nacional observada para el melanoma en el periodo 1998–2012 (con seguimiento hasta 2016) fue de un 81.6%, 55% y 43.9% para 1, 5 y 10 años, respectivamente²⁵.

I.a.2 Factores demográficos y melanoma

La incidencia de melanoma varía con la etnicidad. El riesgo a lo largo de la vida de presentar un melanoma cutáneo es de 2.6% para caucásicos, 0.1% para afroamericanos y 0.6% para latinos¹⁷. El diagnóstico de melanoma se realiza en adultos jóvenes y de media-

na edad con un promedio etario de presentación de 57 años¹⁷. Desde los 25 a 40 años, las mujeres tienen más probabilidad de desarrollar un melanoma que los hombres, pero después de los 75 años, los hombres tienen 3 veces más riesgo de presentar un melanoma¹⁷.

I.B PREVENCIÓN DEL MELANOMA. ROL DEL TAMIZAJE

Las estrategias de prevención de melanoma consisten en la protección solar (prevención primaria) y el tamizaje o identificación temprana de melanoma (prevención secundaria)²⁶. Existe evidencia contradictoria acerca de la eficacia de los programas de prevención en la población general para mejorar el diagnóstico temprano de la enfermedad. En Estados Unidos, no se recomienda realizar tamizajes rutinarios a la población general, pero en Australia se ha demostrado que estos programas son costo-efectivos tanto a nivel de prevención primaria como secundaria²⁷.

A nivel poblacional, la prevención primaria ha demostrado evitar un número mayor de casos, disminuir la mortalidad y un ahorro de gastos médicos²⁶. Actualmente, el uso de protector solar diario en regiones con intensa exposición a radiación ultravioleta ambiental debe ser una prioridad como política pública para prevenir el melanoma y cáncer de piel no melanoma²⁶.

Respecto a las estrategias de tamizaje, la mayoría de las guías clínicas recomiendan realizar chequeos a pacientes con factores de riesgo conocidos de melanoma²⁸ (ver sección *I.c Etiología y factores de riesgo*). En un estudio reciente de la Associazione Contro il Melanoma de Italia, la estrategia selectiva demostró ser la más efectiva para diagnosticar melanoma.²⁸ Esta estrategia de tamizaje consiste en invitar a personas a realizar un chequeo dermatológico después de completar un cuestionario de evaluación de riesgo, en aquellos casos que clasifican como riesgo intermedio/alto. En la realidad chilena, el tamizaje se realiza principalmente cuando el paciente por diversas causas asiste al sistema de salud público o privado para un examen dermatológico. El diagnóstico de un melanoma in situ –confirmado por multicortes y ausencia de microinvasión– está asociado a una supervivencia cercana al 100%, sin diferencias con la expectativa global de vida de la población general²⁹⁻³². La prevención del melanoma es un objetivo de salud pública aún vigente y por tanto el diagnóstico oportuno es fundamental.

I.C ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo se dividen en tres categorías: factores fenotípicos, genéticos y ambientales³³. El factor de riesgo fenotípico más común e importante es la presencia de fototipos claros. El factor genético más importante a nivel familiar es la herencia de mutaciones en el gen CDKN4A y a nivel general es la herencia de las variantes del gen MC1R (MC1R, gen receptor de melanocortina-1)^{2,12}. El factor de riesgo ambiental más importante es la radiación ultravioleta, particularmente exposición solar intermitente intensa^{2,5,12}.

Otros factores de riesgo relevantes corresponden a los pacientes con un número elevado de nevos comunes (>50-100), presencia de ≥ 5 nevos atípicos, presencia de nevos melanocíticos congénitos gigantes (i.e., nevo proyectado en la adultez de tamaño ≥ 20 cm), antecedentes personales de cáncer de piel no melanoma, inmunosupresión, exposición a cabinas de rayos UVA, antecedente familiar de melanoma e historia previa de melanoma^{5,33} (**Tabla 1**).

Tabla 1

Factores de riesgo para melanoma

Factores genéticos
<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar o personal de melanoma • Síndromes genéticos (melanoma-subordinado): Li-Fraumeni; Cowden; Xeroderma pigmentoso • Síndrome genéticos (melanoma-dominante): Síndrome Nevo familiar atípico y de melanoma maligno (FAMMM); CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1 • Color de pelo rubio y pelirrojo, variantes MC1R
Factores fenotípicos
<ul style="list-style-type: none"> • Fototipos claros • Número total de nevos elevado y presencia de nevos atípicos • Presencia de nevos congénitos gigantes
Factores ambientales
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición solar (exposición solar intermitente intensa a luz solar de alta intensidad, quemaduras) • Fuentes de UV artificial (camas de bronceado, PUVA) • Inmunosupresión • Radioterapia previa

II. Material y métodos

II.A DISEÑO DEL ESTUDIO

Esta revisión de la literatura se realizó utilizando una estrategia basada en las guías PRISMA³⁴ Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (**Figura 1**), y está inscrita en el Registro OSF (Registration DOI 10.17605/OSF.IO/2749G).

II.B BÚSQUEDA DE LA LITERATURA Y SELECCIÓN

Se realizó la búsqueda de la literatura publicada en relación a manejo de melanoma –en cinco bases de datos electrónicas– Pubmed/Medline, Embase, Web of Science, Lilacs/SciELO y Cochrane Library desde julio del 2016 a julio del 2021. La estrategia de búsqueda utilizó los términos “melanoma maligno”, “tratamiento”, “diagnóstico”, con descriptores de ciencias de la salud, Tópico, Keyword o equivalentes. Además, se utilizaron referencias citadas en los artículos encontrados o similares de acuerdo con los resultados de las bases de datos Pubmed y Web of Science. El Material Suplementario 1 detalla la estrategia de búsqueda. Restringimos la búsqueda inicial a: guías clínicas, revisiones sistemáticas y meta-análisis, en idioma español o inglés.

II.C CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los estudios fueron incluidos si correspondían a guías, revisiones o artículos de investigación original acerca del diagnóstico o tratamiento del melanoma cutáneo primario (etapificación AJCC I-IV). Los estudios acerca de melanoma mucosos, oculares, óticos, y primarios de cualquier otro órgano fueron excluidos.

II.D EXTRACCIÓN DE DATOS

Los títulos y resúmenes de todos los registros fueron evaluados para determinar su elegibilidad por los autores. Los textos completos de los artículos potencialmente elegibles fueron evaluados de manera crítica para ser incluidos en la presente revisión. Los datos extraídos de cada estudio incluyeron datos de citación (Título del estudio, autores, año de publicación); población objetivo del estudio (país, grupo etario); métodos del estudio (guía clínica, revisión sistemática, meta-análisis, actualización de revisiones sistemáticas y/o guías clínicas, o adaptación de guías clínicas); preguntas clínicas o recomendaciones planteadas, con su respectivo nivel de recomendación y evidencia.

II.E EVALUACIÓN DE PERTINENCIA Y FACTIBILIDAD

Las recomendaciones reunidas en esta revisión fueron evaluadas por un conjunto de expertos nacionales en melanoma de la Sociedad Chilena de Dermatología (SOCHIDERM), un dermatopatólogo y un experto en informática médica que asistió en la compilación y trabajo bibliométrico. Los autores revisaron críticamente los artículos seleccionados y determinaron su pertinencia y factibilidad de implementación en la práctica nacional. (**Figura 1**)

III. Resultados

Identificamos 975 artículos mediante la búsqueda en las bases de datos. De los 153 artículos que fueron evaluados críticamente y analizados para elegibilidad, 20 resultaron guías clínicas, 40 revisiones sistemáticas, y 93 artículos de investigación original. Finalizada la búsqueda y evaluación de las guías clínicas de manera detallada (**Tabla 2**), se eligieron aquellas mejor evaluadas según criterios previamente publicados^{35,36}, pero que además fueran coherentes con la práctica local, es decir, que cumplieran los requisitos de pertinencia y factibilidad. Para desarrollar aspectos temáticos que no estuvieran contemplados en las guías clínicas, se utilizaron las revisiones sistemáticas y artículos originales obtenidos mediante la búsqueda bibliográfica.

III.A DEFINICIÓN Y TIPOS DE MELANOMA

El melanoma es un tumor maligno que proviene de melanocitos y compromete primariamente la piel. Se clasifica de acuerdo a su sitio de presentación como cutáneo o no-cutáneo. Existen 4 subtipos clásicos de melanoma cutáneo³³:

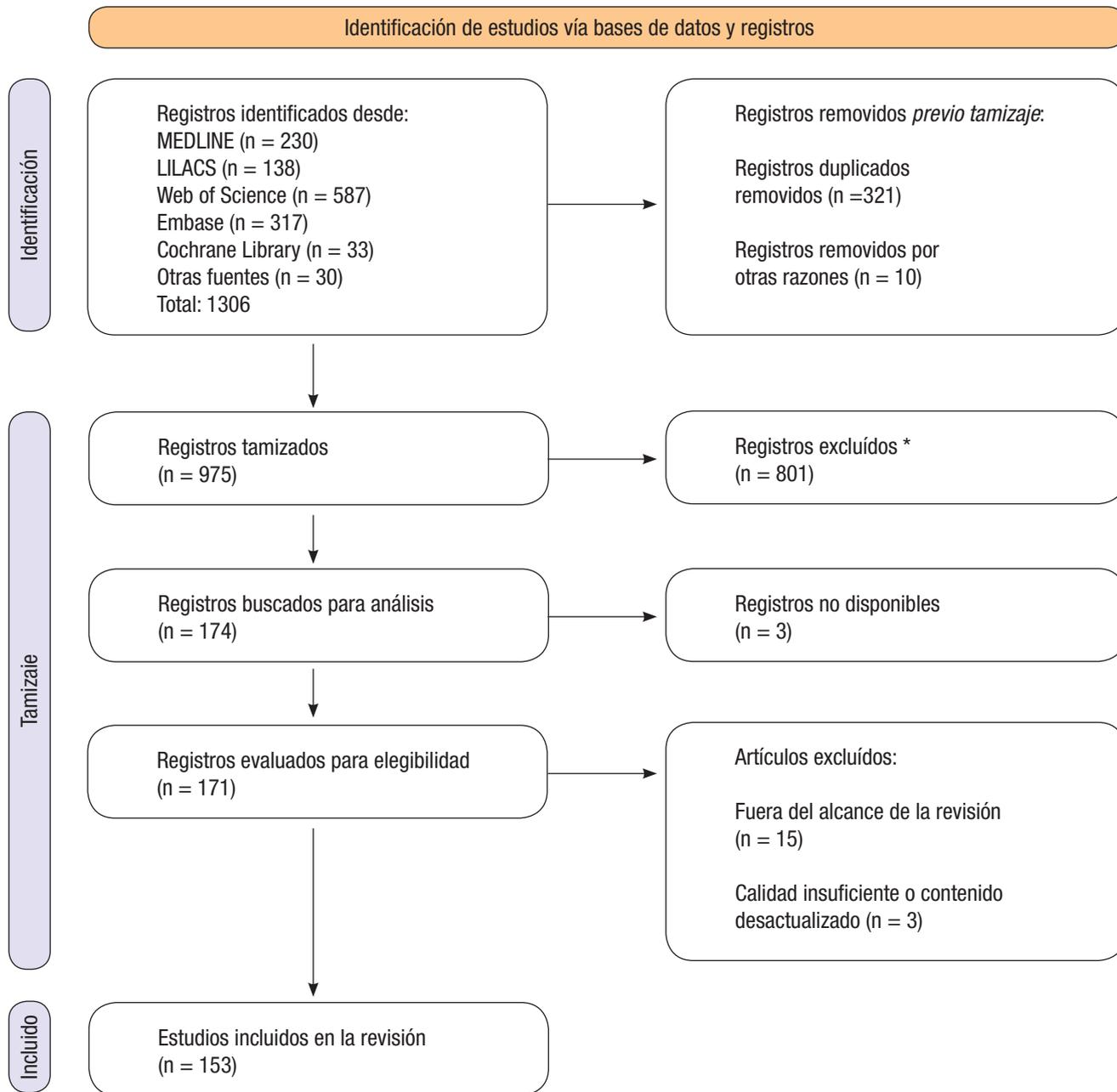
i) Melanoma de extensión superficial. Es el más común (70% de los casos).

ii) Melanoma nodular. Corresponden a lesiones elevadas o polipoideas pigmentadas (15–30%).

iii) Lentigo maligno. Usualmente comienza como un melanoma in situ de zonas crónicamente foto-expuestas y que se presenta usualmente sobre los 70 años (4–10%).

iv) Melanoma acral. Corresponde al tipo más frecuente en afroamericanos y cuya presentación es en palmas, plantas o región subungueal (5–10%). En algunos países este alcanza frecuencias más altas (e.g., Colombia con 14.7%³⁷).

Figura 1
Diagrama PRISMA de los estudios incluidos en la revisión



*De acuerdo a criterios de exclusión

Tabla 2

Guías clínicas de manejo de melanoma cutáneo incluidas en la revisión

Nombre de la guía	Organización Responsable	Fecha de publicación	Referencia
Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	European Society for Medical Oncology (ESMO)	Septiembre 2019	DOI:10.1093/annonc/mdz411
ESMO consensus conference recommendations on the management of loco-regional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee	European Society for Medical Oncology (ESMO)	Agosto 2020	DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.005
Melanoma: Cutaneous. Version 2.2021	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Febrero 2021	https://www.nccn.org/
European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma	European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)	Noviembre 2019	DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.014 DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.015
Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma	American Academy of Dermatology (AAD)	Noviembre 2018	DOI:10.1016/j.jaad.2018.08.055
Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of guidelines for cutaneous melanoma 2019	Japanese Dermatological Association	Octubre 2019	DOI: 10.1111/1346-8138.15151
Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología	Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)	Julio 2020	DOI: 10.1016/j.ad.2020.07.003
SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020)	Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM)	Marzo 2021	DOI: 10.1007/s12094-020-02539-9
Chinese guidelines for diagnosis and treatment of melanoma 2018 (English version)	National Health Commission of the People's Republic of China	Abril 2019	DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.02
Management of cutaneous melanoma: comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology	Italian Society of Dermatology	Abril 2020	DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06383-1
Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma	Brazilian Dermatology Society	Febrero 2016	DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164715 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20154707
Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma.	Melanoma Institute Australia	Abril 2021	https://wiki.cancer.org.au/
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Lentigo Maligna	Melanoma Institute Australia	Octubre 2019	DOI: 10.1159/000502470
Cutaneous melanoma: an updated SIGN Guideline	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Enero 2017	DOI: 10.4997/JRCPE.2017.302
Skin cancer. Quality standards. QS130	National Institute for Health and Care Excellence	Septiembre 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/qs130

En el año 2018 la OMS propuso una nueva clasificación de los tipos de melanoma basada en la epidemiología, morfología clínica, histológica y características genómicas de las lesiones³⁸. Estos aspectos en conjunto permiten diferenciar 9 vías de diferenciación etiológica del melanoma, que corresponden a los diferentes subtipos: melanomas asociados a daño solar acumulativo (melanoma de extensión superficial, lentigo maligno y melanoma desmoplásico); melanomas no asociados a daño solar acumulativo (melanoma Spitzoide, melanoma acral, melanoma de mucosas, melanoma que se origina en un nevo congénito, melanoma que se origina en un nevo azul, melanoma uveal). El melanoma nodular no guarda relación con el daño solar acumulativo y se puede originar a partir de cualquier vía de diferenciación etiológica. Es esperable una adopción progresiva de esta tipología en los próximos años a medida que se consoliden los conocimientos acerca del panorama genómico de las lesiones melanocíticas³⁹.

III.B DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de melanoma puede sospecharse clínicamente, sin embargo, siempre debe confirmarse a través de la biopsia^{8,12}. Está demostrado que el pronóstico de la enfermedad se relaciona con la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, por lo que un diagnóstico temprano es crítico⁴⁰. El riesgo de un paciente de padecer melanoma debe considerar antecedentes como la historia de exposición solar, neoplasias cutáneas previas e inmunosupresión⁴⁰.

El diagnóstico diferencial de melanoma abarca otras lesiones melanocíticas pigmentadas (e.g., nevos congénitos, atípicos y comunes), lesiones pigmentadas no-melanocíticas (e.g., queratosis seborreica, lentigo actínico, hemangioma, dermatofibroma, carcinoma basocelular pigmentado), y otros tumores no pigmentados (e.g., hemangioma, carcinoma basocelular, carcinoma espino-celular)⁵.

III.b.1 Diagnóstico clínico de una lesión pigmentada sospechosa

Frente a una lesión que aparece súbitamente o presenta cambios respecto a su apariencia anterior, es decir, en la que se observa crecimiento, un aumento de la pigmentación, enrojecimiento, ulceración, signos inflamatorios, prurito importante, sangramiento espontáneo, se debe evaluar las características utilizando la regla ABCDEFG⁴¹ (Tabla 3). Se debe considerar que

esta regla es válida para diagnosticar melanomas en pacientes adultos, ya que las lesiones pigmentadas en pacientes pediátricos presentan una dinámica específica asociada al desarrollo y crecimiento fisiológico⁴².

Tabla 3

Regla del “ABCDEFGG” para establecer alta/baja sospecha de un nevo

A	Asimetría: al dividir la lesión en dos mitades estas tienen un aspecto muy diferente
B	Bordes irregulares: el borde no sigue un patrón de circunferencia, sino que tiene una línea irregular (entradas y salientes) en su periferia.
C	Presencia de 3 o más colores: la existencia de una variedad de colores en una misma lesión del lunar (ej.: café, negro, blanco o café, azul, rojo) lo hace sospechoso de malignidad.
D	Diámetro: mayor o igual a 6 mm
E	Evolución: los lunares que han cambiado con el tiempo en su tamaño (crecimiento rápido), color (aparición de nuevos colores), forma (cambios en sus bordes, superficie, elevación, aspecto), cambios en la percepción del lunar por el paciente (picor o sangrado).
F	Firme: consistencia firme a la palpación
G	Growth (crecimiento): aumento de tamaño persistente durante más de 2 semanas

Otros hallazgos al examen dermatológico que aumentan la sospecha de melanoma descritos en la literatura son:

1. Signo del patito feo: Corresponde a la descripción de un nevo que es clínicamente diferente al patrón de los otros en un mismo paciente. Es un indicador con alta precisión de melanoma, que cuando es encontrado por dermatólogos disminuye la necesidad de biopsias innecesarias en un factor de 6.9x⁴³.

2. Signo de la caperucita roja: Es aquella lesión en el cual a pesar de ser clínicamente parecida a otras circundantes se descubre que es sospechosa de ser un posible melanoma al reconocer solo mediante la dermatoscopia características propias compatibles con melanoma^{33,44}.

3. Regla de Garbe: Si un paciente está preocupado por una lesión cutánea aislada, no se debe ignorar sus sospechas y se debe reducir el umbral de indicación de biopsia³³.

4. Heridas que no cicatrizan en tiempo prudente (aproximadamente un mes)³³.

Aunque la precisión diagnóstica de la regla del ABC-DE ha sido verificada en la clínica práctica (demostrando una sensibilidad de 57–89%, una especificidad de 65–81% cuando es utilizada por dermatólogos, y una precisión diagnóstica de 47–76% cuando es empleada por médicos generales⁴¹), aún persiste la duda si esta regla puede ser aplicada de manera correcta por los propios pacientes o si puede mejorarse usando simultáneamente otras herramientas o abordajes. Al igual que cualquier otro instrumento clínico, el ABCDE tiene sus ventajas y limitaciones, y continúa siendo un componente valioso en el enfrentamiento del diagnóstico precoz de melanoma⁴¹. Ante la sospecha de enfrentarse a un paciente con un potencial diagnóstico de melanoma, la conducta adecuada es realizar una interconsulta con dermatología. La manera detallada de cómo continuar el manejo de una lesión sospechosa de melanoma en Chile se desarrolla en la sección “*III.c Manejo global del melanoma*”.

III.b.2 Diagnóstico dermatoscópico

La dermoscopia es un instrumento eficaz en el apoyo del diagnóstico visual de una lesión sospechosa de melanoma, particularmente en profesionales con competencias en su uso, existiendo criterios específicos para el diagnóstico de melanoma con dermatoscopio. Una revisión Cochrane reciente buscó evaluar la exactitud de la dermatoscopia para el diagnóstico del melanoma en comparación con la inspección visual de la piel a simple vista⁴⁵. Los resultados del meta-análisis mostraron que la dermatoscopia es mucho más precisa que solo la inspección visual, con un odds ratio (OR) relativo al diagnóstico de 4.7 (95% CI 3.0–7.5; $P < 0.001$). Además, la diferencia en la sensibilidad favorece a la dermatoscopia con respecto al examen visual exclusivo en un 16% (92% para dermatoscopia + inspección visual versus 76% para inspección visual sola; IC 95% 8%–23%). Lo mismo ocurre con la especificidad la cual favorece a la dermatoscopia en un 20% (95% para dermatoscopia + inspección visual versus 75% para inspección visual sola; IC 95% 7%–33%)⁴⁵.

Los criterios dermatoscópicos específicos de melanoma incluyen: una red de pigmento atípica, puntos o glóbulos irregulares de color marrón-negro, estriaciones periféricas y pigmentación con múltiples colores distribuidos asimétricamente, el velo azul blanquecino y los vasos polimorfos, entre otros (**Tabla 4**).

Existen varios algoritmos propuestos por diferentes grupos para el diagnóstico de melanoma: el algoritmo de 2 pasos⁴⁶; la regla ABCD dermatoscópica⁴⁷; la regla de 7 puntos⁴⁸; la regla de 3 puntos⁴⁹; el algoritmo CASH⁵⁰; el algoritmo Menzies⁵¹; el algoritmo Caos y Pistas⁵². Todos tienen un rendimiento diagnóstico similar, por lo que la decisión de cuál usar depende del entrenamiento y la decisión del dermatólogo⁵³.

De acuerdo a las guías internacionales, la dermatoscopia debería realizarse de manera sistemática, es decir, fotografía corporal total y dermatoscopia secuencial digital, en todos los pacientes de alto riesgo (ver sección “*I.c Etiología y factores de riesgo*”), y no limitar su uso sólo a las lesiones clínicamente sospechosas cuando estas modalidades estén disponibles^{5,8,40}.

A medida que los instrumentos de dermatoscopia se han vuelto más accesibles y pequeños, el uso del dermatoscopio por médicos generales se ha vuelto una indicación y práctica frecuente en Australia⁵⁴. Una revisión sistemática demostró que el uso de dermatoscopio por médicos generales —previamente entrenados en cursos de dermatoscopia impartidos por dermatólogos— aumenta la precisión diagnóstica (una diferencia de lesiones correctamente identificadas del 40%)⁵⁵. Las principales barreras para su implementación son los requerimientos de entrenamiento, el costo del dermatoscopio y el tiempo disponible durante la atención clínica⁵⁵.

III.b.3 Microscopia confocal de reflectancia

La microscopia confocal de reflectancia (MCR) es una técnica de imagen cutánea no invasiva que permite obtener in vivo imágenes en blanco y negro semejantes a las histológicas. La MCR utiliza un láser diodo de 830nm pero de baja intensidad (20-30 mW) lo que permite ser usado con seguridad en cualquier superficie cutánea^{56,57}. La MCR se utiliza de manera rutinaria en los centros de melanoma en Estados Unidos, Europa y Australia y ha comenzado a ser utilizada en algunos centros en Chile. Ha demostrado ser de utilidad para mejorar la especificidad diagnóstica y disminuir la extirpación de lesiones innecesarias⁵⁸. A diferencia de la dermatoscopia, la MCR no se utiliza como herramienta de tamizaje, si no más bien como una evaluación de segundo nivel cuando se ha detectado una lesión sospechosa ya sea debido a sus características clínicas o dermatoscópicas previas.

El diagnóstico de melanoma en MCR se basa en la presencia de células atípicas (al menos 2 veces el tamaño de los queratinocitos, redondeadas o dendríticas) en la unión dermo-epidérmica o en la epidermis (pagetoides)⁵⁸. Se han identificado 2 características claves en el diagnóstico de melanoma por RCM que son: el hallazgo de células atípicas ($>20 \mu\text{m}$) y el desorden arquitectural juncional⁵⁹ (**Tabla 4**). En casos de melanoma invasor se pueden ver células en la dermis o nidos no homogéneos o cerebriformes. En los melanomas del tipo lentigo maligno, se observa la presencia de células atípicas con infiltración folicular (foliculotropismo).

El año 2018 se publicó una revisión sistemática Cochrane que demostró una mayor especificidad para el diagnóstico de melanoma en comparación a la dermatoscopia: la especificidad de la MCR fue 82% (rango de 57%-95%) vs 42% (rango de 28%-84%) para la dermatoscopia, a partir de evidencia basada en series de casos⁶⁰. En una población hipotética de 1000 lesiones, la MCR mostró una reducción de 280 lesiones extirpadas de manera innecesaria al compararla con la dermatoscopia⁴⁵. Otra revisión sistemática reciente mostró una sensibilidad de 92% y una especificidad de 70% para el diagnóstico de melanoma⁶¹.

Sin embargo, un estudio reciente muestra que ambas técnicas deben ser usadas de forma complementaria, ya que sus hallazgos son operador-dependiente (algunos operadores usando solo dermatoscopia obtuvieron mejores resultados que otros usando MCR), como también demuestra que la MCR puede sobre-diagnosticar el lentigo maligno en los casos en que lesiones tales como lentigos simples o queratosis actínicas pigmentadas, presenten abundantes células dendríticas⁶². En este estudio de lentigo maligno, la MCR fue más sensible (80%, vs. 61%) pero menos específica (81% vs. 92%) que la dermatoscopia⁶².

Otros autores encuentran que la MCR puede ser importante en la evaluación de lesiones faciales pigmentadas en las cuales no exista una dermatoscopia clara⁶³. En estos escenarios, la MCR emerge como una herramienta de utilidad. Un estudio mostró una sensibilidad de 95% y una especificidad de 82% para la MCR en el diagnóstico de lesiones pigmentadas faciales⁶⁴.

La opinión de los expertos es que la mayoría de las lesiones faciales planas pigmentadas puede ser manejada exclusivamente con el examen clínico y dermatoscópico, pero la MCR puede ser de ayuda en casos seleccionados⁶³.

Las principales limitaciones de la MCR es su alto costo, su implementación limitada principalmente en centros académicos y la curva de aprendizaje. Esto ha impedido su uso masivo, a diferencia de la dermatoscopia.

Tabla 4

Estructuras específicas de melanoma en dermatoscopia y MCR

Dermatoscopia^{65,66}
Red pigmentaria atípica
Red negativa
Proyecciones irregulares (atypical streaks, pseudopods, radial streaming)
Glóbulos y puntos atípicos
Áreas bronceadas periféricas sin estructura (peripheral tan structureless areas)
Manchas atípicas (atypical blotches)
Múltiples áreas pequeñas hiperpigmentadas de forma irregular
Líneas cutáneas prominentes
Líneas anguladas
Velo azul-blanquecino sobre un área elevada de la lesión
5-6 colores
Líneas blancas brillantes (Chrysalis-like structures)
Estructuras de regresión <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples puntos grises (granularity / peppering) • Despigmentación tipo cicatriz • Velo azul-blanquecino sobre un área deprimida de la lesión
Vasos atípicos <ul style="list-style-type: none"> • Coma • Puntiformes • Lineales irregulares (Serpentina) • Áreas y glóbulos rojo-lechosos • Patrón polimorfo • Sacacorchos
MCR^{58,59}
Células atípicas (mayores a $>20 \mu\text{m}$, redondas o dendríticas en la epidermis suprabasal, en la unión dermo-epidérmica y/o dermis, distribuidas en racimos o solitarias).
Más de 5 células atípicas por mm^2 .
Desorden arquitectural juncional (papilas sin bordes, patrón desorganizado / caótico(de anillos, mallas y/o patrón de terrones distribuidos asimétricamente o de apariencia irregular).
El desorden arquitectural de la zona juncional debe abarcar al menos un 10% del área de la lesión.

III.b.4 Diagnóstico histopatológico

La confirmación del diagnóstico de melanoma se realiza mediante el estudio histopatológico²⁻¹³. La certeza diagnóstica está íntimamente relacionada a la experiencia del patólogo en lesiones pigmentarias, ya que la precisión del diagnóstico depende principalmente del número de lesiones pigmentarias examinadas por el patólogo más que los años de carrera profesional¹⁹. Por eso es recomendable que la biopsia sospechosa de melanoma sea evaluada por un dermatopatólogo o un patólogo experimentado en lesiones pigmentarias⁶⁷.

Las lesiones pigmentarias de alta complejidad y que han sido mal diagnosticadas histopatológicamente dan cuenta del mayor número de casos de juicios relacionados con el trabajo de anatomía patológica en Estados Unidos. Está descrito en la literatura que puede existir variabilidad inter-observador en lesiones pigmentarias complejas sobre su clasificación, terminología, definición de subtipos, el modelo de progresión del tumor, y el diagnóstico tumoral específico⁶⁸. Se estima que a nivel poblacional, un 83% (81%–84.5%) de las biopsias de lesiones melanocíticas informadas por un patólogo son corroboradas y concordantes con la evaluación hecha por un panel de patólogos expertos. Un 8% (6.2%–9.9%) de los casos son sobre-diagnosticados como melanoma por el patólogo inicialmente y un 9.2% (8.8%–9.6%) son sub-diagnosticados de acuerdo a la revisión hecha por expertos⁶⁹. Para alcanzar una mayor objetividad y una mayor estandarización de los hallazgos de anatomía patológica, existen actualmente numerosas recomendaciones para realizar un informe patológico de melanoma de acuerdo a guías clínicas internacionales^{2-5,7-9,11,12,70}.

El informe histopatológico del melanoma debe incluir la siguiente información:

III.b.4.1 Información de biopsia básica e indispensable en melanoma maligno

1. Identificación completa: nombre del paciente, edad, género, localización anatómica, tamaño, tipo de muestras y descripción macroscópica de la muestra.
2. Diagnóstico histológico específico de melanoma: debe incluir el subtipo clínico-patológico (e.g., melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, lentigo maligno, melanoma acral lentiginoso). Si no es posible realizar un diagnóstico específico

de melanoma, se debe especificar un diagnóstico histológico descriptivo y poner una nota adjunta sobre este.

3. Grosor tumoral medido en milímetros. Este grosor (Breslow) debe tener una precisión de hasta 0.1 mm y aproximado al decimal más cercano (e.g., 0.43 mm debe ser 0.4 mm; 0.46 mm debe ser 0.5 mm). No se debe usar micras ni centímetros.
4. Profundidad de infiltración: evaluada en forma histológica (nivel de Clark).
5. Presencia o ausencia de ulceración.
6. Índice mitótico: número de mitosis por milímetro cuadrado.
7. Presencia o ausencia de microsateletosis, definida como cualquier nido discontinuo del tumor o células metastásicas adyacentes al tumor primario y claramente separadas de éste por estroma normal. Se recomienda la evaluación de cortes múltiples para confirmar esta separación. En la octava edición de la AJCC Melanoma Staging System no se establece un umbral mínimo de tamaño o distancia al tumor primario para la definición de microsatelete.
8. Estado de compromiso de los márgenes laterales y profundos.

III.b.4.2 Elementos histológicos complementarios del informe de biopsia de melanoma maligno

Son todos aquellos estudios importantes que permiten enfocar el estudio clínico y de tratamiento de cada paciente:

1. Fase de crecimiento (horizontal y vertical).
2. Invasión angiolinfática o linfovascular
3. Compromiso neural y perineural (neurotropismo)
4. Presencia o ausencia de regresión (caracterizar en porcentaje su magnitud, completa o parcial).
5. Grado de infiltración linfocitaria (linfocitos infiltrantes tumorales).
6. Desmoplasia (pura y/o mixta).
7. Inmunohistoquímica (ver sección III.b.4.3)
8. Detección de mutaciones génicas mediante técnicas específicas (e.g., Hibridización genómica comparativa, FISH, BRAF, KIT) con fines diagnósticos y/o de planificación terapéutica.

III.b.4.3 Información complementaria para el diagnóstico histológico

En melanomas de histología compleja, técnicas inmunohistoquímicas permiten establecer un diagnóstico histológico de mayor certeza. Estas permiten determinar la estirpe celular y diferenciar melanocitos de otras células con morfología similar pero que tienen un linaje embriológico diferente^{5,71-75}. También permiten en algunos casos evaluar en forma más precisa la profundidad de infiltración, el estado de los márgenes, el grado de proliferación o asistir en la categorización de lesiones complejas⁷⁵. Se emplean de rutina en el estudio del ganglio centinela (triple tinción). En la actualidad también se emplean técnicas de biología molecular para determinar el perfil genético de la lesión con la finalidad de establecer con mayor exactitud el diagnóstico de melanoma tanto a nivel primario como metastásico. En otras oportunidades estas técnicas se emplean para seleccionar tratamientos específicos (e.g., terapia blanco o target) en melanomas avanzados^{1,76}.

III.b.4.3.1. Tinciones inmunohistoquímicas específicas de apoyo diagnóstico en biopsias

Cuando el diagnóstico histológico tradicional con hematoxilina y eosina ('H&E') es equívoco se deben considerar tinciones inmunohistoquímicas que permitan la confirmación de la naturaleza melanocítica del tumor, tales como la proteína S100, Melan-A, HMB-45 y SOX-10, entre otros^{5,71-75} (**Tabla 5**).

La proteína S100 es una familia de proteínas involucradas en el crecimiento celular, la progresión del ciclo celular, la motilidad, la homeostasis del calcio y la transcripción y fosforilación de proteínas. Presenta una alta sensibilidad en melanomas primarios y metastásicos, particularmente los subtipos de proteínas S100A1, S100A6, Y S100B⁷⁷. Produce tinción citoplasmática.

Melan-A, también denominada MART-1 (Melanoma antigen recognized by T-cells) es una proteína citoplasmática de la diferenciación de los melanosomas⁷². Su patrón de tinción es similar a S100 (citoplasmático), y se expresa en todos los nevos displásicos, juncionales, intradérmicos compuestos, de Spitz y congénitos. Melan-A no se expresa en las células dendríticas de los linfonodos a diferencia de S100, por lo que resulta un candidato adecuado para detectar melanomas en linfonodos⁷⁷.

HMB-45 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una glicoproteína melanosoma-específica (Human

Melanoma Black, HMB), también llamada gp-100, PMEL17, SILV, ME20 y D12S53E⁷⁸; presenta un patrón de tinción citoplasmático. PMEL17 es una proteína importante en la organización estructural de los melanosomas, por lo que HMB-45 debe ser considerada organelo-específica más que una tinción del linaje de los melanocitos⁷⁸. La expresión de HMB-45 es variable, siendo mayor en melanomas primarios (77%-100%) y menor en metástasis (58% a 83%)⁷². También permite evaluar la maduración de la lesión. A medida que se profundiza una lesión pigmentada, en condiciones fisiológicas se van perdiendo el número, densidad y pigmento de los melanocitos. En un melanoma, en cambio, esta densidad y número se mantienen hacia la profundidad^{71,73}.

SOX-10 (sex determinant region Y, box 10) es un factor de transcripción involucrado en la regulación del desarrollo embrionario y determinación del destino celular, esencial para el desarrollo de la cresta neural y la formación de melanocitos⁷⁸. SOX-10 es una tinción sensible tanto para melanomas primarios y metastásicos, con un patrón de tinción nuclear que no se expresa en las células dendríticas lo que permite distinguirlo en linfonodos. SOX-10 también se expresa en células de Schwann y células mioepiteliales, y ha sido reportado en neoplasia no melanocíticas⁷⁷.

Otros marcadores que podrían ser de utilidad corresponden al Ki67, CSPG4 (Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4), Tyrosinase, PNL2, MITF (Microphthalmia transcription factor), MC1R (Melanocortin 1 receptor), PRAME (Preferentially expressed Antigen in Melanoma), pHH3 y p16^{71,73,77,78}.

III.b.5 Diagnóstico genético

Existen técnicas moleculares que permiten detectar cambios a nivel genético a partir de una biopsia en la que se sospecha un melanoma. Estas se utilizan como apoyo diagnóstico cuando las tinciones inmunohistoquímicas no son concluyentes y corresponden a; la hibridación in situ por fluorescencia (FISH), la hibridación genómica comparada (CGH), y al perfil de expresión genómica (GEP)⁸⁰⁻⁸³.

La técnica de FISH está dirigida a regiones específicas dentro de un cromosoma. Las sondas de oligonucleótidos marcadas con fluorescencia se unen a regiones específicas del ADN y marcan esa región, que puede visualizarse con un microscopio de fluorescencia. Esto permite observar variaciones en el número de copias

Tabla 5

Tinciones de inmunohistoquímica de apoyo diagnóstico

Marcador	Origen	Se dirige a	Sensibilidad y especificidad para melanoma	Expresión en melanoma	Expresión en células o tejidos no melanoma (Confusor)
S100	Anticuerpo monoclonal	Proteína S100, familia de proteínas citoplasmáticas	Alta sensibilidad (97-100%) en células melanocíticas. Baja especificidad (75-87%) para distinguir de otros tipos celulares ⁷²	Componente fusado del melanoma (citoplasmática)	Células de Langerhans, otras células dendríticas, células de Schwann, condrocitos, adipocitos células mioepiteliales, células gliales. Expresión focal en varias neoplasias
Melan-A (MART-1)	Anticuerpo monoclonal	Proteína Melan-A o MART-1 (melanoma antigen recognized by T cells)	Alta sensibilidad (85-97%) para melanoma primario y alta especificidad (95-100%) para melanoma metastásico ⁷⁷	Tinción citoplasmática, (melanosomas)	Angiomiolipoma, Pecomias, schwannoma melanótico.
HMB-45	Anticuerpo monoclonal	Glicoproteína melanosoma específica (Human Melanoma Black, HMB), también llamada gp-100/ Pmel17	Sensibilidad (70-90%) para melanoma. ⁷⁷ Alta especificidad para melanocitos, mayor a S100 (>88%) ⁷²	Tinción conservada en componente dérmico profundo (citoplasmática)	Nevus azul, Nevus Spitz, angiomiolipoma, Pecomias, sarcoma de células claras de tejido blando, algunos neurofibromas y tumores neurales pigmentados
SOX-10	Anticuerpo monoclonal	Factor de transcripción nuclear (Sry-related HMg-Box gene 10, SOX10)	Alta especificidad y sensibilidad para lesiones melanocíticas (97-100%) ⁷⁷	Tinción nuclear, sensible para melanoma primario y metastásico.	Células de Schwann, algunos carcinomas mamaros, MPNST, carcinoma epitelial-mioepitelial salival
PRAME	Antígeno asociado a tumores	Represor dominante de la vía de señalización del receptor del ácido retinoico ⁷⁹	Sensibilidad variable, depende del subtipo de melanoma, y es de 90% si no se consideran los desmoplásicos. Sensibilidad para Melanoma metastásico es de 87%	Tinción nuclear	Cáncer de mama, pulmón (de células no pequeñas), ovario, liposarcoma mixoide, sarcoma sinovial y algunas leucemias

de material genético y por lo tanto aberraciones genéticas⁸³. Existen diferentes exámenes que utilizan esta técnica para estudiar melanoma. Su sensibilidad es de un 43%-100% y su especificidad de 29%-80%⁸².

En la hibridización genómica comparada (CGH), el ADN de las células tumorales y de las células de referencia –que puede corresponder a tejido sano o un tumor metastásico– se aísla y se marca para luego ser hibridizado en cromosomas metafásicos o en micromatrices (microarrays)⁸³. Luego se compara la intensidad de hibridización del ADN en las células tumorales con

las células de referencia. Los aumentos o disminuciones de la relación de intensidad indican la variación relativa del número de copias del ADN en el genoma de las células tumorales⁸³. Su sensibilidad es de 92%-96% y su especificidad de 87%-100%⁸².

La técnica GEP analiza mRNA (en contraste con FISH o CGH que utilizan ADN), y corresponde a una evaluación funcional del genoma mediante la cuantificación simultánea de un conjunto de genes. Esto permite detectar la presencia de un patrón específico que diferencia lesiones melanocíticas benignas de malignas, como

así también utilizar la técnica para predecir eventuales metástasis y riesgo de compromiso de ganglio centinela⁸³. Existen en la actualidad disponibles tres ensayos de esta tecnología de 2, 23, y 31 genes. El ensayo de 2 genes permite evaluar la necesidad de realizar una biopsia a partir de una muestra no invasiva tomada con un parche adhesivo en una lesión melanocítica. El ensayo de 23 genes aporta información complementaria que confirma el diagnóstico de melanoma en lesiones melanocíticas equívocas. El ensayo de 31 genes permite evaluar el riesgo de metástasis, entregando información pronóstica para melanomas en etapa I y II. Las lesiones evaluadas son categorizadas en 2 clases: la clase I tiene una sobrevida a 5 años de 79%-97%, mientras las lesiones de clase II de 31%-34%⁸². Las guías NCCN 2021 no recomiendan realizar estudio GEP de manera rutinaria fuera de estudios o ensayos clínicos^{67,80}.

Actualmente se han desarrollado técnicas moleculares que detectan células tumorales (melanocitos circulantes en sangre periférica) o ADN tumoral circulante en sangre. Múltiples estudios clínicos se encuentran en curso para evaluar su utilidad como biomarcadores que objetiven la presencia de enfermedad residual post-tratamiento, y cuantifiquen el riesgo de recurrencia en pacientes receptores de terapias blanco⁸⁴. Los resultados del ensayo liderado por Syeda et al.⁸⁵, uno de los más grandes realizados hasta la fecha, demuestra que el ADN tumoral circulante es un biomarcador confiable para evaluar la eficacia del tratamiento con inhibidores BRAF/MEK.

Además de estas técnicas de apoyo diagnóstico, dentro de los estudios genéticos específicos se cuenta con la genotipificación de mutaciones presentes en la lesión (**Tabla 6**). Esta secuenciación se realiza mediante ensayos de extensión de nucleótidos, siendo los más comunes iPlex y SNaPshot⁸³. El estudio de mutaciones está indicado en melanomas en etapa III y IV, ya que la presencia de la mutación BRAF aporta información valiosa y sugiere que el paciente es candidato para terapia sistémica dirigida^{1,73,75}. Las mutaciones actualmente estudiadas como biomarcadores corresponden a BRAF V600, NRAS, NF1, c-KIT, CDKN2A, VDR, y MITF^{75,86}.

Las mutaciones BRAF V600 conducen a una hiperactivación de la señalización de MAPK (mitogen-activated protein kinase), una kinasa relevante en el crecimiento, diferenciación, proliferación y apoptosis

Tabla 6

Marcadores genéticos para complementar diagnóstico y manejo de melanoma.⁷⁵

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

celular⁷⁵. Esta mutación se encuentra en 40% a 60% de los casos de melanoma. La mutación más prevalente de BRAF V600 corresponde a V600E (70%-90%) y luego V600K (10-25%). Con respecto al tipo histológico, generalmente se asocia a melanoma extensivo superficial y nodular⁸⁶. BRAF V600 es la única mutación hasta el momento que tiene un blanco terapéutico efectivo en términos de sobrevida global y remisión en largo plazo en ensayos clínicos fase 3⁸⁶.

La primera mutación oncogénica descubierta en melanoma fue NRAS. Ocurre en el 15%-28% de los melanomas, y participa en la cascada de MAPK⁸⁶. Se observa en el tipo histológico nodular y en piel asociada a fotodaño⁷⁵. Los medicamentos terapia blanco que han sido diseñados para la inhibición de esta mutación, (i.e., inhibidores de farnesyl transferasa, lonafarnib y tipifarnib) no demuestran aún eficacia en ensayos clínicos recientes⁷⁵.

NF1 es un gen que codifica una proteína activadora GTP-asa que inhibe la actividad de las proteínas RAS, por lo que regula la cascada MAPK⁸⁶. Esta mutación se encuentra en 15% de los melanomas, especialmente melanomas desmoplásicos.

KIT es un receptor proteína kinasa esencial para la proliferación y maduración de los melanocitos. Cuando se le une un ligando, genera la primera señal en la cascada MAPK y PI3K. La mayoría de las mutaciones KIT permiten que el receptor se active en la ausencia de ligando⁸⁶. Se encuentra presente en 1-2% de los melanoma, principalmente de tipo mucoso y acral⁷⁵. Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos fase 2 para evaluar imatinib y nilotinib como medicamentos de terapia blanco en melanoma⁷⁵.

Tabla 7Clasificación T de tumores primarios por melanoma⁸⁸

T—tumor primario			
T categoría		Grosor	Ulceración
TX	El grosor del tumor primario no se puede determinar	No aplica	No aplica
T0	Sin evidencia de tumor primario (e.g. primario desconocido o melanoma con regresión completa)	No aplica	No aplica
Tis (melanoma in situ)		No aplica	No aplica
T1		≤ 1.0 mm	Desconocido o no especificado
T1a		<0.8 mm	Sin ulceración
T1b		<0.8 mm	Con ulceración
		0.8–1.0 mm	Con o sin ulceración
T2		>1.0–2.0 mm	Desconocido o no especificado
T2a		>1.0–2.0 mm	Sin ulceración
T2b		>1.0–2.0 mm	Con ulceración
T3		>2.0–4.0 mm	Desconocido o no especificado
T3a		>2.0–4.0 mm	Sin ulceración
T3b		>2.0–4.0 mm	Con ulceración
T4		>4.0 mm	Desconocido o no especificado
T4a		>4.0 mm	Sin ulceración
T4b		>4.0 mm	Con ulceración

El receptor de la vitamina D (VDR) se correlaciona de manera negativa con la progresión del melanoma. No se reconoce ninguna mutación que esté asociada al riesgo de cáncer, pero existen diferentes polimorfismos que pueden modificar el pronóstico de melanoma, sin un patrón consistente hasta la fecha⁷⁵.

MITF regula el desarrollo y diferenciación de los melanocitos. Se ha observado que los niveles de expresión de MITF se correlacionan positivamente con la supervivencia de los pacientes con melanoma, y su mutación familiar se asocia a la presencia de melanoma concomitante a carcinoma renal de células claras⁷⁵.

III.b.6 Estadificación

Una estadificación adecuada del melanoma es crucial para la evaluación del paciente, planificar su tratamiento y seguimiento, desarrollar estrategias de vigilancia sanitaria y ejecutar ensayos clínicos^{87,88}. El sistema de estadificación preferido por la comunidad científica es el establecido en la octava edición del sistema de estadificación para melanoma cutáneo de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) que fue publicado en el año 2017⁸⁹. Basados en un análisis de una gran base de datos internacional de pacientes con melanoma, el Panel Experto en Melanoma de la AJCC realizó cam-

bios a la edición anterior para mejorar el pronóstico y la estratificación de riesgo de cada etapa según los hallazgos histopatológicos^{87,88} (**Tabla 7–10**).

III.c MANEJO GLOBAL DE MELANOMA

III.c.1 Flujograma de atención del melanoma en Chile

El panel de expertos de la SOCHIDERM presenta en un diagrama de flujo el proceso de diagnóstico y manejo de una lesión sospechosa de melanoma maligno, la participación global del equipo médico encargado del cuidado paciente y el rol del dermatólogo como principal profesional en el diagnóstico y manejo precoz del paciente con melanoma (**Figura 2**). Se esquematiza un sistema referencial y contra-referencial de acuerdo con el actual sistema sanitario de nuestro país, y se establecen roles de trabajo de acuerdo con las más recientes experiencias clínicas basadas en las prácticas de la medicina basada en la evidencia.

Como se mencionó en la sección *I.b Prevención del melanoma*, el tamizaje en Chile ocurre principalmente cuando un paciente toma contacto con la red asistencial a través de la Atención Primaria de Salud (APS). En esta instancia, los médicos deben utilizar los instrumentos

Tabla 8Clasificación N de tumores primarios por melanoma⁹⁸

N – número de linfonodos		
N categoría	Número de linfonodos regionales comprometidos por el tumor	Presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsátélites
NX	Nodos regionales no evaluados (e.g., biopsia ganglio centinela no realizada, nodos regionales previamente removidos). Excepción: Cuando no hay metástasis regional en un melanoma pT1 cM0, asignar cN0 en vez de pNx	No
N0	Sin metástasis regional detectada	No
N1	Un linfonodo comprometido o presencia de metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite sin linfonodos comprometidos	
N1a	Uno clínicamente oculto (ie, detectado mediante biopsia ganglio centinela)	No
N1b	Uno clínicamente detectable	No
N1c	Sin linfonodos regionales comprometidos (metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite)	Sí
N2	Dos o tres linfonodos o presencia de metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite con un linfonodo comprometido	
N2a	Dos o tres clínicamente ocultos (ie, detectados mediante biopsia ganglio centinela)	No
N2b	Dos o tres, al menos uno fue detectado clínicamente	No
N2c	Uno clínicamente oculto o clínicamente detectado	Sí
N3	Cuatro o más linfonodos o presencia de metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite con dos o más linfonodos comprometidos, o cualquier número de linfonodos apelmazados con o sin presencia de metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite	
N3a	Cuatro o más clínicamente ocultos (ie, detectados mediante biopsia ganglio centinela)	No
N3b	Cuatro o más, al menos uno fue detectado clínicamente, o presencia de cualquier número de linfonodos apelmazados	No
N3c	Dos o más clínicamente ocultos o clínicamente detectados y/o presencia de linfonodos apelmazados	Sí

clínicos mencionados en la sección *III.b.1 Diagnóstico clínico de una lesión pigmentada sospechosa* para establecer una hipótesis diagnóstica.

Frente a la sospecha de un melanoma maligno, los médicos de APS deben realizar una primera interconsulta a dermatología para continuar el manejo en conjunto. En la actualidad, las publicaciones apuntan a que un dermatólogo debe ser el primer especialista en ser consultado ante la sospecha clínica de un melanoma maligno^{2-5,7-9,11,12,70}. La interconsulta a dermatología puede ser realizada en modalidad presencial o por vía remota a través de teledermatología, de acuerdo con la disponibilidad del Servicio de Salud donde se genere la atención. Si la atención se hace a través del sistema de atención abierto, esta se realizará a través de la célula de teledermatología del Hospital Digital. Producto de esta evaluación se determinará a qué nivel de sospecha

corresponde la lesión del paciente: alta sospecha, baja sospecha o no corresponde a melanoma. Esta determinación se realizará de acuerdo con la información clínica entregada por el médico general y el dermatólogo deberá orientar la conducta a seguir.

Las lesiones de baja sospecha continuarán su seguimiento por dermatología de manera ambulatoria, estableciendo una conducta con respecto al perfil clínico del paciente (examen clínico, examen dermatoscópico, etc.). Una lesión de baja sospecha puede tener 3 desenlaces: alta y contra-referencia a APS, continuación del control por dermatología, o necesidad de biopsia.

Frente a lesiones de alta sospecha, se determinará junto al médico de APS la factibilidad oportuna de realizar una biopsia por dermatología. De no existir horas de dermatología presencial en menos de 30 días, pero con posibilidad de tomar la biopsia en APS, el

Tabla 9Clasificación M de tumores primarios por melanoma⁸⁸

M—metastasis			
M categoría		Sitio anatómico	Nivel LDL
M0		Sin evidencia de metástasis distante	No aplica
M1		Evidencia de metástasis distante	
M1a		Metástasis distante a la piel, tejidos blandos incluido músculo y/o linfonodos no-regionales	No registrado o no especificado
M1a(0)			No elevado
M1a(1)			Elevado
M1b		Metástasis distante a los pulmones con o sin enfermedad M1a	No registrado o no especificado
M1b(0)			No elevado
M1b(1)			Elevado
M1c		Metástasis distante a sitios viscerales no-SNC con o sin enfermedad M1a o M1b	No registrado o inespecificado
M1c(0)			No elevado
M1c(1)			Elevado
M1d		Metástasis distante al SNC con o sin enfermedad M1a, M1b o M1c	No registrado o inespecificado
M1d(0)			No elevado
M1d(1)			Elevado

Tabla 10Grupos de etapa pronóstica según patología (pTNM) de la AJCC⁸⁸

T	N	M	Etapa Patológica
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a o N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c o N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c o N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Cualquier N ≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

procedimiento quirúrgico será realizado en la atención primaria (pabellón de cirugía menor). De no existir disponibilidad de atención en dermatología en menos de 30 días, y además sin posibilidad de tomar una biopsia en APS, el procedimiento diagnóstico deberá ser realizado –en pabellón de cirugía menor– por un médico no dermatólogo del hospital de referencia.

Si existe disponibilidad de atención directa por dermatología, la biopsia será efectuada por el dermatólogo, siendo este escenario la situación ideal y lo recomendado por las guías clínicas inglesas^{14,15}. Existe evidencia de que la cirugía hecha por dermatólogos asegura mejores desenlaces quirúrgicos, es decir, las biopsias tienen menos márgenes positivos (8% [9/116 casos] versus 68% [15/22 casos]) en comparación a cuando estas son realizadas por medicina general^{90,91}. Un estudio observacional con datos administrativos en Escocia sugiere que la escisión inicial realizada en atención primaria no implica una peor supervivencia o un aumento de la morbilidad comparada a aquella realizada en el nivel secundario⁹¹. Estos resultados deben confirmarse con futuros ensayos clínicos. El resultado de la biopsia determinará cuatro desenlaces que condicionarán el manejo de la lesión.

La biopsia determina un diagnóstico específico:

1) *La biopsia demuestra que no se trata de melanoma o cáncer de piel.* En este caso el paciente será dado de alta en relación a este episodio de salud.

2) *La biopsia demuestra que se trata de un melanoma in situ.* Dado que esta neoplasia no ha superado la membrana basal, no existe probabilidad inmediata de invasión loco-regional y la expectativa de vida de estos pacientes es semejante a la de población general³². De acuerdo a las guías clínicas, en este estadio no se recomienda realizar mayor estudio ya que procedimientos como la biopsia de ganglio centinela están asociados a un aumento de la morbilidad del paciente y gastos innecesarios^{2-8,12,14,40,67,92}. Su manejo oportuno asegura un excelente pronóstico, por lo que será referido a dermatología para continuar su manejo quirúrgico definitivo y de seguimiento.

3) *La biopsia demuestra que se trata de un melanoma invasor.* La evidencia disponible demuestra que frente a un melanoma invasor el mejor predictor de supervivencia es el índice de Breslow^{8,67}. Diversas sociedades y asociaciones científicas (e.g., ESMO, EDF, EADO, NCCN, AEDV, CCA), indican que los pacientes con melanoma etapificados de acuerdo a la AJCC8 como pT1a (es decir, con un grosor <0.8 mm y sin ulceración) no deben someterse a biopsia de ganglio centinela de manera rutinaria^{3,5,67,92,93}. Existe un porcentaje de lesiones con grosor <0.8 mm que pueden presentar compromiso de ganglio centinela (i.e., metástasis loco-regional), cuya frecuencia es muy baja y fluctúa entre el 1%-3%⁹⁴. Es debido a esto que frente a un melanoma invasor la lesión debe ser extensamente evaluada de acuerdo al grosor y sus características histológicas pronósticas para tomar la decisión de activar o no el comité oncológico.

La biopsia no determina un diagnóstico específico:

4) Se debe verificar mediante estudios complementarios el diagnóstico definitivo biopsico (ver sección *III.b.4.3 Información complementaria para el diagnóstico histológico y III.b.5 Diagnóstico genético*).

De acuerdo con los resultados de la biopsia y la topografía de la lesión se debe tomar, de acuerdo al flujo-grama, el manejo del melanoma invasor. Las características histopatológicas que permiten predecir un pronóstico de compromiso loco-regional son un área activa de estudio (ver sección “*III.c.2 Compromiso de ganglio centinela y melanoma delgado*”).

Si la lesión tiene un índice de Breslow mayor de 0.5mm, se considera que el riesgo de diseminación potencial aumenta, por lo que debe plantearse la necesidad de un manejo integral a través del comité oncológico conformado por un equipo multidisciplinario. Este comité debe estar integrado por todas aquellas especialidades que intervienen directamente en el manejo de melanoma (dermatología, cirugía general –y subespecialidades–, oncología, radioterapia, imagenología y otras especialidades de acuerdo al subtipo clínico de melanoma).

Ante la presencia de un melanoma ≤0,5 mm pero localizado en: cabeza y cuello, mucosas, y zonas de alta complejidad anatómica para el manejo quirúrgico^{95,96}, se hace necesario la participación de un comité oncológico en esta etapa muy inicial de invasión.

Si la lesión tiene un índice de Breslow <0,5 mm y no se ubica en cabeza y/o cuello, será necesario determinar si en las características histopatológicas hay criterios pronósticos de eventual metástasis loco-regional. De acuerdo a la evidencia disponible, estos criterios son: ulceración, presencia de ≥1 mitosis/mm² (especialmente en pacientes jóvenes), invasión linfovascular, Clark IV-V, un margen histológico profundo positivo, presencia de fase de crecimiento vertical en melanoma de crecimiento horizontal y la imposibilidad de determinar el grosor de Breslow con certeza^{3,5,67,92,97-99}.

Cuando la biopsia presente alguna de estas características histopatológicas de mayor riesgo, el caso clínico deberá discutirse en el comité oncológico y establecer una terapia global conjunta de acuerdo a guías clínicas de cada centro. Si el informe de biopsia no presenta criterios pronósticos de riesgo de metástasis loco-regional, la conducta conservadora de mantener el manejo por dermatología es recomendable.

III.c.2 Melanoma delgado y riesgo de invasión

La comunidad científica se encuentra activamente investigando cuáles son los factores predictores que determinan que un melanoma delgado pueda convertirse en invasor. Se define como melanoma delgado aquel menor de 1 mm¹⁰⁰⁻¹⁰². Es claro que cualquier melanoma invasor (incluyendo el microinvasor) tiene la potencialidad de producir una metástasis como muchas otras neoplasias. Sin embargo, en la actualidad estos criterios están en permanente evaluación no existiendo recomendaciones de manejo definitivas. Es necesario en un futuro contar con estudios que definan de mejor forma la zona de riesgo en que realmente se puede producir metástasis con impacto clínico y en la sobrevida de los pacientes. La finalidad de esto es permitir un ahorro de recursos y evitar el sobretratamiento médico en etapas iniciales. Existen varios estudios en la actualidad que definen zonas de riesgo potencial metastásico¹⁰⁰⁻¹⁰².

Entre estos destaca el de Isaksson et al.¹⁰⁰, el cual es el más grande y con mayor número de casos estudiado de melanoma delgado hasta la fecha (31,670 pacientes y 10 años de seguimiento)¹⁰⁰. Los hallazgos de este manuscrito son muy importantes para definir el “umbral de riesgo metastásico”. En este trabajo se encontró que melanomas de <0.6 mm tienen un porcentaje de sobrevida (específico a melanoma) de 98%–99% a 10 años¹⁰⁰. Sobre los 0.6 mm esa sobrevida empieza a disminuir paulatinamente, siendo de 95%–97% para melanomas con un grosor de 0.7 a 0.8 mm, de 93%–96% a los 0.9 mm, y de un 90%–93% cuando alcanzan 1 mm¹⁰⁰. Además del trabajo de Isaksson et al.¹⁰⁰, los datos aportados por otras investigaciones demuestran que la invasión y mortalidad en los melanomas ≤0.6 mm es excepcional^{100,103-105}. En la serie de Richetta et al., ningún caso de ≤0.6 mm de grosor presentó compromiso ganglionar o metástasis¹⁰³. En el trabajo de Vecchiato et al., la tasa de sobrevida a 10 años fue de 99.6% para melanoma < 0.5 mm¹⁰⁵. Dado lo infrecuente de la mortalidad en estas series, no es posible descartar que estos eventos estén relacionados con otras causas de fallecimiento no precisadas y/o con una inadecuada determinación del grosor de la lesión al momento del diagnóstico (e.g., biopsia parcial o zonas no evaluadas). Todo lo anterior apoya un manejo muy selectivo y conservador en melanomas de grosor menor a 0.5mm tal como se muestra en el flujograma de expertos de la SOCHIDERM y en el cual el dermatólogo tiene una participación directa muy importante (**Figura 2**).

III.c.2.1 Melanoma delgado y biopsia de ganglio centinela

El índice de Breslow informado en la biopsia es en la actualidad el indicador pronóstico más importante para determinar el potencial riesgo de metástasis en el ganglio centinela^{5,12}. El procedimiento quirúrgico de biopsia de ganglio centinela no se correlaciona con un aumento en la sobrevida en melanomas con un grosor ≤0.8 mm, como fue demostrado por los resultados del ensayo MSLT-1 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial) liderado por Morton en el 2014¹⁰⁶, y luego confirmado en ensayos clínicos posteriores –MSLT-2 y DeCOG-SLT (German Dermatologic Cooperative Oncology Group-Selective Lymphadenectomy Trial)–¹⁰⁷. Estudios recientes demuestran que la ejecución de la biopsia de ganglio centinela en melanomas delgados significan un aumento de los costos para el sistema de salud y mayor comorbilidad para el paciente^{98,101,103,107-109}.

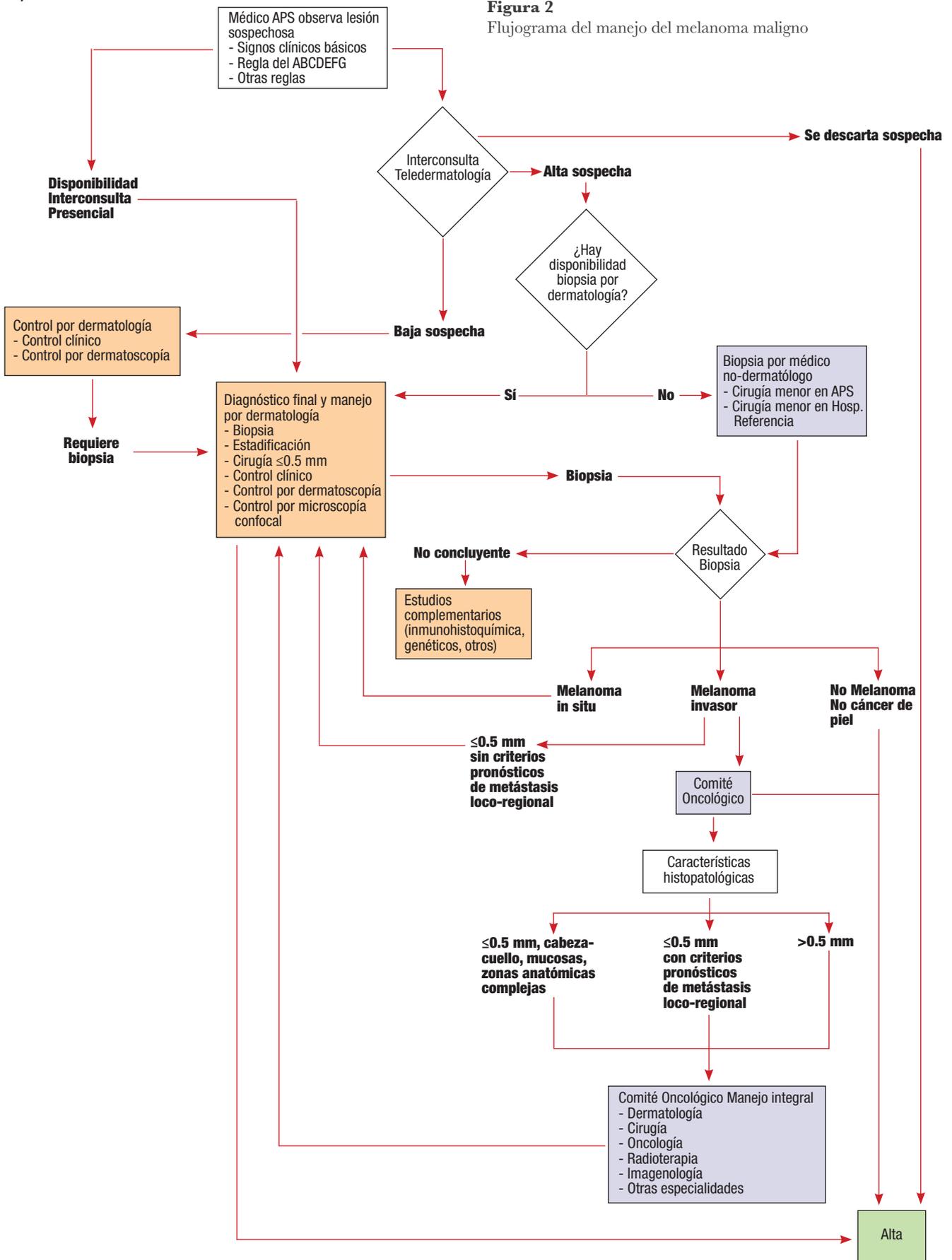
La NCCN en su versión 2.2021 no recomienda la biopsia de ganglio centinela en pacientes T1a (<0.8 mm sin ulceración) a menos de que exista inseguridad en la micro-etapificación (e.g., márgenes positivos profundos). Para pacientes T1 con otras características adversas histopatológicas (e.g., índice mitótico >2 por mm² –particularmente en pacientes jóvenes–, invasión linfovascular, o la combinación de estos factores), la NCCN recomienda discutir una potencial realización de biopsia de ganglio centinela⁶⁷.

III.c.3 Rol de la teledermatología en el manejo del melanoma maligno

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto relevante en el diagnóstico y manejo del melanoma¹¹⁰. Evidencia reciente de Chile demuestra que los casos de melanoma diagnosticados disminuyeron desde abril del 2020 hasta marzo del 2021 en un 31% en comparación a los meses previos a la pandemia¹¹¹. Sin embargo, la pandemia ha actuado también como un agente inductor del avance de la teledermatología¹¹².

De acuerdo a una revisión sistemática, la teledermatología puede aplicarse para entregar atenciones de salud en 4 modelos de práctica: interconsultas, triage de pacientes, atención directa, y seguimiento¹¹³. Se han desarrollado y publicado casos exitosos principalmente para el modelo de interconsultas¹¹³. La precisión de la teledermatología para el diagnóstico de cáncer de piel también ha sido evaluada en una revisión sistemática reciente¹¹⁴. La precisión diagnóstica es levemente ma-

Figura 2
Flujograma del manejo del melanoma maligno



yor en las consultas realizadas de manera presencial en comparación con las realizadas mediante teledermatología. Sin embargo, la teledermatología reporta una disminución en los tiempos de espera y una mayor disposición de la actividad diagnóstica para los pacientes que se ve reflejada en una alta satisfacción de los usuarios (el diagnóstico presencial demuestra un 67%-85% de concordancia con el estándar de referencia, en comparación a la teledermatología que tiene un 51%-85% de concordancia)¹¹⁴.

Una experiencia interesante para la realidad chilena es la del servicio de dermatología en Sevilla, España, en donde se ha consolidado un modelo de atención integrado entre la teledermoscopia en el proceso de diagnóstico y manejo clínico posterior del melanoma⁵³. El modelo consiste en un primer contacto del paciente en la atención primaria, donde es evaluado y se registran las primeras imágenes de dermatoscopia digital, que son almacenadas y posteriormente enviadas al “Centro de Dermatología Digital”, ubicado en un departamento de dermatología. En esta unidad se evalúan las imágenes e información clínica del paciente y de acuerdo al análisis dermatoscópico, se generan tres alternativas de manejo: i) alta con informe hacia atención primaria; ii) solicitud de evaluación presencial en <7 días; iii) derivación a cirugía dermatológica en <7 días. Las evaluaciones hechas en el policlínico de dermatología o en cirugía se registran en el Centro de Dermatología Digital, lo que permite la continuidad de la atención, al contar con una ficha clínica única que interopera entre los diferentes niveles de atención. Durante el año 2019, con este modelo se lograron atender 28,797 pacientes, con una respuesta promedio de 21.3 horas y en un 80.7% se evitó la atención presencial⁵³. La proporción entre lesiones malignas y benignas correspondió a 1:6.6⁵³. Las principales ventajas de este modelo son su alta resolutivez, asociado a un aumento de diagnóstico de lesiones benignas, y un aumento del diagnóstico precoz de melanomas en estadios tempranos¹¹⁵. Las limitaciones para reproducir este modelo son las barreras en la implementación de programas de salud digital y el aseguramiento de una adecuada calidad de las imágenes⁵³. De acuerdo a Moreno-Ramírez, la estrategia ideal consiste en una sinergia entre la atención primaria y programas de acceso a análisis dermatoscópico realizados por especialistas, debido a su alto valor predictivo positivo y escalabilidad^{53,115}.

Respecto a la modalidad de teledermatología para el seguimiento de pacientes con melanoma, una revisión

sistemática enfocada en una población rural no encontró trabajos que evalúen los beneficios de esta modalidad¹¹⁶. Es muy probable que el rol de la teledermatología sea crucial en el seguimiento de los pacientes, especialmente aquellos con mayor dificultad de acceso. Sin embargo, no existen trabajos publicados que confirmen este hecho.

III.c.3.1 Situación de la teledermatología en Chile

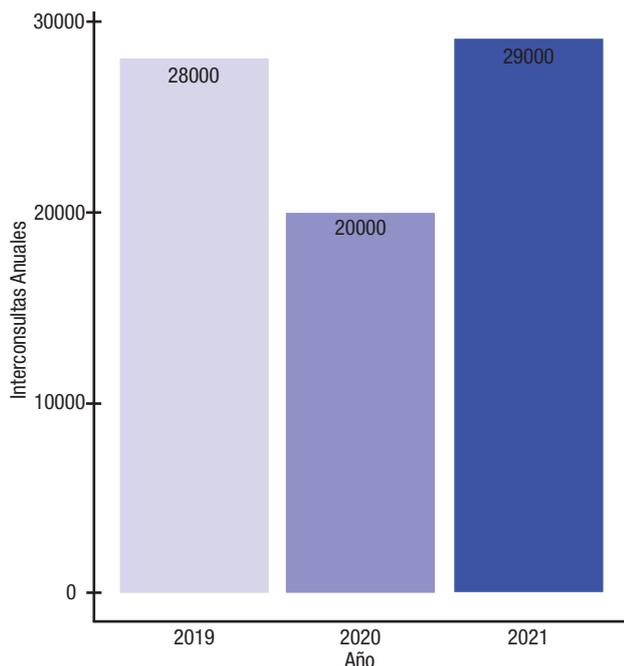
La demanda de consultas dermatológicas en el sistema público de salud chileno es mayor que la oferta de horas de especialistas disponible¹¹⁷. Esta brecha se traduce en largas listas de espera¹¹⁸. Debido a lo anterior, el MINSAL, comenzó la implementación progresiva de un sistema único de teledermatología asincrónica en diciembre del 2018.

En la actualidad, la totalidad de los 29 servicios de salud del país, tienen implementado el programa de teledermatología del Hospital Digital, dependiente de la subsecretaría de redes asistenciales¹¹⁹. Cuentan con 40 tele-dermatólogos, para responder la totalidad de las interconsultas electrónicas enviadas por cada servicio de salud. Desde su implementación hasta noviembre del 2021, han recibido 78,000 interconsultas electrónicas. De estas, el 60% pudo seguir su manejo definitivo en la APS y el 40% requirió un manejo presencial en el nivel secundario, con un tiempo de respuesta promedio de 82 horas (3.4 días). Durante el primer año de implementación (2019) se recibieron más de 28,000 interconsultas. Durante el 2020 –por efectos de la pandemia– un poco más de 20,000 interconsultas, pero hasta noviembre del 2021 se han recibido más de 29,000 interconsultas y se espera que este número aumente cada año (**Figura 3**).

La teledermatología asincrónica es una herramienta de calidad. Como ha sido demostrado en España, muchas de las interconsultas enviadas desde APS a dermatología van con diagnósticos de sospecha de melanoma y resultan ser lesiones benignas como queratosis seborreicas, lentigos solares, nevos sin atipias, entre otras⁵³. Dado que en APS importa tener una alta sensibilidad frente a una sospecha diagnóstica, es relevante que la teledermatología pueda resolver estos casos en forma oportuna para no aumentar las listas de espera. El manejo del paciente debe ser guiado de forma precoz por dermatología para asegurar el buen manejo clínico, según lo establecido en el flujograma de manejo global (**Figura 2**).

Figura 3

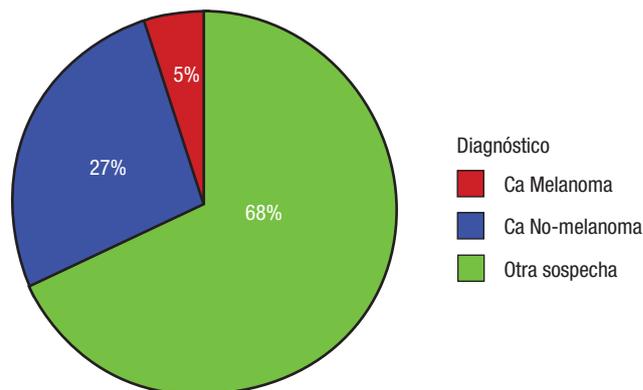
Interconsultas electrónicas por cada año de implementación de la célula de teledermatología, del Hospital Digital



La evaluación de lesiones pigmentadas por especialistas mediante la modalidad de teledermatología asincrónica ha aumentado la cobertura nacional de horas-dermatólogos, cubriendo actualmente más de 1,000 establecimientos de la red pública de salud. Hasta la fecha los teledermatólogos han realizado 8,498 diagnósticos de cáncer de piel no melanoma –incluida las queratosis actínicas–, lo que equivale al 10.8% de todos los diagnósticos realizados a nivel nacional en el sistema público¹²⁰. Los casos de cáncer de piel no melanoma corresponden al 27% de los diagnósticos que requieren atención presencial en el nivel secundario. Con respecto a los diagnósticos de sospecha de cáncer de piel melanoma, mediante la modalidad de teledermatología se han realizado 1,400 hasta la fecha, lo que equivale a 1.79% de todos los diagnósticos nacionales y al 4.5% de los diagnósticos que requieren atención presencial en el nivel secundario¹²⁰ (**Figura 4**). En Chile, la teledermatología también está siendo utilizada en el sistema privado. Sin embargo, se desconocen las cifras actuales de cobertura con datos epidemiológicos publicados.

Figura 4

Distribución porcentual de los diagnósticos de sospecha de cáncer de piel melanoma y no melanoma, dentro de los pacientes que requieren atención presencial en nivel secundario



III.D ROL DEL DERMATÓLOGO

III.d.1 Beneficios de un diagnóstico y tratamiento precoz

Actualmente en Estados Unidos el 90% de los melanomas diagnosticados son menores de 1 mm de grosor¹⁹. El manejo de los melanomas en estos estadios tempranos (i.e., etapas T1a y T1b de acuerdo a la 8a versión de la clasificación AJCC), tiene un pronóstico de supervivencia a los 5 años del 99% si se siguen las recomendaciones de diagnóstico y manejo de las guías clínicas⁸⁸. El aumento en la incidencia de melanomas delgados determina la necesidad de un manejo adecuado a nivel poblacional. La realización de biopsias innecesarias o la falta de adherencia a las recomendaciones basadas en la evidencia pueden tener consecuencias económicas importantes para el sistema de salud¹²¹⁻¹²⁵.

En un estudio realizado en Italia, Buja et al. realizaron una estimación de los costos directos asociados al melanoma de acuerdo a etapa de la enfermedad y el tratamiento correspondiente según las recomendaciones de las guías clínicas¹²¹. El costo promedio por paciente para todo el flujo de manejo (incluyendo un año de seguimiento) tuvo un rango desde €149 para la etapa 0 y de hasta €66,950 para la etapa IV¹²¹. En el costo desagregado, el precio del tratamiento quirúrgico se mantuvo estable en €1,750 desde la etapa IA hasta la etapa IIC. A partir de la etapa III, el costo quirúr-

gico se elevó a €7,104. Todo lo anterior demuestra la importancia del manejo precoz de melanoma especialmente por dermatología para mantener una atención costo-efectiva¹²¹. En Estados Unidos, Jang et al. analizaron las tasas de recurrencia y la carga económica de pacientes con melanomas en etapas tempranas¹²³. Observaron tasas de recurrencia que fluctuaron entre 29%–46%, con un costo promedio a un año de \$29,224–\$31,870 dólares. Dado que los costos aumentan de manera considerable con la recurrencia, los autores concluyeron que es importante el manejo por dermatología con el fin de realizar la interconsulta en los casos que corresponda a oncología para determinar el beneficio de adyuvancia y así disminuir recurrencias y controlar costos¹²³.

Un meta-análisis reciente analizó el número necesario de biopsias realizadas en diferentes escenarios (i.e., atención primaria, atención por dermatología, o atención por sub-especialistas en lesiones pigmentadas) para tratar un melanoma¹²⁶. De un total de 398,549 biopsias, el número total de biopsias para tratar un melanoma en todos los escenarios fue 9.71 (95% CI, 7.72-12.29), 22.62 (95% CI, 12.95-40.10) para la atención primaria, 9.60 (95% CI, 6.97-13.41) para dermatología general y 5.85 (95% CI, 4.24-8.27) para dermatólogos sub-especialistas en lesiones pigmentadas¹²⁶. La conclusión del meta-análisis es que el manejo por dermatólogos y sub-especialistas dermatólogos mejora los desenlaces de los pacientes con melanoma¹²⁶. Goulding et al. compararon los resultados de cirugías indicadas y realizadas por medicina general, dermatología, cirugía plástica, y otras especialidades quirúrgicas para tratar lesiones de cáncer de piel⁹⁰. Los resultados de su estudio corroboran que los dermatólogos presentaron mayor precisión diagnóstica al realizar procedimientos quirúrgicos en comparación con las otras especialidades⁹⁰. Como se comentó previamente (sección “III.c.1 *Flujograma de atención del melanoma en Chile*”), los médicos generales presentan biopsias con márgenes positivos más frecuentemente que los dermatólogos, lo que ha sido corroborado en estudios posteriores¹²⁷.

La evidencia demuestra que los melanomas de formas infrecuentes (i.e., desmoplásico, amelanóticos) corresponden al 2% de las formas de melanoma, pero son los causales del 50% de los litigios contra médicos en el

manejo del melanoma en EEUU^{128,129}. El diagnóstico específico de estas formas infrecuentes de melanoma debe ser de amplio conocimiento por parte del dermatólogo^{128,129}.

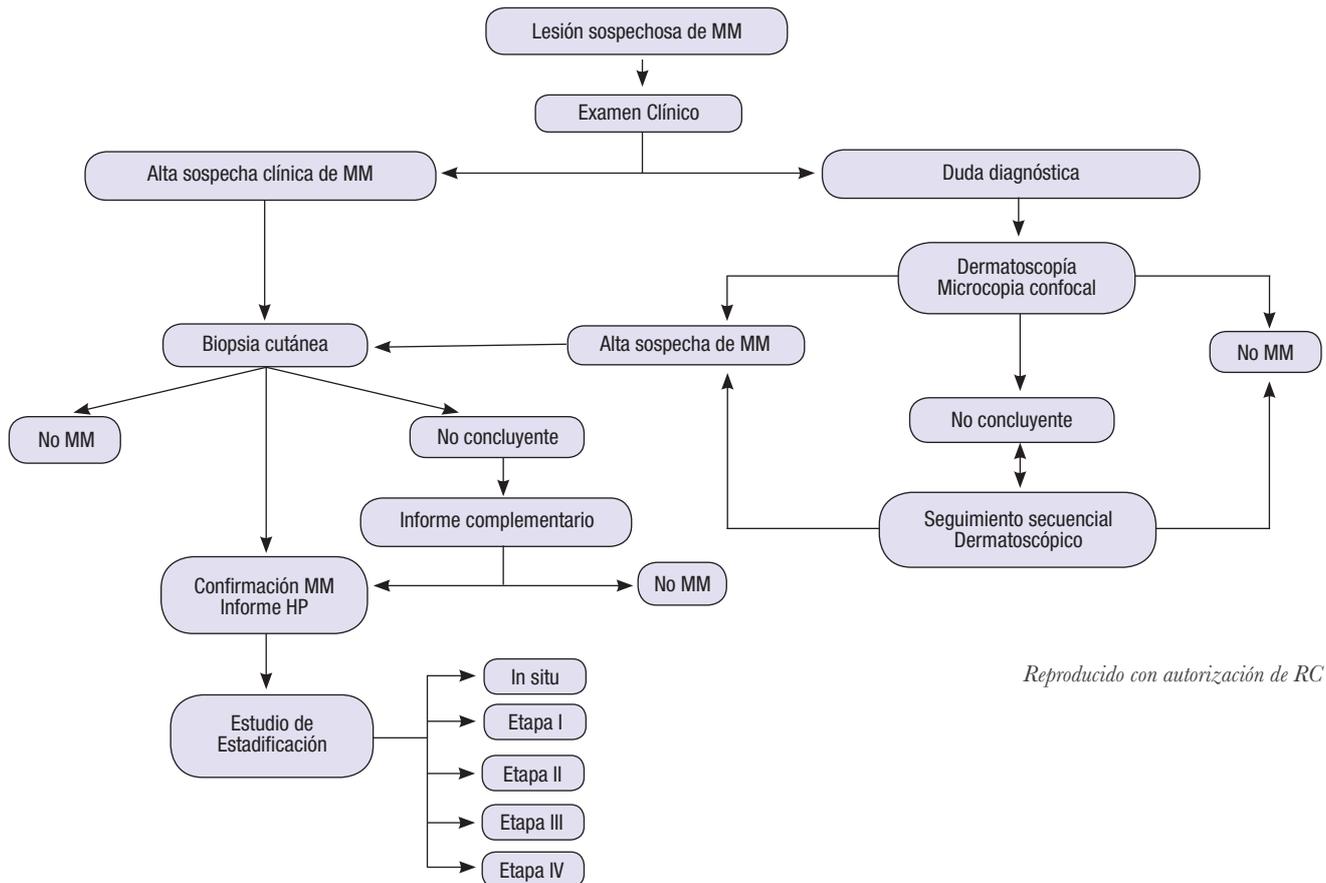
Diversas organizaciones científicas (EADO, EADV, EDF, IDS, EBDV–UEMS y EORTC) publicaron una declaración donde indican que la dermatología juega un rol crucial en todos los aspectos del manejo del melanoma, incluyendo la implementación de programas de prevención primaria y secundaria, la formación de flujogramas estandarizados de manejo, el establecimiento de centros especializados en tratamiento de cáncer de piel, la coordinación eficiente de equipos multidisciplinarios y la gestión de planes de seguimiento específicos para los pacientes¹³⁰.

III.d.2 Manejo dermatológico del melanoma maligno

Como se explicó en la sección “III.c.1 *Flujograma de atención del melanoma en Chile*”, los melanomas in situ o con un grosor de 0.5 mm sin características histopatológicas pronósticas de metástasis loco-regional no requieren cirugía de ganglio centinela ni adyuvancia, y sus mejores resultados quirúrgicos se asocian a tratamiento por dermatólogos^{90,126}. El manejo de estas lesiones implica realizar una exéresis curativa, y su posterior seguimiento. La **figura 5** esquematiza el manejo global del paciente con melanoma. En general ante una alta sospecha clínica de melanoma (brazo izquierdo del algoritmo), se debe realizar de inmediato una biopsia cutánea. Una vez confirmado el melanoma por biopsia, se debe continuar con el estudio de diseminación de melanoma (estadificación) mediante exámenes clínicos e imagenológicos, según corresponda.

Ante un examen clínico que genere duda diagnóstica (brazo derecho de algoritmo), se debe complementar la evaluación inicial con técnicas diagnósticas dermatológicas y proceder al estricto seguimiento secuencial del paciente. Si se mantiene o aumenta el grado de sospecha con las técnicas adicionales de diagnóstico, o si hay cambios morfológicos detectados en el seguimiento, se debe realizar una biopsia. Si esta es positiva, se debe realizar la estadificación del paciente (ver sección III.b.6 *Estadificación*).

Figura 5
Enfrentamiento dermatológico frente a una lesión melanocítica sospechosa



Reproducido con autorización de RC

III.d.3 El rol quirúrgico del dermatólogo

III.d.3.1 Biopsia de piel

Frente a una lesión melanocítica sospechosa de melanoma, el dermatólogo debe realizar el procedimiento quirúrgico de biopsia para establecer el diagnóstico definitivo^{12,131-134} (Tabla 11).

Tabla 11

Recomendaciones para la biopsia diagnóstica¹²

La técnica de biopsia preferida es una biopsia escisional completa con márgenes de 1-3 mm que abarque toda la lesión y sea de profundidad suficiente para prevenir márgenes profundos positivos.

La biopsia incompleta (incisional) es aceptable en condiciones clínicas excepcionales como lesiones faciales, acrales, de amplio tamaño, o incerteza diagnóstica.

Una biopsia escisional complementaria se debe realizar luego de una biopsia parcial primaria inadecuada para determinar el diagnóstico, grosor o etapificación. No es necesaria si la biopsia incisional cumple criterios de realización de biopsia de ganglio centinela.

III.d.3.1.1. Biopsia escisional completa

La biopsia debe ser de preferencia escisional (incluyendo toda la lesión), con un margen de 1-3 mm de piel normal e incluir tejido celular subcutáneo¹³³. Esta biopsia permite establecer con seguridad el diagnóstico final histológico de la lesión. La orientación de la incisión de la biopsia deberá considerar la planificación de una extirpación definitiva en un segundo tiempo (ampliación de márgenes). Cuando se realiza la biopsia en las extremidades esta debe estar orientada en forma longitudinal. Las lesiones sospechosas en la uña deben ser realizadas por un médico especialista en la zona debido a la complejidad anatómica del aparato ungueal y de la orientación e interpretación de la biopsia^{12,135}. Lesiones subungueales de la placa ungueal deben ser removidas en forma suficiente para que sean representativas de la profundidad de la lesión. La matriz ungueal debería estar comprendida en la biopsia, ya que la mayoría de los melanomas nacen de esta zona. Se recomienda la realización de fotografías clínicas y

dermatoscópicas previo a la biopsia para ayudar en la correlación clínico-patológica de la lesión y para prevenir cirugías en zonas equívocas cuando se necesite tratamientos futuros¹².

III.d.3.1.2. Biopsia incisional (parcial) o incompleta

Esta biopsia considera la remoción de solo parte de la lesión primaria, por lo cual se le denomina también como parcial o incompleta. Este tipo de biopsia puede significar un mal diagnóstico histopatológico de la lesión y afectar negativamente el plan de tratamiento del melanoma.

En lesiones de gran tamaño en que la escisión resulte mutilante o que se ubiquen en regiones anatómicas complejas como la cara o superficies acrales, pueden hacer no recomendable una biopsia escisional en forma inicial^{12,67}. En este tipo de lesiones complejas, una biopsia parcial tipo sacabocado (punch), o afeitado profundo (shaving, que incluya dermis), o una combinación de ellas, pueden realizarse en los sectores que presenten mayor alteración clínica o dermatoscópica. Sin embargo, esto no garantiza que estas zonas representen las zonas de mayor profundidad de un melanoma^{12,136}. No se ha demostrado que estas biopsias parciales puedan transferir células de melanoma a los vasos o al torrente sanguíneo, afectando el pronóstico de tratamiento de un melanoma.

Las biopsias por técnica de afeitado profundo (también llamada saucerization, o deep scoop shave) deben ser profundas (comprendiendo al menos la dermis profunda) ya que biopsias por afeitado superficiales pueden subestimar el grosor de Breslow y no están indicadas en lesiones pigmentadas en las que se sospecha melanoma^{12,137-139}. En algunos casos el afeitado profundo puede resultar en la escisión completa de la lesión. Ante la sospecha de melanoma in situ o de lentigo maligno melanoma, puede ser útil una biopsia por afeitado que tome una superficie de tejido amplio para comprobar la existencia de extensión lentiginosa, ya que esto no es posible de conseguir con biopsias por punch que solo toman un área muy pequeña¹⁴⁰.

Cuando una biopsia parcial cumple los criterios para realizar una biopsia de ganglio centinela no hay necesidad de remover la lesión residual primaria antes de la cirugía definitiva. Sin embargo, si una biopsia parcial es inadecuada para hacer un buen diagnóstico histológico, entonces un margen adicional debería ser realiza-

do inmediatamente para cumplir este objetivo^{12,141} o la toma de nuevas biopsias que permitan asegurar una estadificación adecuada previo al tratamiento definitivo. Finalmente, en ciertos tipos de melanomas primarios con tendencia a la extensión subclínica y/o crecimiento lentiginoso, independiente del estado del ganglio centinela, se recomienda que sean manejados con control preciso de márgenes, debido al riesgo de recurrencia. Hay evidencia que muestra que los melanomas de gran tamaño o mal definidos, LM o melanomas acrales con componente invasor mínimo (T1a) pueden requerir márgenes ≥ 0.5 cm, por lo que debe considerarse un análisis histológico completo de los márgenes con la técnica disponible en el centro (cirugía de Mohs con inmunohistoquímica, extirpación por etapas, técnica de Spaghetti, técnica del cuadrado, entre otras).

III.d.3.1.3. Estudio histológico de la biopsia

El fin de una adecuada biopsia quirúrgica es establecer un diagnóstico histológico lo más fidedigno y representativo de una lesión primaria. La estadificación y el tratamiento del melanoma son totalmente dependientes de un buen informe histológico. Ver sección *III.b.4 Diagnóstico histopatológico*.

III.d.3.2 Manejo quirúrgico

Los objetivos del manejo quirúrgico definitivo son lograr la cura y controlar de manera duradera la diseminación local de la enfermedad^{12,133,142}. La escisión definitiva permite asegurar una remoción completa de la lesión y confirmar márgenes histológicos negativos. Además, la escisión definitiva reduce el riesgo de recurrencia local¹², es decir, la aparición de células neoplásicas in situ y/o el crecimiento radial en la zona de la cicatriz de la biopsia, y también disminuye el riesgo de metástasis (satelitosis y/o presencia de compromiso intralinfático en la dermis profunda o hipodermis) en la región afectada^{12,143}. Las recomendaciones para el manejo quirúrgico y su nivel de evidencia se encuentran en las **tablas 12-13** y han sido basadas en las guías clínicas de la Asociación Americana de Dermatología¹².

III.d.3.2.1. Márgenes quirúrgicos

Las recomendaciones de los márgenes quirúrgicos basados en las guías clínicas se encuentran en la **tabla 14**. Los márgenes deben basarse en el sitio del tumor primario al momento de realizar la cirugía. La evidencia actual demuestra que: i) los márgenes adecuados

Tabla 12Recomendaciones de manejo quirúrgico en el melanoma cutáneo¹²

- La escisión quirúrgica con márgenes histológicamente negativos es el primer objetivo de tratamiento para el melanoma primario de cualquier grosor, y también para el melanoma in situ. Los márgenes quirúrgicos deben basarse en el grosor tumoral.
- Los márgenes quirúrgicos para melanomas invasores deben ser ≥ 1 cm y ≤ 2 cm medidos de manera clínica alrededor del tumor primario, aunque se pueden realizar márgenes más pequeños para preservar funcionalidad. Se recomienda que la profundidad de la escisión sea hasta la fascia sin incluirla.
- En el melanoma *in situ*, se recomienda una escisión con un margen de 0.5 cm y en el caso de lentigo maligno melanoma pueden requerirse márgenes >0.5 cm para alcanzar márgenes histológicos negativos debido a una potencial extensión subclínica.
- La biopsia de ganglio centinela se debe realizar antes de la escisión amplia (definitiva) del tumor primario, cuando esta biopsia se encuentre indicada, idealmente en el mismo tiempo quirúrgico.
- La cirugía micrográfica de Mohs o la escisión por etapas con secciones permanentes embebidas en parafina puede ser utilizada para melanoma in situ y el lentigo maligno ubicados en la cara, orejas, cuero cabelludo, para una escisión conservadora de tejido y una evaluación histológica exhaustiva de los márgenes periféricos.
- Para melanoma *in situ* –subtipo lentigo maligno–, se recomienda el análisis de la porción central de la muestra removida por cirugía de Mohs para identificar adecuadamente la potencial invasión del melanoma. Si se identifica la condición de melanoma invasor durante una cirugía de Mohs, el tejido debe ser enviado a patología para revisión completa.
- Márgenes menores de 1 cm (tanto por escisión amplia o Mohs) en melanomas invasores en áreas anatómicamente complejas (e.g., cabeza y cuello, sitios acrales) no se recomiendan hasta que resultados de estudios futuros estén disponibles.

y definidos por las actuales guías clínicas disminuyen el riesgo de recurrencia local; ii) un margen >1 cm no mejora la sobrevida o el riesgo de recurrencia local para melanomas con un Breslow ≤ 2 mm; iii) márgenes >2 cm no mejoran la sobrevida general. En consideración a lo anterior, las diversas guías clínicas^{2,9,12,15,92,131,144} sugieren un margen quirúrgico de 1 cm para tumores T1 y aceptable para tumores T2, considerando la localización anatómica del tumor y las secuelas cosméticas y funcionales. Un margen de 2 cm se recomienda para tumores T3 y T4. Respecto a la profundidad de la escisión, las guías clínicas recomiendan que la cirugía debe llegar hasta la fascia muscular, sin incluirla^{12,67}.

La recomendación de márgenes quirúrgicos para melanomas in situ es de 0.5 cm, de acuerdo a las guías clínicas^{9,12,92,145}, salvo en las excepciones detalladas en la sección III.d.3.1.1. Cuando se realice una ampliación de márgenes, la profundidad de la escisión debe ser hasta la fascia^{12,146}.

III.d.3.2.2. Manejo quirúrgico melanoma aparato ungueal *d e l*

Con relación al manejo quirúrgico definitivo del melanoma subungueal, se recomienda que esta cirugía sea realizada por especialistas en aparato ungueal^{12,147,148}. No existe una recomendación actual de consenso para el manejo del melanoma in situ en el aparato ungueal. La mayoría de los trabajos recomendaba realizar una amputación de la falange (articulación interfalángica distal), sin embargo, ha emergido recientemente una corriente en favor de la cirugía micrográfica para el tratamiento del melanoma in situ ungueal, con el fin de preservar la función anatómica de la extremidad. La amputación de la falange en melanoma in situ ungueal no está asociada a mejores tasas de sobrevida global comparada con técnicas más conservadoras (extirpación de la unidad ungueal con preservación de la falange)^{12,147,148}.

III.d.3.2.3. Manejo quirúrgico del melanoma lentigo maligno

Los melanomas in situ de tipo lentigo maligno tienden a presentar una extensión periférica subclínica y/o la presencia de una enfermedad microscópica multifocal¹². Por esto, la escisión completa puede requerir el uso de márgenes quirúrgicos más amplios y/o técnicas quirúrgicas que permitan la evaluación exhaustiva de los márgenes histológicos periféricos. Las guías clínicas recomiendan un margen de 0.5-1 cm para lentigo maligno melanoma in situ^{12,145}. Además, recomiendan el uso de dermatoscopia y microscopía confocal de reflectancia para ayudar a identificar la extensión subclínica y definir los márgenes quirúrgicos^{12,145}.

Para lentigo maligno in situ que se presente en zonas anatómicas complejas donde se requiera conservar la mayor cantidad de piel para mantener funcionalidad o limitar secuelas plásticas, (e.g., cara, orejas y el cuero cabelludo), se recomienda el uso de técnicas quirúrgicas (rápida o lenta) como la cirugía micrográfica de Mohs o una escisión por etapas con análisis de secciones embebidas en parafina. La cirugía micrográfica de Mohs

Tabla 13Recomendaciones, fuerza y nivel de evidencia respecto a manejo quirúrgico de melanoma cutáneo.¹²

Recomendación	Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia
Biopsia		
Biopsia escisional con 1-3 mm de márgenes clínicos negativos	B	II
Biopsia parcial en ciertas circunstancias	B	II
Biopsia escisional secundaria a biopsia incisional	B	II
Información clínica entregada al patólogo (edad, sexo, localización anatómica)	C	III
Informe patológico		
Información clínica	C	III
Índice de Breslow	A	I/II
Ulceración	A	I/II
Índice mitótico	A	I/II
Índice de Clark	B	II
Microsatelitosis	B	II
Invasión angiolinfática	B	II
Subtipo histológico	B	II
Invasión perineural/neurotropismo	C	III
Regresión	B	I/II
Linfocitos infiltrantes del tumor	B	II
Uso de técnicas moleculares para lesiones equívocas	C	III
Recomendación en contra de estudio de mutaciones oncogénicas en ausencia de metástasis o fuera de un estudio clínico	C	III
Manejo quirúrgico		
Escisión quirúrgica de melanoma como tratamiento	A	I
Márgenes quirúrgicos		
Melanoma in situ	B	II/III
≤1.0 mm	A	I/II
>1.0 mm a 2.0 mm	A	I
>2.0 mm	A	I
Cirugía de Mohs para melanoma tipo lentigo maligno	B	II/III
Evitar márgenes <1 cm para melanomas invasores	C	III
Biopsia ganglio centinela		
Biopsia ganglio centinela previo/concomitante a escisión amplia	C	II
No realizar en melanoma in situ o melanoma T1a	B	I/II
Discutir para melanoma T1a si hay otras características adversas presentes	B	I/II
Discutir para melanoma T1b	B	I/II
Discutir y ofrecer para melanoma ≥T2a	B	I/II
Discutir entre especialistas resección completa de ganglios o vigilancia con ecografía en caso de ganglio centinela (+)	C	III

tiene la ventaja de permitir la evaluación intra-operativa de los márgenes quirúrgicos, por lo que permite disminuir la cantidad de tejido sano removido y ha reportado tasas de recurrencia bajas (0.5%–6.3%)¹⁴⁵.

Su principal desventaja es la dependencia en secciones congeladas y tinción inmunohistoquímica –en contraste con las secciones embebidas en parafina que son el estándar diagnóstico¹⁴⁵.

Tabla 14

Recomendaciones internacionales de márgenes quirúrgicos para tratamiento del melanoma de acuerdo con su grosor (Breslow)

Grosor	<1 mm	1.01–2 mm	2.01–4 mm	>4 mm
UK 2016 ¹⁵	1 cm	1–2 cm	Al menos 2 cm	Al menos 2 cm
USA 2019 ¹²	1 cm	1–2 cm	2 cm	2 cm
Australia 2018 ¹⁴⁹	1 cm	1–2 cm	1–2 cm	2 cm
Alemania 2019 ¹⁴⁴	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm
ESMO 2019 ⁹²	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm
Italia 2020 ²	1 cm	1–2 cm	2 cm	2 cm
Japón 2019 ⁹	1 cm	1–2 cm	2 cm	2 cm

La escisión por etapas permite también la evaluación exhaustiva de los márgenes previo a la reconstrucción. Existen múltiples variaciones en la técnica: tipo “cuadrado”, técnica “spaghetti”, “Mohs lento”, escisión etapificada con secciones radiales verticales, y escisión mapeada seriada^{12,145}. No existen estudios que comparen la eficacia de las diferentes técnicas entre sí, y su principal desventaja es que requieren mantener la herida abierta cubierta con apósitos mientras se realiza el análisis de los cortes fijados en parafina (como excepción las técnicas que podrían no requerir dejar la herida abierta son las técnicas en “spaghetti” y cuadrado)¹⁴⁵.

III.d.3.3 Manejo quirúrgico frente a metástasis loco-regionales

Además de la biopsia, se debe realizar una observación activa de los linfonodos regionales (aquellos que drenan la región comprometida por el melanoma). La observación activa se realiza mediante examen físico y ecográfico (casos clínicamente dudosos o con antecedentes de biopsia anterior de ganglio centinela positivo), con una periodicidad de al menos 2 veces al año durante los primeros 5 años, y luego anual por el resto de la vida del paciente^{6,8}. En pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo que no se realizaron disección ganglionar regional completa y en paciente de alto riesgo de recidiva (i.e., presencia de tumor ulcerado, pacientes de edad avanzada, melanomas con grosor tumoral T3-T4, pacientes que declinaron hacer biopsia de ganglio centinela), se debe realizar ecografía ganglionar cada 3-4 meses los primeros 2 años¹⁵⁰ (ver sección III.d.5 Seguimiento y consejo genético).

Biopsia de ganglio centinela

Si se encuentra una adenopatía clínicamente sospechosa, se debe confirmar histológicamente —utilizando diferentes técnicas de acuerdo a la localización de la adenopatía: biopsia estereotáxica (core), biopsia quirúrgica, biopsia punción aspirativa con aguja fina (PAAF)^{6,8}. Todo paciente que sea etapificado como N0, y que no sea candidato a biopsia de ganglio centinela ni disección profiláctica, debe mantenerse en observación activa con examen dirigido del territorio ganglionar en los controles clínicos^{6,8}. Cuando la biopsia de ganglio centinela está indicada, la recomendación es realizar el procedimiento en el mismo tiempo quirúrgico y previo a la escisión completa del tumor primario¹². Las recomendaciones para realizar una biopsia de ganglio centinela se encuentran en la **tabla 15**.

Tabla 15

Recomendaciones para biopsia de ganglio centinela¹²

- Se recomienda a todos los pacientes potencialmente elegidos para biopsia de ganglio centinela una adecuada discusión acerca de los riesgos y beneficios del procedimiento.
- La biopsia de ganglio centinela no es recomendada para casi la totalidad de los pacientes con melanoma in situ o T1a (<0.8 mm sin ulceración de acuerdo a la 8ª edición del AJCC).
- La biopsia de ganglio centinela debe ser discutida y ofrecida en pacientes con melanoma invasor >1 mm de grosor (≥T2a), incluyendo los en etapa T4.
- En pacientes con T1b (<0.8 mm con ulceración o 0.8-1.0 mm con o sin ulceración por la 8ª edición del AJCC), la biopsia de ganglio centinela debe ser discutida y considerada, aunque las tasas de positividad del ganglio centinela son relativamente bajas*.
- La biopsia de ganglio centinela debe ser considerada para melanoma T1a si otras características adversas están presentes, incluyendo edad temprana, presencia de invasión linfocelular, margen profundo positivo (si se encuentra la invasión cercana a 0.8 mm), índice mitótico alto, o una combinación de estos factores
- Colaboraciones entre especialidades involucrando cirugía y oncología se recomiendan para la realización de disección completa de linfonodos versus vigilancia con ecografía regional nodal en el caso de que se presente un ganglio centinela positivo.

*Ver sección III.c.2 Melanoma delgado y riesgo de invasión

Diseccción Ganglionar Regional Terapéutica

La disección ganglionar terapéutica debe considerarse en todos aquellos pacientes con evidencia clínica, radiológica y/o histológica de compromiso metastásico ganglionar regional. Se puede excluir de este grupo a aquellos pacientes que tengan, además del compromiso regional, evidencia de compromiso sistémico a distancia de la enfermedad, y que idealmente esté planificada una terapia sistémica, luego de la evaluación por un comité oncológico ad hoc. La linfadenectomía total no se recomienda en pacientes con micrometástasis ganglionares y que pueden ser seguidos regularmente con ecografía. En pacientes con metástasis observables y de acuerdo a los resultados del mayor ensayo clínico realizado –el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT)-II¹⁵¹–, la linfadenectomía total demostró una tasa de control regional mayor que al realizar vigilancia activa mediante ecografía, sin embargo, la linfadenectomía no aumentó la sobrevida específica en una mediana de seguimiento de 43 meses. Las guías norteamericanas sugieren que una linfadenectomía total puede ser razonable en el contexto de una alta carga tumoral en el ganglio centinela, un alto número de ganglios centinela positivos, y/o características histológicas adversas en el melanoma primario¹².

III.d.4 Manejo no quirúrgico del lentigo maligno

El principal tratamiento de un melanoma es la escisión quirúrgica curativa. Sin embargo, existen casos de melanoma lentigo maligno en pacientes que pueden resultar no ser candidatos a un tratamiento quirúrgico. Corresponden principalmente a pacientes de edad avanzada, con lesiones amplias en regiones foto-expuestas de la cara, el cuero cabelludo y las orejas¹². Considera también pacientes en los cuales una cirugía podría resultar desfigurante o con compromiso funcional. En ese grupo de pacientes, se han estudiado modalidades terapéuticas diferentes, todas hasta el momento con una eficacia menor y una tasa de recurrencia mayor que la cirugía^{6,12,145}. La terapia tópica presenta el riesgo de tratar de manera subóptima la extensión folicular aneja de los melanomas, por lo que esta limitación siempre debe ser tomada en cuenta al momento de considerar el manejo no quirúrgico¹². Las guías australianas han revisado y actualizado el tratamiento del lentigo maligno recientemente¹⁴⁵, y recomiendan la radioterapia cuando la cirugía no es posible. Si la radioterapia no puede ser realizada, recomiendan el tratamiento

con imiquimod tópico al 5%¹⁴⁵. Las recomendaciones de las guías australianas se basan en 4 revisiones sistemáticas acerca del manejo no quirúrgico del lentigo maligno¹⁵²⁻¹⁵⁵. Estas revisiones, que incluyen 45 estudios clínicos, demuestran la utilidad del tratamiento con imiquimod al 5% (con al menos 60 aplicaciones, y una frecuencia de 6-7 aplicaciones por semana, margen perilesional de al menos 2.5 cm/1 pulgada)¹⁴⁵. Las tasas de resolución histopatológica fueron del 76%, y las de resolución clínica de un 78%^{153,155}. En la revisión de Read et al.¹⁵⁴, se compararon el tratamiento quirúrgico, la radioterapia y el imiquimod, demostrando que la radioterapia logró mejores tasas de resolución completa y menores recurrencias en comparación a imiquimod. Ninguna de las dos terapias alternativas fue mejor que el manejo quirúrgico. Las tasas de resolución completa para radioterapia corresponden a: 83% para el tratamiento primario con rayos X ultra suaves/grenz rays; 90% para tratamiento quirúrgico parcial seguido de radioterapia con rayos X ultra suaves/grenz rays; y de un 97% para tratamiento quirúrgico radical seguido de tratamiento postoperatorio de radioterapia con rayos X ultra suaves/grenz rays¹⁴⁵. Otras modalidades menos estudiadas corresponden a la terapia láser –2940nm/Er:YAG– y crioterapia, ambas con resultados modestos por lo que salvo escenarios específicos no se recomiendan¹⁴⁵.

III.d.5 Seguimiento y consejo genético

El seguimiento en pacientes con melanoma tiene 5 objetivos principales¹⁵⁶:

- 1) Detectar recurrencias: locales, regionales y/o a distancia
- 2) Detectar otros melanomas primarios
- 3) Seguimiento clínico e imagenológico
- 4) Manejar complicaciones post-tratamiento, rehabilitación y reinscripción.
- 5) Consejería genética

III.d.5.1 Recurrencias

La probabilidad de recidiva está directamente relacionada al estadio inicial de la enfermedad primaria y su frecuencia se va reduciendo en la medida en que esta la recurrencia no se produce. Aproximadamente un 15% de los pacientes en etapa I, un 40% de los pacientes en etapa II, y un 80% de los pacientes en etapa III desarrollarán algún tipo de recurrencia en los primeros 5 años del diagnóstico^{7,157}. Un 90% de las recurrencias

ocurren los 5 primeros años de seguimiento. La recidiva ocurre de manera precoz en: tumores ulcerados, pacientes de edad avanzada, melanomas con mayor grosor tumoral, y compromiso nodal regional^{7,157}. En etapas I-II la mitad de estas serán en ganglios linfáticos regionales, 30% como metástasis a distancia y el 20% serán recidivas locales o metástasis en tránsito. En melanomas en etapa III, el 50% serán recidivas a distancia, el 25% regionales, y el 25% locales. Además, serán más precoces que en estadios I-II. Los pacientes con melanoma etapa IIIb/c, 15% presentarán metástasis cerebrales durante los primeros 3 años de seguimiento. Se consideran escenarios especiales donde hay un riesgo desproporcionado a la etapa, el melanoma lentigo maligno, el melanoma mucoso y el melanoma acral. En estos escenarios, pese a ser de tipo *in situ*, presentan tasas de recurrencia local cercano al 20% debido a la presencia de extensión subclínica.

III.d.5.2 Otros melanomas primarios (metacrónicos)

La mayoría de los segundos melanomas ocurren el primer año después del diagnóstico inicial⁷. El riesgo acumulativo a 5 años de desarrollar un segundo melanoma es alrededor de 8% (3%–10%), habitualmente más delgado que el primero. En los pacientes que presentan un segundo melanoma, la posibilidad de un tercer melanoma llega a 35% a 5 años⁷. Se recomienda que los pacientes que presentan un melanoma primario y/o tengan algún factor de riesgo para melanoma (ver sección *I.c Etiología y factores de riesgo*), continúen su observación de manera permanente con dermatoscopia digital secuencial^{5,8,40}.

III.d.5.3 Seguimiento clínico e imagenológico (recomendaciones generales)

Existen numerosos regímenes internacionales de seguimiento, pero su evidencia y su impacto en la supervivencia no están consensuadas ni probadas. Nuestras recomendaciones están basadas en la guía NCCN versión 2.2021⁶⁷, la guía EADO/EORTC 2019^{5,6} y algunas publicaciones recientes relevantes. La frecuencia de los controles está sujeta a: el riesgo individual de desarrollar un nuevo melanoma, las características del tumor primario, la presencia de otros nevos sospechosos, los antecedentes familiares y las preocupaciones del médico/paciente. Las recomendaciones generales se describen a continuación y en la **Tabla 16**.

III.d.5.3.1. Reglas generales de seguimiento para todos los pacientes

- a) Educación:
 - a. Autoexamen de la piel y los ganglios linfáticos. Es un componente importante del seguimiento y puede ayudar en la detección de recurrencias tempranas y nuevos melanomas.
 - b. Fotoprotección
- b) Se debe realizar historia clínica, examen físico de la cicatriz, tejidos circundantes y examen de linfonodos. El examen clínico ha demostrado ser efectivo para detectar recurrencias tempranas, detectando al menos un 50% de las recurrencias en etapas I-III, con impacto favorable en su supervivencia¹⁵⁸. La historia clínica debe incluir sintomatología dirigida (tos, disnea, dolor abdominal, cefalea, o cualquier otro síntoma nuevo).
- c) Se debe realizar un examen dermatológico completo, incluyendo la dermatoscopia. Se deben incluir genitales, mucosa oral y cuero cabelludo.
- d) La fotografía corporal total, la dermatoscopia digital secuencial y la microscopia de reflectancia confocal pueden aumentar la detección precoz de nuevos melanomas primarios, especialmente en paciente de alto riesgo (e.g., alto número de nevos, presencia de nevos clínicamente atípicos, antecedente de melanoma familiar).
- e) No se recomienda exámenes de sangre de forma rutinaria.
- f) Testeo genético en melanoma familiar (ver sección *III.d.5.5 Consejería genética*).

III.d.5.3.2. Reglas para el seguimiento imagenológico

Las recidivas detectadas de manera clínica –ya sea por los pacientes o los especialistas–, suelen ser locales o del tipo metástasis satélites/en tránsito. Las recidivas detectadas por imágenes, en cambio, son más comunes a distancia y nodales.

Los principios de seguimiento con estudios imagenológicos son los siguientes^{6,67}:

- a) La duración y los intervalos del seguimiento deben basarse en el estadio clínico de cada paciente, la valoración del riesgo individual de recurrencia y el impacto del seguimiento de largo plazo en términos de supervivencia, calidad de vida y exposición a riesgos asociados al uso de radiaciones ionizantes.
- b) La identificación de recidivas mediante estudios

Tabla 16

Recomendaciones de seguimiento en pacientes con melanoma

Años	Examen clínico (piel y linfonodal) **,***,†††				PET/CT cuerpo entero o TAC TAP† c/contraste +/- MRI cerebral c/contraste‡§				Especialidad*
	1-3	4-5	6-10	>10	1-2	3-4	4-5	6-10	
In situ	6m	12m	12m	12m	-	-	-	-	DERM
IA	6m	6m	12m	12m	SS	SS	SS	SS	DERM y CIR ONC
IB-IIA	3m	6m	6m	12m	SS	SS	SS	SS	DERM y CIR ONC
IIB-IIIC	3m	3m	6m	12m	6m	6m	6m	-	DERM, CIR ONC y ONC MED (desde IIIA)
IIID	3m	3m	6m	12m	3-6m	6m	6m	-	CO
IV reseçada	3m	3m	6m	12m	3m	6m	6m	-	CO
IV (M1a - M1d)	Individual (según clínica, exámenes y respuesta a tratamiento) sino cada 3 meses				Individual (según clínica, exámenes y respuesta a tratamiento) sino cada 3 meses				CO

† Recomendaciones basadas en la guía NCCN Version 2.202167, la guía EADO/EORTC 20195,6 y en sugerencias del panel de expertos. SS (según sospecha).

* Especialidad: DERM (Dermatología); CIR ONC (Cirugía oncológica); ONC MED (Oncología médica); CO (Comité Oncológico, Equipo Multidisciplinario)

** Historia clínica, examen físico cicatriz, palpación linfonodos

*** La dermatoscopia, la fotografía corporal total, dermatoscopia digital secuencial y microscopia de reflectancia confocal incrementan la detección precoz de nuevos melanomas primarios, especialmente en paciente con alto número de nevos y/o presencia de nevos clínicamente atípicos.

SS, Según síntomas y signos

† TAC TAP=TAC tórax, abdomen y pelvis c/contraste; eventualmente agregar TAC de cuello.

†† TAC cerebro c/contraste es una alternativa solo si MRI cerebral no está disponible.

††† Ecografía regional linfonodal:

- En cualquier momento, si:

Sospecha de recurrencia nodal o en quienes el examen físico podría ser equívoco.

Melanomas de alto riesgo (por ejemplo, T3/T4) si no se realiza la LNC o no es técnicamente factible

- Cada 4 meses por 2 años y luego c/6 meses por 3 a 5 años, si:

Pacientes con un LNC positivo que no tuvieron disección ganglionar completa: cada 4 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses durante 3 a 5 años.

imagenológicos varía entre 7% y 49%, siendo la ecografía la técnica con mayor rendimiento para la detección de metástasis linfonodales y el PET/CT con F18-FDG la modalidad con mayor rendimiento en la detección de lesiones secundarias a distancia¹⁵⁹.

c) Se recomienda ecografía ganglionar regional en pacientes con: examen físico linfonodal equívoco, pacientes que no se realizaron biopsia ganglio centinela estando indicada por estadio/índice de Breslow, y pacientes con ganglio centinela positivo en los que no se realizó linfadenectomía regional, idealmente cada 4 meses los primeros 2 años y cada 6 meses desde el tercer al quinto año 5, en consistencia con estudios prospectivos randomizados MSLT-II y DeCOG¹⁰⁷.

Indicaciones de ecografía de linfonodos regionales:

- Sospecha de recurrencia nodal o en quienes el examen físico podría ser equívoco.
- Pacientes con una biopsia de ganglio centinela positivo que no tuvieron disección ganglionar completa: cada 4 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses durante los años 3 a 5 años^{106,107}.
- Melanomas de alto riesgo (por ejemplo, T3/T4) si no se realiza ganglio centinela.

Recomendaciones en el estudio imagenológico de compromiso distal:

- El PET/CT de cuerpo completo presenta mayor sensibilidad para el diagnóstico de metástasis a distancia que el TAC con contraste radiológico. La resonancia magnética es superior en el diagnóstico de metástasis cerebrales.

b) En etapas tempranas (I-IIA), con un riesgo de recurrencia bajo, el seguimiento radiológico con TAC c/contraste o PET/CT cuerpo completo +/- RM de cerebro c/contraste no está indicado de rutina y se debe solicitar solo en pacientes sintomáticos. En etapas más avanzadas (IIB-III) se ha demostrado que el seguimiento radiológico intensivo detecta más del 50% de las recurrencias, recomendándose realizarlo cada 3 meses¹⁶⁰.

c) No se recomiendan imágenes radiológicas de rutina después de 5 años, pero la decisión dependerá del riesgo de recaída en cada paciente.

III.d.5.4 Manejo de complicaciones post-tratamiento, rehabilitación y reinserción

El cáncer es una patología compleja que requiere un manejo integral. Las especificaciones de abordaje han sido desarrolladas en la norma "Orientación Técnica para el Manejo Integral de las Personas con Cáncer y sus Familias" del Ministerio de Salud¹⁶¹. El objetivo de un cuidado holístico es considerar a cada paciente como personas y hacer partícipe no solo a los equipos sanitarios, sino también a las familias y la comunidad en el cuidado. Las áreas que considera la norma técnica son: el abordaje psicológico, la salud sexual, la alimentación y nutrición, la rehabilitación y calidad de vida, el uso de terapias complementarias, estrategias de comunicación de malas noticias para el equipo de salud, el buen morir y estrategias de apoyo. Parte del desarrollo de estas áreas se encuentra cubierto económicamente desde el año 2005 mediante una Garantía Explícita de Salud a través del Programa de Cuidados Paliativos²³. El Ministerio de Salud sugiere incorporar los cuidados paliativos inmediatamente después de realizado el diagnóstico de melanoma, y no dejar su incorporación sólo para etapas avanzadas cuando no es posible realizar tratamiento curativo¹⁶².

III.d.5.5 Consejería genética

Hasta la fecha, uno de los factores de riesgo más importantes para sufrir un melanoma es la presencia de melanoma a nivel familiar o haber presentado un melanoma previo^{5,67,92}. Los casos familiares de melanoma presentan un patrón de herencia no mendeliana, tienen una etiología multifactorial y un 10%-40% resultan de un gen único dominante asociado a síndromes hereditarios¹⁶³.

Existen condiciones genéticas individuales que predisponen el desarrollo de melanoma, como mutaciones en: CDKN2A, CDK4, MC1R, BRCA2, BAP1, TERT, MITF, PTEN (síndrome de Cowden), TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), y genes relacionados con xeroderma pigmentosum^{67,75,77}. Además, se ha observado una predisposición genética a presentar melanoma en aquellos pacientes que tienen antecedentes familiares de cáncer de páncreas, renal, de mamas, astrocitoma, mesotelioma y melanoma uveal⁶⁷. Se han desarrollado test genéticos simples que permiten cuantificar mediante análisis de secuencias la predisposición hereditaria a desarrollar un melanoma a través del estudio de variantes germinativas (BAP1, BRCA1, BRCA2, CDK4, CDKN2A, MITF, POT1, PTEN, RB1, TP53, MC1R, TERT).

Las guías clínicas de NCCN versión 2.2021 recomiendan realizar una derivación para consejería genética y realizar test de mutación p16/CDKN2A ante la presencia de 3 o más melanoma invasores (no in situ), o la presencia simultánea de melanoma, cáncer pancreático y/o astrocitoma en un individuo o su familia⁶⁷. Además, recomiendan realizar un test multigenético que incluya CDKN2A en pacientes con melanoma invasor que tengan un pariente de primer grado diagnosticado con cáncer pancreático. En ciertos casos, se debe contemplar el testeo de otros genes que pueden contener mutaciones predisponentes de melanoma (e.g., CDK4, MC1R, BRCA2, BAP1)⁶⁷. De manera similar, las guías de la Academia Americana de Dermatología indican como criterios para consejería genética los siguientes: historia familiar de melanoma invasor o cáncer pancreático (≥ 3 miembros afectados en 1 lado de la familia); pacientes con melanomas primarios múltiples (≥ 3 invasivos) incluyendo un tumor a edad temprana < 45 años; pacientes con un MIBAIT (melanocytic BAP-1 mutated atypical intradermal tumor) histológicamente probado asociado a historia personal de mesotelioma, meningioma o melanoma uveal; y pacientes que presenten 2 o más MIBAIT¹². En Chile, por tener una tasa de incidencia baja/media de melanoma, la recomendación es solicitar consejería genética cuando se presenten los antecedentes de cáncer melanoma o páncreas en ≥ 2 miembros familiares. Usando la regla de 2, la tasa de mutaciones de CDKN2A en una serie chilena de melanoma familiar llegó al 23%¹⁶⁴.

Ante la carencia de estudios de alta calidad en la actualidad la recomendación de consejería genética está basada principalmente en recomendación de expertos, el cual establece un nivel de recomendación bajo (Nivel C), con un nivel de evidencia también bajo (Nivel III)¹². Una de las razones que limitan el uso de tests genéticos –además de la falta de evidencia acerca de su beneficio–, es el impacto psicosocial que se les atribuye. Una revisión sistemática reciente analizó el problema y demostró que existe limitada evidencia acerca de resultados psicológicos adversos al realizar test genéticos¹⁶⁵. Entre pacientes portadores de mutaciones predisponentes a melanoma y pacientes no portadores, el estrés asociado al test fue comparable y decreció con el tiempo a niveles similares al momento pre-test¹⁶⁵.

III.d.6 Manejo del melanoma avanzado

Frente a un melanoma con presencia de metástasis un manejo integral en comité oncológico es fundamental. El tratamiento de estos melanomas avanzados ha presentado enormes progresos desde el 2010. En la actualidad, uno de cada dos pacientes en etapa metastásica está vivo a los cinco años después del diagnóstico cuando son tratados con inmunoterapia⁷⁶. Uno de cada tres sobreviven si reciben terapia blanco combinada⁷⁶. Estas tasas de supervivencia contrastan con las previas al 2010, cuando el melanoma metastásico tenía una supervivencia <5% a los 5 años de seguimiento⁷⁶. La indicación y uso de estas terapias sistémicas está dirigida por el equipo de oncología, pero el rol del dermatólogo es ayudar a definir cuáles pacientes pueden beneficiarse de estas alternativas de tratamiento y apoyar la vigilancia en la aparición de eventuales efectos adversos secundarios a la terapia elegida.

III.d.6.1 Inmunoterapia

III.d.6.1.1. Inhibidores de puntos de control inmunitario

Las moléculas de superficie celular del sistema inmune y de las células tumorales pueden ser intervenidas farmacológicamente. Los ligandos de estas moléculas se presentan en células melanocíticas tumorales y en las células dendríticas adyacentes al tumor, lo que permite a las células neoplásicas escapar de la vigilancia inmunológica. Fármacos inmunomoduladores dirigidos a

algunas de estas moléculas (e.g., PD-1, CTLA-4) pueden alterar el efecto inhibitorio de estas moléculas sobre la respuesta inmune anti-tumoral⁷⁶. Su bloqueo, por lo tanto, permite la reactivación del sistema inmune en la identificación de las células aberrantes y la generación de una respuesta inmunológica.

Una nueva era en el tratamiento del melanoma metastásico se inició el 2010 con el descubrimiento de ipilumab (anticuerpo anti-CTLA-4)^{166,167}. En el año 2015 las terapias anti-PD1 (e.g., nivolumab) se convirtieron en el estándar de la terapia adyuvante, debido a su mayor eficacia y menor toxicidad^{167,168}. Posteriormente, se intentó la combinación de terapia anti-CTLA-4 y anti-PD-1, y aunque se logró una mejor respuesta al tratamiento de pacientes en etapa IV, esto se asoció a un aumento de los efectos secundarios^{167,169}. La terapia combinada puede inducir regresión en cualquier órgano, y se ha observado una tasa de respuesta intracranial de un 57% y de otras vísceras de un 56%¹.

Los estudios clínicos hasta la fecha que se han realizado para demostrar la eficacia de estas terapias son el Checkmate 204¹⁷⁰, Checkmate 069¹⁷¹, Checkmate 067¹⁷², el ensayo liderado por Zimmer et al.¹⁷³, y el Keynote-029¹⁷⁴. A medida que se desarrollan nuevos ensayos clínicos, aumenta la comprensión del alcance terapéutico de estos medicamentos.

Uno de los campos más prometedores de la inmunoterapia es su rol como tratamiento neo-adyuvante¹⁶⁷. Potenciales ventajas de la neo-adyuvancia son: contener o tratar la enfermedad localizada; erradicar enfermedad oculta (no detectable) en un tiempo temprano y la disminución de la morbilidad quirúrgica al disminuir el tamaño tumoral previo a su resección¹⁶⁷. El principal riesgo de la neo-adyuvancia es la aparición de eventos adversos inmunológicos, lo que podría retrasar la resección quirúrgica.

Con la reciente aprobación de terapias combinadas triples (inhibición BRAF + inhibición MEK + bloqueo anti-PD-1) para el tratamiento de la enfermedad metastásica¹⁷⁵⁻¹⁷⁷, se abre una nueva oportunidad para mejorar el manejo del paciente con enfermedad avanzada. Una de las preguntas aún sin responder es cuál es la mejor secuencia del tratamiento combinado triple. Se espera que resultados de ensayos clínicos en curso puedan aclarar esta duda y que en un futuro esto pueda ser extrapolado a la terapia neoadyuvante.

III.d.6.2 Terapia blanco dirigida a BRAF y MEK

Como fue explicado en la sección III.b.5. *Diagnóstico genético*, la mutación de genes implicados en la transducción MAPK es una alteración importante que permite a los melanocitos proliferar de manera descontrolada. La mutación BRAF se encuentra en 40% a 60% de los casos de melanoma⁷⁵. Terapias dirigidas a controlar esta cascada de transducción se han diseñado con excelentes resultados clínicos. El primer medicamento disponible fue el vemurafenib en el año 2011, que presentó una disminución de un 63% en el riesgo de muerte en comparación con dacarbazine¹. Sin embargo, al cabo de 5 meses utilizando vemurafenib como monoterapia se observó una rápida recaída de los pacientes, lo que demostró la presencia de un mecanismo de resistencia. Para enfrentar esto en la actualidad se utiliza una terapia combinada de inhibición BRAF y MEK¹.

Existen tres regímenes disponibles de inhibición BRAF/MEK: dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib. Las combinaciones de inhibidores BRAF/MEK son comparables en términos de eficacia, con tasas de respuesta de 60%-70%, tasas de sobrevida libre de progresión de 30%-40%, y con una respuesta completa al tratamiento en un 10-18% de los pacientes^{1,76}. Los ensayos clínicos realizados evaluando la efectividad de estas terapias son: coBRIM¹⁷⁸, COMBI-d¹⁷⁹, COLUMBUS¹⁸⁰ e IMspire150¹⁷⁷.

Tabla 17

Terapia sistémica para melanoma metastásico

Medicamento	Mecanismo	Nombre comercial
Terapia blanco		
Vemurafenib	Inhibidor BRAF	Zelboraf
Cobimetinib	Inhibidor MEK	Cotellic
Dabrafenib	Inhibidor BRAF	Tafinlar
Trametinib	Inhibidor MEK	Mekinist
Encorafenib	Inhibidor BRAF	Braftovi
Binimetinib	Inhibidor MEK	Mektovi
Inmunoterapia		
Ipilumab	Anticuerpo anti-CTLA-4	Yervoy
Nivolumab	Anticuerpo anti-PD-1	Opdivo
Pembrolizumab	Anticuerpo anti-PD-1	Keytruda
Atezolizumab	Anticuerpo anti-PD-1	Tecentriq

En la **tabla 17** se presentan los diferentes esquemas de terapia sistémica y su mecanismo. Otros esquemas de terapia blanco dirigidos hacia otras mutaciones (e.g., imatinib dirigido hacia melanomas con presencia de mutación KIT), no han logrado demostrar regresión o aumento de la sobrevida¹. Estudios actualmente en curso se encuentran estudiando el rol de la adyuvancia y neoadyuvancia con estas terapias, y la determinación de la secuencia más efectiva de inmunoterapia y terapia blanco en pacientes con mutaciones BRAF^{1,76,167}.

IV. CONCLUSIONES

Las recomendaciones propuestas por el panel de expertos se basan en los últimos resultados de investigaciones en melanoma. El manejo propuesto para el cuidado integral de los pacientes se encuentra en línea con lo propuesto por guías clínicas internacionales ampliamente reconocidas y adaptadas a la realidad nacional. Sin duda alguna el rol del dermatólogo está directamente relacionado al momento clínico del diagnóstico del melanoma. Su rol es central e indispensable en las etapas precoces del melanoma, en las cuales técnicas diagnósticas tales como la dermatoscopia y la microscopia confocal de reflectancia han jugado un rol trascendental. La digitalización de imágenes ha abierto nuevas fronteras en la teledermatología contribuyendo al acercamiento del paciente a un diagnóstico precoz, el cual está asociado a: una baja invasión tumoral, mejor sobrevida y una disminución clara de los costos terapéuticos. Todo lo anterior redundará en una mejor calidad de vida para los pacientes con melanoma. El flujograma también expone el indispensable trabajo en equipo que se requiere para el manejo de melanomas avanzados de mayor complejidad.

Cada paciente es único y su tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a propios requerimientos terapéuticos, lo que ha sido considerado al momento de redactar esta revisión.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración de la Dra. Francisca Reculé en la revisión de la sección diagnóstico histopatológico del melanoma maligno.

REFERENCIAS

1. Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 10 de junio de 2021 [citado 9 de julio de 2021];384(23):2229–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2034861>
2. Argenziano G, Brancaccio G, Moscarella E, Dika E, Fargnoli MC, Ferrara G, et al. Management of cutaneous melanoma: comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*. abril de 2020;155(2):126–45.
3. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueras M, González-Cao M, Moreno-Ramírez D, et al. Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. febrero de 2021;112(2):142–52.
4. Castro LGM, Bakos RM, Duprat Neto JP, Bittencourt FV, Giacomo THBD, Serpa SS, et al. Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma - Part II. *An bras dermatol* [Internet]. febrero de 2016;91(1):49–58. Disponible en: en
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*. febrero de 2020;126:141–58.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*. febrero de 2020;126:159–77.
7. Majem M, Manzano J, Marquez-Rodas I, Mujika K, Munoz-Couselo E, Perez-Ruiz E, et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *CLINICAL & TRANSLATIONAL ONCOLOGY*. mayo de 2021;23(5):948–60.
8. Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Comm. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ANNALS OF ONCOLOGY*. diciembre de 2019;30(12):1884–901.
9. Nakamura Y, Asai J, Igaki H, Inozume T, Namikawa K, Hayashi A, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of guidelines for cutaneous melanoma 2019. *J Dermatol*. febrero de 2020;47(2):89–103.
10. Natl Hlth Commission People's. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of melanoma 2018 (English version). *CHINESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH*. agosto de 2019;31(4):578–+.
11. Swetter S, Thompson J, Albertini M, Barker C, Baumgartner J, Boland G, et al. Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JOURNAL OF THE NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK*. abril de 2021;19(4):365–+.
12. 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*. enero de 2019;80(1):208–50.
13. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma - Cancer Guidelines Wiki [Internet]. [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma#_ga=2.140463473.338697440.1626458106-645302089.1626458106
14. Brown E, Fraser S, Quaba O, Simms A, Stein A. Cutaneous melanoma: an updated SIGN Guideline. *JOURNAL OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF EDINBURGH*. septiembre de 2017;47(3):214–7.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Skin cancer: Quality standards. QS130 [Internet]. NICE; [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs130>
16. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol*. 3 de junio de 2020;100(11):adv00136.
17. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. febrero de 2020;100(1):1–12.
18. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. SEER. [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/index.html>
19. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de enero de 2021 [citado 26 de junio de 2021];384(1):72–9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs2019760>
20. Lee J, Leachman S, Heymann W. Epidemic of melanoma or epidemic of scrutiny? [Internet]. *Dermatology World Insights and Inquiries*. 2021. Disponible en: <https://www.aad.org/dw/dw-insights-and-inquiries/archive/2021/epidemic-of-melanoma-or-epidemic-of-scrutiny>
21. Muzumdar S, Lin G, Kerr P, Grant-Kels JM. Is Melanoma Overdiagnosed? A Review of the Evidence. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. junio de 2021 [citado 26 de junio de 2021];S0190962221011105. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962221011105>
22. Faustino Alonso T. Epidemiología del melanoma cutáneo en Chile. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 1 de julio de 2011 [citado 17 de julio de 2021];22(4):459–65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-del-melanoma-cutaneo-chile-S0716864011704515>
23. Ministerio de Salud de Chile. Plan Nacional de Cáncer 2018–2028 [Internet]. 2019 [citado 18 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.cl/plannacionaldecancer/>
24. Ministerio de Salud de Chile. 2o INFORME NACIONAL DE VIGILANCIA DE CANCER EN CHILE. Estimación de Incidencia [Internet]. 2020 [citado 18 de julio de 2021]. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>
25. Ministerio de Salud de Chile. Análisis de Sobrevida Observada (SO) y Relativa (SR) de cáncer en Chile periodo 1998-2012 con seguimiento hasta 2016. [Internet]. 2020 [citado 18 de julio de 2021]. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>
26. Gordon L, Olsen C, Whiteman DC, Elliott TM, Janda M, Green A. Prevention versus early detection for long-term control of melanoma and keratinocyte carcinomas: a cost-effectiveness modelling study. *BMJ Open*. 26 de febrero de 2020;10(2):e034388.

27. Trager MH, Queen D, Samie FH, Carvajal RD, Bickers DR, Geskin LJ. Advances in Prevention and Surveillance of Cutaneous Malignancies. *Am J Med.* abril de 2020;133(4):417–23.
28. Dubbini N, Puddu A, Salimbeni G, Malloggi S, Gandini D, Massei P, et al. Melanoma Prevention: Comparison of Different Screening Methods for the Selection of a High Risk Population. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. febrero de 2021 [citado 26 de agosto de 2021];18(4):1953. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7922493/>
29. Phan K, Loya A. Mohs micrographic surgery versus wide local excision for melanoma in situ : analysis of a nationwide database. *Int J Dermatol* [Internet]. junio de 2019 [citado 31 de agosto de 2021];58(6):697–702. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.14374>
30. Heath M, Woody M, Leitenberger J, Latour E, Bar A. Invasive Melanoma and Melanoma in Situ Treated With Modified Mohs Micrographic Surgery With En Face Permanent Sectioning: A 10-Year Retrospective Review. *Dermatol Surg* [Internet]. agosto de 2020 [citado 31 de agosto de 2021];46(8):1004–13. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/DSS.0000000000002246>
31. Nosrati A, Berliner JG, Goel S, McGuire J, Morhenn V, de Souza JR, et al. Outcomes of Melanoma In Situ Treated With Mohs Micrographic Surgery Compared With Wide Local Excision. *JAMA Dermatol.* 1 de mayo de 2017;153(5):436–41.
32. Mocellin S, Nitti D. Cutaneous Melanoma In Situ: Translational Evidence from a Large Population-Based Study. *The Oncologist* [Internet]. junio de 2011 [citado 31 de agosto de 2021];16(6):896–903. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2010-0340>
33. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology.* 4th edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. 2880 p.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 10 de julio de 2021];372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
35. Steeb T, Wessely A, Drexler K, Salzmann M, Toussaint F, Heinzerling L, et al. The Quality of Practice Guidelines for Melanoma: A Methodologic Appraisal with the AGREE II and AGREE-REX Instruments. *Cancers (Basel).* 18 de junio de 2020;12(6):E1613.
36. Follmann M, Eigentler T, Adam H, Wenzel G, Langer T, Wesselmann S. Quality assurance in melanoma care: Guideline-based quality indicators for melanoma - Implementation, evaluation and update process. *JDDG J German Soc Dermatol* [Internet]. 2020;18(8):848–58. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005923432&from=export>
37. Colmenares Roldán LM, Velásquez Lopera M, Vargas Suaza GA. Melanoma lentiginoso acral: una variante de melanoma maligno de especial interés en Colombia. *Iatreia* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 4 de abril de 2022];21(4):386–97. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932008000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
38. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* abril de 2020;144(4):500–22.
39. Tang J, Fewings E, Chang D, Zeng H, Liu S, Jorapur A, et al. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin. *Nature.* octubre de 2020;586(7830):600–5.
40. Mar VJ, Soyer HP, Button-Sloan A, Fishburn P, Gyorki DE, Hardy M, et al. Diagnosis and management of cutaneous melanoma. *Aust J Gen Pract.* noviembre de 2020;49(11):733–9.
41. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma, Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, Brewer JD, Taylor SC, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol.* abril de 2015;72(4):717–23.
42. Bajaj S, Dusza SW, Marchetti MA, Wu X, Fonseca M, Kose K, et al. Growth-Curve Modeling of Nevi With a Peripheral Globular Pattern. *JAMA Dermatol.* 1 de diciembre de 2015;151(12):1338–45.
43. Gaudy-Marqueste C, Wazaefi Y, Bruneu Y, Triller R, Thomas L, Pellacani G, et al. Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. *JAMA Dermatology* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 26 de agosto de 2021];153(4):279–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5500>
44. Mascaro JM, Mascaro JM. The dermatologist's position concerning nevi: a vision ranging from “the ugly duckling” to “little red riding hood”. *Arch Dermatol.* noviembre de 1998;134(11):1484–5.
45. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ruffano LF di, Matin RN, Thomson DR, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [citado 28 de agosto de 2021];(12). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011902.pub2/full>
46. Chen LL, Dusza SW, Jaimes N, Marghoob AA. Performance of the First Step of the 2-Step Dermoscopy Algorithm. *JAMA Dermatology* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 28 de agosto de 2021];151(7):715–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.4642>
47. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* abril de 1994;30(4):551–9.
48. Argenziano G, Cattricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol.* abril de 2011;164(4):785–90.
49. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology.* 2004;208(1):27–31.
50. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2007;56(1):45–52.
51. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* octubre de 1996;132(10):1178–82.
52. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermoscopy in routine practice - “chaos and clues”. *Aust Fam Physician.* julio de 2012;41(7):482–7.
53. Moreno D. Teledermoscopy for triage of suspicious lesion in primary care [Internet]. *Virtual World Congress of Dermatology; 2021 jun.* Disponible en: <https://wcd2021.com/>

54. Cancer Council Australia. What is the role of dermoscopy in melanoma diagnosis? [Internet]. [citado 29 de agosto de 2021]. Disponible en: https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:What_is_the_role_of_dermoscopy_in_melanoma_diagnosis%3F
55. Jones O, Jurascheck L, van Melle M, Hickman S, Burrows N, Hall P, et al. Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. agosto de 2019 [citado 29 de agosto de 2021];9(8):e027529. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-027529>
56. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz H, Oliviero M, Scope A. Reflectance confocal microscopy: Principles, basic terminology, clinical indications, limitations, and practical considerations. *J Am Acad Dermatol*. enero de 2021;84(1):1–14.
57. Rajadhyaksha M, Marghoob A, Rossi A, Halpern AC, Nehal KS. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers Surg Med*. enero de 2017;49(1):7–19.
58. Agozzino M, Moscarella E, Babino G, Caccavale S, Piccolo V, Argenziano G. The use of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. mayo de 2019;19(5):413–21.
59. Pellacani G, Scope A, Gonzalez S, Guitera P, Farnetani F, Malvehy J, et al. Reflectance confocal microscopy made easy: The 4 must-know key features for the diagnosis of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 11 de diciembre de 2021];81(2):520–6. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)30536-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)30536-5/fulltext)
60. Dinnes J, Deeks J, Saleh D, Chuchu N, Bayliss S, Patel L, et al. Cochrane systematic review of the diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for detection of melanoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018;179((Dinnes J.; Deeks J.; Chuchu N.; Bayliss S.; Davenport C.; Takwoingi Y. Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom):105. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623095620&from=export>
61. Pezzini C, Kaleci S, Chester J, Farnetani F, Longo C, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. octubre de 2020;34(10):2268–79.
62. Cinotti E, Labeille B, Debarbieux S, Carrera C, Lacarrubba F, Witkowski A m., et al. Dermoscopy vs. reflectance confocal microscopy for the diagnosis of lentigo maligna. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2018 [citado 31 de octubre de 2021];32(8):1284–91. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14791>
63. Farnetani F, Manfredini M, Chester J, Ciardo S, Gonzalez S, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of pigmented macules of the face: differential diagnosis and margin definition. *Photochem Photobiol Sci*. 15 de mayo de 2019;18(5):963–9.
64. Wurm E, Pellacani G, Longo C, Soyer HP, Gonzalez S, Hofmann-Wellenhof R, et al. The value of reflectance confocal microscopy in diagnosis of flat pigmented facial lesions: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. agosto de 2017;31(8):1349–54.
65. Marghoob AA, Malvehy J, Braun RP. Atlas of dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012.
66. International Dermoscopy Society. Melanoma patterns and structures [Internet]. *Dermoscopy.org* [citado 19 de abril de 2022]. Disponible en: https://dermoscopy.org/Melanoma_patterns_and_structures
67. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 de abril de 2021;19(4):364–76.
68. Kittler H. Evolution of the Clinical, Dermoscopic and Pathologic Diagnosis of Melanoma. *Dermatology Practical & Conceptual* [Internet]. 28 de julio de 2021 [citado 11 de septiembre de 2021];2021163S-2021163S. Disponible en: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/dermatol-pract-concept-articleid-dp11S1a163S>
69. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ*. 28 de junio de 2017;357:j2813.
70. Kelly J, De Menezes S, Scolyer R, Beer T, Fishburn P, Soyer HP, et al. Biopsy methods for melanoma: Evidence review and recommendations from new Australian melanoma clinical practice guidelines. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2018;59((Kelly J.; De Menezes S.) Monash University, Department of Medicine, Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia):29. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622132373&from=export>
71. Pitcovski J, Shahar E, Aizenshtein E, Gorodetsky R. Melanoma antigens and related immunological markers. *Crit Rev Oncol Hematol*. julio de 2017;115:36–49.
72. Quilaqueo N, Navarrete F, Sandoval C, Roa I, Pellón M, Paredes M, et al. Immunohistochemical Markers in the Differential Diagnosis of Melanoma and Nevus in Humans. *International Journal of Morphology* [Internet]. octubre de 2021 [citado 14 de noviembre de 2021];39(5):1509–15. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-95022021000501509&lng=en&nrm=iso&tlng=en
73. Puglisi R, Bellenghi M, Pontecorvi G, Pallante G, Carè A, Mattia G. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Response to Immunotherapy in Melanoma. *Cancers (Basel)*. 9 de junio de 2021;13(12):2875.
74. Dinehart MS, Dinehart SM, Sukpraprut-Braaten S, High WA. Immunohistochemistry utilization in the diagnosis of melanoma. *J Cutan Pathol*. mayo de 2020;47(5):446–50.
75. Yang K, Oak ASW, Slominski RM, Brożyna AA, Slominski AT. Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets. *Int J Mol Sci* [Internet]. 16 de mayo de 2020 [citado 14 de noviembre de 2021];21(10):3535. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278971/>
76. Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. *J Invest Dermatol*. enero de 2021;141(1):23–31.
77. Hessler M, Jalilian E, Xu Q, Reddy S, Horton L, Elkin K, et al. Melanoma Biomarkers and Their Potential Application for In Vivo Diagnostic Imaging Modalities. *Int J Mol Sci*. 16 de diciembre de 2020;21(24):E9583.
78. Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Human Pathology* [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 19 de noviembre de 2021];45(2):191–205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817713000907>

79. Epping MT, Wang L, Edell MJ, Carlée L, Hernandez M, Bernards R. The human tumor antigen PRAME is a dominant repressor of retinoic acid receptor signaling. *Cell*. 23 de septiembre de 2005;122(6):835–47.
80. Ji AL, Bichakjian CK, Swetter SM. Molecular Profiling in Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. abril de 2016;14(4):475–80.
81. Miedema J, Andea AA. Through the looking glass and what you find there: making sense of comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis. *Mod Pathol* [Internet]. julio de 2020 [citado 20 de noviembre de 2021];33(7):1318–30. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41379-020-0490-7>
82. High WA. Detection of Genetic Aberrations in the Assessment and Prognosis of Melanoma. *Dermatologic Clinics* [Internet]. octubre de 2017 [citado 20 de noviembre de 2021];35(4):525–36. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863517300918>
83. Kiavash K, Bluth MH, Thompson AD. An Update Regarding the Molecular Genetics of Melanocytic Neoplasms and the Current Applications of Molecular Genetic Technologies in Their Diagnosis and Treatment. *Clinics in Laboratory Medicine* [Internet]. junio de 2018 [citado 20 de noviembre de 2021];38(2):385–99. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272271218300027>
84. Kamińska P, Buszka K, Zabel M, Nowicki M, Alix-Panabières C, Budna-Tukan J. Liquid Biopsy in Melanoma: Significance in Diagnostics, Prediction and Treatment Monitoring. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];22(18):9714. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/9714>
85. Syeda MM, Wiggins JM, Corless BC, Long GV, Flaherty KT, Schadendorf D, et al. Circulating tumour DNA in patients with advanced melanoma treated with dabrafenib or dabrafenib plus trametinib: a clinical validation study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];22(3):370–80. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30726-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30726-9/fulltext)
86. LoRusso PM, Schalper K, Sosman J. Targeted therapy and immunotherapy: Emerging biomarkers in metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. mayo de 2020 [citado 20 de noviembre de 2021];33(3):390–402. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12847>
87. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. agosto de 2018 [citado 10 de septiembre de 2021];18(8):775–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652033/>
88. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 10 de septiembre de 2021];67(6):472–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5978683/>
89. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8a ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 11 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.springer.com/us/book/9783319406176>
90. Goulding JMR, Levine S, Blizard RA, Deroide F, Swale VJ. Dermatological surgery: a comparison of activity and outcomes in primary and secondary care. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2009 [citado 28 de agosto de 2021];161(1):110–4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2009.09228.x>
91. Murchie P, Amalraj Raja E, Brewster DH, Iversen L, Lee AJ. Is initial excision of cutaneous melanoma by General Practitioners (GPs) dangerous? Comparing patient outcomes following excision of melanoma by GPs or in hospital using national datasets and meta-analysis. *European Journal of Cancer* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 28 de agosto de 2021];86:373–84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917313370>
92. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. noviembre de 2020;31(11):1449–61.
93. Gyorki DE, Barbour A, Hanikeri M, Mar V, Sandhu S, Thompson JF. When is a sentinel node biopsy indicated for patients with primary melanoma? An update of the “Australian guidelines for the management of cutaneous melanoma”. *Australas J Dermatol*. noviembre de 2017;58(4):274–7.
94. Carr MJ, Monzon FA, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: beyond histologic factors. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 8 de junio de 2021 [citado 8 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10585-021-10089-9>
95. Saaq M, Zalaudek I, Rao B, Lee Y, Rudnicka L, Czuwara J, et al. A brief synopsis on scalp melanoma. *Dermatologic Therapy* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2021];33(4):e13795. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13795>
96. Porto AC, Pinto Blumetti T, Oliveira Santos Filho ID de A, Calsavara VF, Duprat Neto JP, Tavoloni Braga JC. Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of clinical, histological and epidemiological characteristics in Brazil. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240864.
97. Appleton S, Fadel Z, Williams J, Bezuhly M. Vertical Growth Phase as a Prognostic Factor for Sentinel Lymph Node Positivity in Thin Melanomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY*. junio de 2018;141(6):1529–40.
98. Skochdopole AJ, Kutlu OC, Engelhardt KE, Lancaster WP, Abbott AM, Camp ER. High Mitotic Rate Predicts Sentinel Lymph Node Involvement in Thin Melanomas. *Journal of Surgical Research* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 28 de agosto de 2021];256:198–205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022480420304388>
99. Belfiore MP, Reginelli A, Russo A, Russo GM, Rocco MP, Moscarella E, et al. Usefulness of High-Frequency Ultrasonography in the Diagnosis of Melanoma: Mini Review. *Front Oncol* [Internet]. 11 de junio de 2021 [citado 20 de abril de 2022];11:673026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226081/>
100. Isaksson K, Mikiver R, Eriksson H, Lapins J, Nielsen K, Ingvar C, et al. Survival in 31 670 patients with thin melanomas: a Swedish population-based study*. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2021 [citado 31 de agosto de 2021];184(1):60–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19015>

101. Appleton SE, Fadel Z, Williams JS, Bezuhly M. Vertical Growth Phase as a Prognostic Factor for Sentinel Lymph Node Positivity in Thin Melanomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery* [Internet]. junio de 2018 [citado 29 de agosto de 2021];141(6):1529–40. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006534-201806000-00038>
102. Claesson M, Baade P, Brown S, Soyer HP, Smithers BM, Green AC, et al. Clinicopathological factors associated with death from thin (≤ 1.00 mm) melanoma. *Br J Dermatol* [Internet]. abril de 2020 [citado 31 de octubre de 2021];182(4):927–31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.18560>
103. Richetta AG, Valentini V, Marraffa F, Paolino G, Rizzolo P, Silvestri V, et al. Metastases risk in thin cutaneous melanoma: prognostic value of clinical-pathologic characteristics and mutation profile. *Oncotarget*. 14 de agosto de 2018;9(63):32173–81.
104. Theile H, Moore J, Dunn N, Cossio D, Forristal CE, Green AC, et al. Regional nodal metastasis and 5-year survival in patients with thin melanoma in Queensland: a population-based study. *ANZ Journal of Surgery* [Internet]. 2020 [citado 1 de septiembre de 2021];90(4):503–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ans.15804>
105. Vecchiato A, Zonta E, Campana L, Dal Bello G, Rastrelli M, Rossi CR, et al. Long-term Survival of Patients With Invasive Ultra-thin Cutaneous Melanoma: A Single-center Retrospective Analysis. *Medicine* [Internet]. enero de 2016 [citado 31 de agosto de 2021];95(2):e2452. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/01120/Long_term_Survival_of_Patients_With_Invasive.45.aspx
106. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 13 de febrero de 2014 [citado 31 de agosto de 2021];370(7):599–609. Disponible en: <http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=DOISource&SrcApp=WOS&KeyAID=10.1056%2FNEJMoa1310460&DestApp=DOI&SrcAppSID=5AhtqldUGhcGWOMnFeU&SrcJTitle=NEW+ENGLAND+JOURNAL+OF+MEDICINE&DestDOIRegistrantName=New+England+Journal+of+Medicine>
107. Marchetti MA, Bartlett EK. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma—Where Do We Stand? *JAMA Dermatology* [Internet]. 18 de agosto de 2021 [citado 31 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3048>
108. Bezuhly M, Appleton SE, Fadel Z, Williams JS. Reply: Vertical Growth Phase as a Prognostic Factor for Sentinel Lymph Node Positivity in Thin Melanomas. *Plastic and Reconstructive Surgery* [Internet]. febrero de 2019 [citado 29 de agosto de 2021];143(2):445e–6e. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006534-201902000-00078>
109. Chiaravalloti AJ, Jinna S, Kerr PE, Whalen J, Grant-Kels JM. A deep look into thin melanomas: What's new for the clinician and the impact on the patient. *Int J Womens Dermatol* [Internet]. 11 de junio de 2018 [citado 28 de agosto de 2021];4(3):119–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116825/>
110. Conforti C, Lallas A, Argenziano G, Dianzani C, Di Meo N, Giuffrida R, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Dermatology Practice Worldwide: Results of a Survey Promoted by the International Dermoscopy Society (IDS). *Dermatol Pract Concept*. enero de 2021;11(1):e2021153.
111. Koch E, Villanueva F, Marchetti MA, Abarzúa-Araya Á, Cárdenas C, Castro JC, et al. Reduction in the number of early melanomas diagnosed during the COVID-19 pandemic: a single-centre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 14 de julio de 2021;
112. Elsner P. Teledermatology in the times of COVID-19 - a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. agosto de 2020;18(8):841–5.
113. Pala P, Bergler-Czop BS, Gwiźdź J. Teledermatology: idea, benefits and risks of modern age – a systematic review based on melanoma. *Adv Dermatol Allergol* [Internet]. 2020 [citado 31 de agosto de 2021];37(2):159–67. Disponible en: <https://www.termidia.pl/Teledermatology-idea-benefits-and-risks-of-modern-age-a-systematic-review-based-on-melanoma,7,40511,0,1.html>
114. Finnane A, Dallest K, Janda M, Soyer HP. Teledermatology for the Diagnosis and Management of Skin Cancer: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 1 de marzo de 2017;153(3):319–27.
115. Moreno-Ramírez D, Raya-Maldonado J, Morales-Conde M, Ojeda-Vila T, Martín-Gutiérrez EJ, Ruíz-de-Casas A, et al. Increasing Frequency of Seborrheic Keratosis Diagnoses as a Favorable Consequence of Teledermatology-Based Skin Cancer Screening: A Cross-sectional Study of 34,553 Patients. *Am J Clin Dermatol*. octubre de 2017;18(5):681–5.
116. Rollin A, Ridout B, Campbell A. Digital Health in Melanoma Posttreatment Care in Rural and Remote Australia: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research* [Internet]. 24 de septiembre de 2018 [citado 31 de agosto de 2021];20(9):e11547. Disponible en: <https://www.jmir.org/2018/9/e11547>
117. Ministerio de Salud. Estudio determinación de brecha de médicos generales y especialistas según metodología de tasas de uso de prestaciones médicas y especializadas en Chile [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/Estudio-determinaci%C3%B3n-de-brechas-m%C3%A9dicos.pdf>
118. Ministerio de Salud. Estado de situación de personas fallecidas en Lista de Espera no GES y Garantías Retrasadas GES. Informe Comisión Médica Asesora Ministerial [Internet]. 2017. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/Informe-Final-Comision-Asesora-LE-y-Garantias-Retrasadas-GES-17082017_.pdf
119. Ministerio de Salud. Hospital Digital [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.hospitaldigital.gob.cl/>
120. Ministerio de Salud. Datos Hospital Digital [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://tableau.minsal.cl/#/signin?error=42&disableAutoSignIn=true>
121. Buja A, Sartor G, Scioni M, Vecchiato A, Bolzan M, Rebba V, et al. Estimation of Direct Melanoma-related Costs by Disease Stage and by Phase of Diagnosis and Treatment According to Clinical Guidelines. *Acta Derm Venereol*. 7 de febrero de 2018;98(2):218–24.
122. Buja A, Rivera M, De Polo A, Zorzi M, Baracco M, Italiano I, et al. Differences in direct costs of patients with stage I cutaneous melanoma: A real-world data analysis. *Eur J Surg Oncol*. junio de 2020;46(6):976–81.
123. Jang S, Poretta T, Bhagnani T, Harshaw Q, Burke M, Rao S. Real-World Recurrence Rates and Economic Burden in Patients with Resected Early-Stage Melanoma. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 9 de septiembre de 2021];10(5):985–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00404-9>

124. Leeneman B, Blommestein HM, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit WHJ, Plaisier PW, et al. Real-world healthcare costs of localized and regionally advanced cutaneous melanoma in the Netherlands. *Melanoma Research* [Internet]. junio de 2021 [citado 25 de julio de 2021];31(3):249–57. Disponible en: http://journals.lww.com/melanomaresearch/Fulltext/2021/06000/Real_world_healthcare_costs_of_localized_and.7.aspx
125. Guevara M, Rodríguez-Barranco M, Puigdemont M, Minicozzi P, Yanguas-Bayona I, Porrás-Povedano M, et al. Disparities in the management of cutaneous malignant melanoma. A population-based high-resolution study. *European Journal of Cancer Care* [Internet]. 2019 [citado 10 de septiembre de 2021];28(4):e13043. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ecc.13043>
126. Petty AJ, Ackerson B, Garza R, Peterson M, Liu B, Green C, et al. Meta-analysis of number needed to treat for diagnosis of melanoma by clinical setting. *J Am Acad Dermatol*. mayo de 2020;82(5):1158–65.
127. Berglund S, Johansson Backman E, Baldawi Z, Horn L, Arbin Borsini R, Marjanovic M, et al. Incomplete Excisions of Melanocytic Lesions: Rates and Risk Factors. *Acta Derm Venereol*. 23 de marzo de 2021;101(3):adv00421.
128. Deck CM, Moraga RC, González FR, Ravazzano XC, Méndez AC. Formas cutáneas y mucosas infrecuentes de melanoma. Parte I. *Revista Chilena de Dermatología* [Internet]. 9 de julio de 2018 [citado 31 de agosto de 2021];33(3). Disponible en: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/139>
129. Deck CM, Moraga RC, González FR, Méndez AC. Formas cutáneas y mucosas infrecuentes de melanoma. Parte II. *Revista Chilena de Dermatología* [Internet]. 9 de julio de 2018 [citado 31 de agosto de 2021];33(3). Disponible en: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/140>
130. Garbe C, Peris K, Soura E, Forsea AM, Hauschild A, Arenbergerova M, et al. The evolving field of Dermato-oncology and the role of dermatologists: Position Paper of the EADO, EADV and Task Forces, EDF, IDS, EBDV–UEMS and EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2021];34(10):2183–97. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16849>
131. Sladden MJ, Nieweg OE, Howle J, Coventry BJ, Thompson JF. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *Med J Aust*. 19 de febrero de 2018;208(3):137–42.
132. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – A systematic review of the literature. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2016;8((Svedman F.C., fernanda.costa-svedman@karolinska.se; Hansson J.) Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden):109–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2733737>&from=export
133. Hanna S, Lo SN, Saw RPM. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 31 de agosto de 2021];47(7):1558–74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798321001165>
134. Brian T, Jameson MB, Brian T, Jameson MB. Skin lesions suspicious for melanoma: New Zealand excision margin guidelines in practice. *J Prim Health Care* [Internet]. 4 de octubre de 2018 [citado 31 de agosto de 2021];10(3):210–4. Disponible en: <https://www.publish.csiro.au/hc/HC17055>
135. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion—When and how. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 1 de diciembre de 2021];59(5):852–71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962208006579>
136. Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol*. marzo de 2010;146(3):234–9.
137. Moore P, Hundley J, Hundley J, Levine EA, Williford P, Sanguenza O, et al. Does Shave Biopsy Accurately Predict the Final Breslow Depth of Primary Cutaneous Melanoma? *The American Surgeon* [Internet]. 1 de mayo de 2009 [citado 2 de diciembre de 2021];75(5):369–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/000313480907500503>
138. Kaiser S, Vassell R, Pinckney RG, Holmes TE, James TA. Clinical impact of biopsy method on the quality of surgical management in melanoma. *Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2014 [citado 2 de diciembre de 2021];109(8):775–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.23580>
139. Egnatios GL, Dueck AC, Macdonald JB, Laman SD, Warschaw KE, DiCaudo DJ, et al. The impact of biopsy technique on upstaging, residual disease, and outcome in cutaneous melanoma. *Am J Surg*. diciembre de 2011;202(6):771–7; discussion 777–778.
140. Elston DM, Stratman EJ, Miller SJ. Skin biopsy. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. enero de 2016 [citado 1 de marzo de 2022];74(1):1–16. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215018125>
141. Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS, Bichakjian CK, Orringer JS, King AL, et al. Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1 de mayo de 2005 [citado 2 de diciembre de 2021];52(5):798–802. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962204025149>
142. Costa Svedman F, Spanopoulos D, Taylor A, Amelio J, Hansson J. Surgical outcomes in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. abril de 2017;31(4):603–15.
143. Ross MI, Gershenwald JE. Evidence-based treatment of early-stage melanoma. *Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2011 [citado 2 de diciembre de 2021];104(4):341–53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.21962>
144. AWMF. S3-Leitlinie “Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms” Ver 3.2 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024OL.html>
145. Robinson M, Primiero C, Guitera P, Hong A, Scolyer RA, Stretch JR, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Lentigo Maligna. *Dermatology*. 2020;236(2):111–6.
146. Bax MJ, Johnson TM, Harms PW, Schwartz JL, Zhao L, Fullen DR, et al. Detection of Occult Invasion in Melanoma In Situ. *JAMA Dermatology* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 2 de diciembre de 2021];152(11):1201–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2668>

147. Duarte AF, Correia O, Barros AM, Ventura F, Haneke E. Nail melanoma in situ: clinical, dermoscopic, pathologic clues, and steps for minimally invasive treatment. *Dermatol Surg* enero de 2015;41(1):59–68.
148. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA, Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg* agosto de 2014;134(2):259–73.
149. Sladden M, Nieweg O, Howle J, Coventry B, Thompson J. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA*. 19 de febrero de 2018;208(3):137-+.
150. Howard MD. Melanoma Radiological Surveillance: A Review of Current Evidence and Clinical Challenges. *Yale J Biol Med*. marzo de 2020;93(1):207–13.
151. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2017;376(23):2211–22.
152. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 de diciembre de 2014;(12):CD010308.
153. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol*. agosto de 2015;73(2):205–12.
154. Read T, Noonan C, David M, Wagels M, Foote M, Schaidler H, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mayo de 2016;30(5):748–53.
155. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC, Jansma EP, Hoekzema R, van Montfrans C. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017;31(4):616–24. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615513602&from=export>
156. Rychetnik L, McCaffery K, Morton RL, Thompson JF, Menzies SW, Irwig L. Follow-up of early stage melanoma: specialist clinician perspectives on the functions of follow-up and implications for extending follow-up intervals. *J Surg Oncol*. abril de 2013;107(5):463–8.
157. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jørgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2016;139(12):2722–9.
158. Garbe C, Paul A, Kohler-Spáth H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*. 1 de febrero de 2003;21(3):520–9.
159. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:129–142.
160. Podlipnik S, Carrera C, Sanchez M, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3): 516-24.
161. Ministerio de Salud de Chile. Orientación Técnica para el Manejo Integral de la Persona con Cáncer y su Familia [Internet]. 2018 [citado 12 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.cl/plannacionaldecancer/>
162. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica - Problema de Salud AUGE N°04. Cuidados Paliativos [Internet]. 2017 [citado 12 de julio de 2021]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/alivio-del-dolor-por-cancer-avanzado-y-cuidados-paliativos/resumen-ejecutivo/>
163. Rossi M, Pellegrini C, Cardelli L, Ciciarelli V, Di Nardo L, Fargnoli MC. Familial Melanoma: Diagnostic and Management Implications. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 31 de enero de 2019 [citado 1 de marzo de 2022];9(1):10–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6368081/>
164. Mondaca L, Molgó M, Uribe P, González S. Study of mutations of CDKN2A - MITF in patients with familial melanoma in Chilean population. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 18 de abril de 2022];72(5):AB176. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)00839-7/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)00839-7/fulltext)
165. Primiero C, Yanes T, Finnane A, Soyer H, McInerney-Leo A. A Systematic Review on the Impact of Genetic Testing for Familial Melanoma II: Psychosocial Outcomes and Attitudes. *DERMATOLOGY*.
166. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 de agosto de 2010;363(8):711–23.
167. Lee AY, Brady MS. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma. *J Surg Oncol* [Internet]. marzo de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];123(3):782–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.26229>
168. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 1 de marzo de 2022];16(4):375–84. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)70076-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)70076-8/fulltext)
169. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 17 de octubre de 2019 [citado 1 de marzo de 2022];381(16):1535–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
170. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 11 de julio de 2013 [citado 21 de noviembre de 2021];369(2):122–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302369>
171. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 21 de mayo de 2015 [citado 21 de noviembre de 2021];372(21):2006–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>

172. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2 de julio de 2015 [citado 21 de noviembre de 2021];373(1):23–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
173. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer*. abril de 2017;75:47–55.
174. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. septiembre de 2017;18(9):1202–10.
175. Ribas A, Lawrence D, Atkinson V, Agarwal S, Miller WH, Carlino MS, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*. junio de 2019;25(6):936–40.
176. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*. junio de 2019;25(6):941–6.
177. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 13 de junio de 2020;395(10240):1835–44.
178. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 13 de noviembre de 2014;371(20):1867–76.
179. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 13 de noviembre de 2014;371(20):1877–88.
180. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. octubre de 2018;19(10):1315–27.