



Avances en la Etiología, Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma. Revisión bibliográfica

Advances in the Etiology, Diagnosis and Treatment of Melanoma. Literature Review

Avanços na Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Melanoma. Revisão bibliográfica

Santiago Alfonso Asanza-Vega ^I

sasanza2@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-6723-0180>

Dayana Brigitte Dávila-Lucas ^{II}

ddavila2@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0004-0566-4508>

Mayerli Azucena Sanmartin-Pineda ^{III}

msanmarti4@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-7641-5404>

Víctor Euclides Briones-Morales ^{IV}

vbriones@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>

Correspondencia: lionpablo2002@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 25 de junio de 2024 * **Aceptado:** 20 de julio de 2024 * **Publicado:** 03 de agosto de 2024

- I. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- III. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- IV. Doctor en Medicina y cirugía, Especialista en Anestesiología, Magíster en Emergencia Médica, Magíster en Gerencia Hospitalaria, Diplomado Superior en Docencia Universitaria, Fellow en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Doctorando en Docencia PhD, Docente de Medicina Interna UTMACH, Machala, Ecuador.

Resumen

El presente artículo tiene como objetivo investigar los impactos del melanoma en la salud tegumentaria. Se busca proporcionar una visión integral de las técnicas actuales y los avances recientes en la detección y manejo de esta patología. Se realizó una revisión exhaustiva de bases de datos académicas y científicas como PUBMED y SCOPUS, centrándose en estudios publicados entre 2019 y 2024. Los principales resultados de la investigación realizada revelaron que el melanoma es influenciado por una variedad de factores de riesgo, incluyendo la exposición a rayos UV, antecedentes familiares de cáncer de piel, y genotipos como la mutación BRAF. Además, el tratamiento, se identificaron avances en inmunoterapia y terapias dirigidas, como pembrolizumab y dabrafenib, que han mejorado las tasas de supervivencia y la calidad de vida. También, la importancia de la detección temprana y manejo adecuado del melanoma, enfatizando la necesidad de educación pública sobre prevención y reconocimiento de signos de alerta. Si bien se ha aprendido mucho sobre esta patología, se destacan los desafíos en la identificación de biomarcadores predictivos y el desarrollo de tratamientos más personalizados.

Palabras clave: Melanoma; Inmunoterapia; Terapia dirigida; Resistencia; Accesibilidad.

Abstract

This article aims to investigate the impacts of melanoma on skin health. It seeks to provide a comprehensive overview of current techniques and recent advances in the detection and management of this pathology. A comprehensive review of academic and scientific databases such as PUBMED and SCOPUS was conducted, focusing on studies published between 2019 and 2024. The main results of the research carried out revealed that melanoma is influenced by a variety of risk factors, including UV exposure, family history of skin cancer, and genotypes such as the BRAF mutation. In addition, treatment, advances in immunotherapy and targeted therapies, such as pembrolizumab and dabrafenib, were identified, which have improved survival rates and quality of life. Also, the importance of early detection and proper management of melanoma, emphasizing the need for public education on prevention and recognition of warning signs. While much has been learned about this pathology, challenges in identifying predictive biomarkers and developing more personalized treatments are highlighted.

Keywords: Melanoma; Immunotherapy; Targeted therapy; Resistance; Accessibility.

Resumo

Este artigo tem como objetivo investigar os impactos do melanoma na saúde tegumentar. Procura fornecer uma visão abrangente das técnicas atuais e dos avanços recentes na detecção e gestão desta patologia. Foi realizada uma revisão abrangente de bases de dados académicas e científicas como a PUBMED e a SCOPUS, com foco em estudos publicados entre 2019 e 2024. Os principais resultados da investigação realizada revelaram que o melanoma é influenciado por uma variedade de fatores de risco, incluindo a exposição aos raios UV, história familiar de cancro de pele e genótipos como a mutação BRAF. Além disso, no tratamento, foram identificados avanços na imunoterapia e nas terapêuticas dirigidas, como o pembrolizumab e o dabrafenib, que melhoraram as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida. Além disso, a importância da detecção precoce e da gestão adequada do melanoma, enfatizando a necessidade de educação pública sobre a prevenção e reconhecimento dos sinais de alerta. Embora muito se tenha aprendido sobre esta patologia, destacam-se os desafios na identificação de biomarcadores preditivos e no desenvolvimento de tratamentos mais personalizados.

Palavras-chave: Melanoma; Imunoterapia; Terapia dirigida; Resistência; Acessibilidade.

Introducción

El melanoma está entre los cánceres de piel más agresivos y su incidencia ha mostrado un incremento alarmante en las últimas décadas, especialmente en zonas con gran exposición solar. A pesar de representar una minoría de los cánceres de piel, el melanoma provoca la mayoría de las muertes relacionadas con este tipo de patología, destacando la necesidad urgente de medidas efectivas de detección temprana y tratamiento.

A lo largo de los años, se han creado nuevas tecnologías y terapias que han mejorado de manera significativa el pronóstico de los pacientes con esta patología. No obstante, persisten desafíos importantes, como la identificación de biomarcadores predictivos y la resistencia a terapias convencionales.

Factores Genéticos

La predisposición genética juega un papel significativo en la susceptibilidad al melanoma. Se ha identificado un aumento en el riesgo familiar y la agregación familiar de melanoma, sugiriendo la

existencia de susceptibilidad genética heredable. Mutaciones en genes específicos como CDKN2A, CDK4, y más notablemente, BRAF y NRAS, están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar melanoma. La mutación BRAF V600E es particularmente frecuente en melanomas cutáneos y es un objetivo terapéutico importante para las terapias dirigidas (Tanda et al., 2020)

Factores Ambientales

La exposición a la radiación ultravioleta (UV) es el factor ambiental más importante asociado con el desarrollo de melanoma. La radiación UV puede causar daño directo al ADN de los melanocitos, induciendo mutaciones que predisponen al desarrollo de lesiones malignas. Este efecto es especialmente relevante en individuos con fototipos de piel claros y antecedentes de quemaduras solares graves en la infancia. Los estudios epidemiológicos han demostrado una correlación clara entre la exposición crónica al sol y el aumento del riesgo de melanoma (Lan et al., 2019).

Factores de Estilo de Vida

El comportamiento individual también desempeña un papel en la etiología del melanoma. El uso excesivo de camas de bronceado, que emiten radiación UV artificialmente, ha sido asociado con un mayor riesgo de melanoma, especialmente en poblaciones jóvenes. Además, factores como la dieta y el tabaquismo pueden influir en la susceptibilidad al melanoma, aunque estos vínculos todavía están siendo investigados en profundidad (Adams et al., 2021).

Interacción de Factores Genéticos y Ambientales

La interacción entre los factores genéticos y ambientales es fundamental para comprender el desarrollo del melanoma. Por ejemplo, individuos con mutaciones genéticas predisponentes pueden ser más sensibles a los efectos carcinogénicos de la radiación UV. Además, estudios recientes sugieren que la exposición UV puede actuar como un co-factor que potencia el efecto de las mutaciones genéticas, acelerando así la progresión tumoral (Newton-Bishop et al., 2020).

Mecanismos Biológicos

A nivel molecular, el melanoma se caracteriza por la activación anormal de vías de señalización celular, incluyendo la vía MAPK (mitogen-activated protein kinase) y la vía PI3K-AKT.

Mutaciones en genes como BRAF y NRAS conducen a la activación constitutiva de estas vías, promoviendo la proliferación celular descontrolada y la resistencia a la apoptosis. Estos mecanismos subyacentes no solo son cruciales para la comprensión del melanoma, sino que también ofrecen oportunidades para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas (Luke et al., 2017). El melanoma, un tipo de cáncer de piel derivado de los melanocitos, se presenta con una variedad de manifestaciones clínicas que son críticas para su diagnóstico precoz y tratamiento efectivo. Estas manifestaciones incluyen características visibles en la piel y signos clínicos que indican la progresión de la enfermedad.

Características Visuales y Clínicas del Melanoma

El melanoma se manifiesta principalmente como una lesión pigmentada en la piel, que frecuentemente exhibe asimetría en forma y coloración. Según las directrices actuales, estas lesiones pueden variar en apariencia, desde bordes irregulares hasta una combinación de colores que pueden incluir tonos marrones oscuros, negros, o incluso rojizos, azules o blancos (Swetter Susan, 2022).

Es importante destacar que el melanoma no siempre sigue un patrón uniforme de pigmentación. En algunos casos, puede presentarse como una lesión no pigmentada, a menudo elevada y de tonalidad rosada o roja, lo cual puede confundirse con otras afecciones cutáneas benignas (Gershenwald et al., 2020).

Evolución y Cambios

Una característica distintiva del melanoma es su tendencia a cambiar con el tiempo. Las lesiones pueden experimentar un rápido crecimiento en tamaño, cambios en la forma y desarrollo de nuevos colores. Estos cambios pueden ser indicativos de una progresión maligna y deben ser evaluados minuciosamente por profesionales de la salud especializados en dermatología oncológica (Williams & et al., 2022).

Localización y Factores de Riesgo

La localización anatómica del melanoma también puede influir en sus manifestaciones clínicas. Aunque es más común en áreas del cuerpo expuestas al sol, como la cara, el cuello, los brazos y las piernas, también puede desarrollarse en áreas menos expuestas, como las palmas de las manos

o las plantas de los pies. Esta variabilidad en la localización puede dificultar su detección temprana sin un examen exhaustivo de la piel (Dummer & et al., 2022).

Métodos de Diagnóstico

El melanoma cutáneo representa una amenaza significativa para la salud pública debido a su potencial metastásico y alta mortalidad si no se detecta y trata precozmente. Los métodos diagnósticos juegan un papel crucial en la detección temprana y la gestión efectiva de esta enfermedad. En las últimas décadas, han surgido avances significativos en técnicas diagnósticas que mejoran la precisión y la eficacia en la identificación de lesiones melanocíticas malignas.

Inspección Visual y Dermatoscopia

El melanoma tiene uno de los índices más rápidos de incremento de supervivencia entre todos los tumores. Supone un porcentaje bajo dentro de los cánceres cutáneos, siendo responsable de la mayoría de los fallecimientos. La dermatoscopia es una técnica in vivo mínimamente invasiva que magnifica la piel y reduce el reflejo de la luz de la superficie de la piel permitiendo que se visualicen mejor las estructuras que se encuentran debajo de su superficie. Su uso es particularmente importante para el diagnóstico y seguimiento de lesiones pigmentadas, en especial para el diagnóstico precoz de melanoma. Es una técnica simple que ha alcanzado un uso extenso con hasta casi un 100% de los dermatólogos empleándola en su práctica diaria, por lo que se denomina el estetoscopio del dermatólogo. Recientemente la están empleando también los médicos de atención primaria. La dermatoscopia lleva empleándose desde hace más de 20 años en dermatología y se han publicado muchos artículos sobre ella, recientemente se ha publicado un artículo en la Cochrane Library. Un metaanálisis de 104 estudios publicados (66 de ellos realizados en Europa) encontró que la dermatoscopia incrementa la sensibilidad frente al ojo desnudo de 76 a 92% con una especificidad fija del 80%. Sin embargo, es fundamental una formación adecuada: la experiencia en el uso y el entrenamiento en dermatoscopia mejoran la exactitud diagnóstica. (Heras Alonso & María Elena, 2022).

Fotografía de Cuerpo Completo y Fotografía de Alta Resolución

La fotografía de cuerpo completo y la fotografía de alta resolución son herramientas complementarias que permiten el seguimiento longitudinal de pacientes con múltiples nevos y la evaluación de cambios sutiles en las lesiones cutáneas a lo largo del tiempo. Estas técnicas facilitan la comparación precisa de imágenes para detectar cambios morfológicos y evaluar la evolución de lesiones sospechosas, proporcionando una base objetiva para la decisión clínica (Jartarkar et al., 2021).

Biopsia por Escisión y Biopsia con Aguja

La biopsia por escisión y la biopsia con aguja son métodos invasivos utilizados para obtener muestras de tejido cutáneo sospechoso para examen histopatológico. La biopsia por escisión se considera el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de melanoma, permitiendo la evaluación microscópica detallada de la arquitectura celular y la confirmación histológica de la malignidad (Elder DE et al., 2018). Por otro lado, la biopsia con aguja, aunque menos invasiva, puede proporcionar suficiente material para el diagnóstico inicial y la evaluación preliminar del melanoma.

Métodos Avanzados de Imagenología

Para reconocer de manera eficiente la estructura física y las etapas de desarrollo de la enfermedad de la piel y su respuesta a la terapia, se han mejorado e implementado métodos de escaneo no invasivos y menos dolorosos, como la microscopía láser confocal (CLM), la microscopía multifotónica (MP), la microscopía Raman (RM), la microscopía fotoacústica (PAM), la microscopía de coherencia óptica (OCT) y la dermatoscopia (DMY), para el escaneo de la piel. La obtención de imágenes ópticas es un tipo de obtención de imágenes de la superficie de la piel que ofrece una visualización precisa de las características de la piel. El DMY es una herramienta no invasiva del cuerpo humano para evaluar los trastornos de la piel. El dispositivo es portátil y cuenta con iluminación automática, lo que permite obtener imágenes de la estructura de la piel que a menudo es invisible a simple vista. El DMY produce imágenes digitales y registros para su posterior examen para su uso posterior. Existen 3 tipos de DMY: el DMY de contacto con luz no polarizada tradicional (TNPC), el DMY de contacto con luz polarizada (PC) y el DMY sin contacto con luz polarizada (PCS). El TNPC-DMY necesita tocar la piel cubierta con un líquido de interfaz.

El PC proporciona una mejor penetración que el TNPC y no se requiere líquido de interfaz (El-Shafai et al., 2024).

Los avances en tecnología de imagen han revolucionado el diagnóstico del melanoma. La tomografía de coherencia óptica (OCT) y la microscopía confocal láser (MCL) son técnicas no invasivas que permiten la evaluación en tiempo real de la microarquitectura de las lesiones cutáneas a nivel celular. La OCT proporciona imágenes de alta resolución de las capas de la piel y la MCL permite visualizar estructuras celulares en vivo, mejorando la capacidad de diferenciar entre lesiones benignas y malignas con alta precisión (El-Shafai et al., 2024).

Biomarcadores y Pruebas Moleculares

Los biomarcadores *de pronóstico* brindan información sobre los resultados clínicos generales esperados para un paciente, independientemente de la terapia o la selección del tratamiento, p. ej., el mesotelioma sarcomatoide tiene un pronóstico malo independientemente de la terapia³. Los biomarcadores *predictivos* informan el resultado clínico general esperado en función de las decisiones de tratamiento en pacientes definidos por biomarcadores únicamente. Los biomarcadores predictivos más importantes encontrados para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), por ejemplo, son mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), el protooncogén B-Raf (*BRAF*) o el gen del protooncogén MET (*MET*), así como reordenamientos que involucran la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*), el protooncogén ROS 1 (*ROS1*), el protooncogén ret (*RET*) y los genes de la familia *NTRK*⁴; existen varias terapias dirigidas disponibles para pacientes identificados por la mayoría de estos biomarcadores(Ou et al., 2021).

Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático

La inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático están emergiendo como herramientas prometedoras en el campo del diagnóstico del melanoma. Los algoritmos de IA entrenados con grandes conjuntos de datos pueden analizar imágenes dermatoscópicas y de otros métodos diagnósticos para identificar patrones sutiles que pueden ser indicativos de malignidad. Esta capacidad de diagnóstico asistido por IA tiene el potencial de mejorar la precisión diagnóstica y optimizar la gestión clínica del melanoma.

La integración de la IA en la medicina, y específicamente en la detección temprana del melanoma maligno, promete mejorar las tasas de detección temprana y, por ende, los resultados para los pacientes. A medida que estas tecnologías continúen evolucionando, es probable que veamos aún más innovaciones y aplicaciones en el campo. La clave será asegurar que estas herramientas se utilicen de manera ética y responsable, complementando y no reemplazando la pericia humana. La combinación de tecnología avanzada con el juicio clínico experto es, sin duda, el camino más prometedor hacia un futuro donde el melanoma maligno pueda ser detectado y tratado en sus etapas más tempranas y manejables. (Llorente Ramos & García Mestra, 2024).

Opciones de Tratamiento

Cirugía

Los dos objetivos de la cirugía dermatológica son:

- 1) Asegurar la radicalidad quirúrgica, es decir, eliminar el tumor por completo.
- 2) Lograr los mejores resultados estéticos y funcionales posibles.

Cada vez que se planifica un procedimiento quirúrgico cutáneo, ambas metas deben tenerse en cuenta. (Moro & Nagore, 2022).

La cirugía de Mohs o micrográfica de Mohs. -Desarrollado por Frederic Mohs en la década de 1930, fue la primera alternativa quirúrgica en neoplasias con gran riesgo de reaparición, cuando no se conoce la extensión del cáncer de piel, o cuando el objetivo es conservar la mayor cantidad de tejidos peritumorales sanos, particularmente en lugares visibles como párpados, centro de la cara, orejas o dedos (JA Vargas Torres et al., 2021).

Terapia Adyuvante

Para pacientes con alto riesgo de recurrencia después de la cirugía, se pueden utilizar terapias adyuvantes como la inmunoterapia y la terapia dirigida. Estas terapias están diseñadas para eliminar las células cancerosas restantes y prevenir la recurrencia. (Lema Medina & Lema Calidonio, 2020)

En el mes de octubre del 2015 la FDA de los Estados Unidos autorizó la asistencia con ipilimumab en dosis altas para personas con melanoma en fase III.

La FDA de los Estados Unidos autorizó al nivolumab en el mes de diciembre del 2017. Después, el INVIMA de Colombia emitió un registro sanitario para nivolumab adyuvante. (Lema Medina & Lema Calidonio, 2020).

Inmunoterapia

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado. Medicamentos como los inhibidores de puntos de control inmunitarios (p. ej., pembrolizumab, nivolumab) ayudan a reactivar el sistema inmunológico para atacar las células cancerosas. La inmunoterapia ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico (Ribas et al., 2022).

Terapia Dirigida

La terapia dirigida se enfoca en mutaciones genéticas particulares que se encuentran en células cancerosas. Los inhibidores de BRAF (como vemurafenib y dabrafenib) y los inhibidores de MEK (como trametinib) son eficaces en pacientes con mutaciones BRAF V600. Estas terapias pueden mejorar la supervivencia y reducir el tamaño del tumor en algunos pacientes (Dummer et al., 2020).

Radioterapia

La radioterapia se utiliza ocasionalmente en el tratamiento del melanoma utilizada principalmente como adyuvante o para tratar metástasis, la radioterapia puede proporcionar beneficios significativos en términos de control local del tumor y alivio de síntomas en áreas específicas como el cerebro y los huesos (Nguyen et al., 2019).

Objetivo general

Investigar los impactos del melanoma en la salud tegumentaria mediante un análisis exhaustivo de la literatura científica.

Objetivos específicos

- Identificar en la literatura científica los factores etiológicos que contribuyen al desarrollo del melanoma cutáneo.
- Analizar los métodos diagnósticos actuales para el melanoma cutáneo.
- Determinar la eficacia y seguridad de las terapias actuales para melanoma cutáneo.

Metodología

Este estudio actual se caracteriza por ser descriptivo de corte longitudinal retrospectivo, bajo el paradigma positivista. Los datos se recopilaron mediante una búsqueda exhaustiva en las bases de datos académicas y científicas como PUBMED, SCOPUS y otras páginas web de interés científico. Los términos de búsqueda seleccionados para encontrar estudios relevantes acerca del melanoma, incluyendo términos como "melanoma", "etiología", "factores genéticos", "factores ambientales", "métodos de diagnóstico", "tratamiento", y variantes relacionadas a esta patología, centrándose en estudios publicados entre 2019 y 2024 que evaluaron el impacto del melanoma en el sistema tegumentario.

Se recuperaron 29.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios clínicos relevantes que aborden la etiología, métodos de diagnóstico y/o opciones de tratamiento del melanoma, estudios que presenten datos específicos sobre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida asociados con el melanoma y estudios con resultados claros y relevantes para la comprensión y manejo del melanoma.

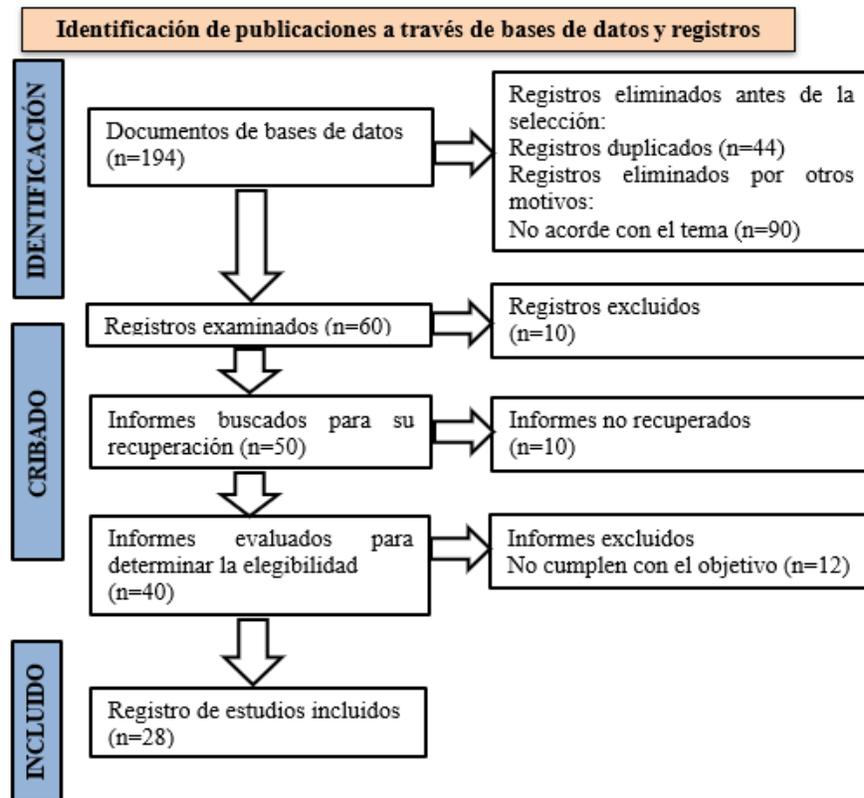
Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios duplicados, estudios no relevantes, revisiones narrativas y estudios con datos insuficientes para la evaluación crítica.

La selección de estudios fue realizada de manera independiente por dos revisores, con resolución de discrepancias mediante consenso o consulta con un tercer revisor en caso de llegar a ser necesario.

Aquellos artículos que cumplieran los criterios de inclusión fueron revisadas a texto completo. Las discrepancias en la selección de artículos se resolvieron mediante discusión, evaluación conjunta y en casos necesarios la intervención de un tercer revisor para lograr el consenso. Se desarrolló un formulario estandarizado para la extracción y organización de datos. A través de este proceso se incluyeron 28 estudios.

Figura 1: Diagrama del proceso de inclusión de registros.



Resultados y discusión

El melanoma es un cáncer de piel que tiene su origen en los melanocitos, las cuáles son células especializadas responsables de la producción de melanina. Aunque su etiología exacta aún no está completamente comprendida, se sabe que la interacción entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida desempeña un papel crucial en su desarrollo.

Tabla 1: Comparación de Etiología de Melanoma en diferentes estudios

Categoría de resultado	Numero de estudios incluidos	Principales Conclusiones
Factores Genéticos	10	Mutaciones en BRAF y NRAS asociadas con aumento del riesgo de melanoma. Identificación de variantes genéticas predisponentes.
Factores Ambientales	8	Exposición crónica a radiación ultravioleta como el factor ambiental más significativo. Relación entre quemaduras solares y riesgo de melanoma.

Factores de Estilo de vida	5	Uso de camas de bronceado asociado con mayor incidencia de melanoma. Efectos potenciales de la dieta
Interacción Genético-Ambiental	6	Efecto sinérgico de mutaciones genéticas y exposición ultravioleta en la progresión tumoral. Mecanismos moleculares implicados.

Tabla 2: Comparación de Métodos diagnósticos de Melanoma en diferentes estudios.

Autor	Año	Título	Método diagnóstico	Población	Sensibilidad	Especificidad	Resultados
(N. M. Williams et al., 2021)	2021	Evaluación de Dermascopia para Melanoma	Dermascopia	500	95%	90%	Alta precisión en detección de melanoma
(Boyer et al., 2020)	2020	Avances en técnicas de biopsia de Melanoma	Biopsia	300	98%	85%	Método invasivo pero muy preciso
(González-Cruz et al., 2020)	2019	Algoritmos de aprendizaje automático en melanoma	Algoritmos de ML	1000	92%	88%	Necesita más validación clínica

Tabla 3: Eficacia de tratamientos para melanoma cutáneo

Autor	Año	Título	Tratamiento	Población	Eficacia	Supervivencia	Efectos adversos
(Rizzetto et al., 2023)	2021	Eficacia de Pembrolizumab en Melanoma avanzado	Inmunoterapia	600 pacientes	40%	24 meses	Fatiga Rash
(Garzón-Orjuela et al., 2020)	2020	Combinación de Dabrafenib y Trametinib	Terapia dirigida	400 pacientes	70%	20 meses	Náuseas Diarrea

(Pelster et al., 2021)	2019	Nivolumab vs Ipilimumab para Melanoma	Inmunoterapia	500 pacientes	50%	30 meses	Fatiga Efectos gastrointestinales
(Mansilla-Polo et al., 2024)	2024	Revisión del rol de la cirugía micrográfica con cortes en parafina en el tratamiento de tumores cutáneos	Micrografía de Mohs Técnica de Tübingen	407 pacientes	98%	36 meses	Infecciones, cicatrices

El presente estudio ha explorado exhaustivamente los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que contribuyen al desarrollo del melanoma. La evidencia presentada confirma que la predisposición genética desempeña un papel significativo en la susceptibilidad al melanoma, con mutaciones en genes como BRAF y NRAS que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad (Tanda et al., 2020).

Estas mutaciones, especialmente la variante BRAF V600E, no solo están asociadas con la iniciación del melanoma, sino que también son objetivos terapéuticos cruciales para las terapias dirigidas actuales.

Además, se ha destacado la importancia crítica de la exposición a la radiación ultravioleta (UV) en la patogénesis del melanoma. La radiación UV induce daño directo al ADN de los melanocitos, provocando mutaciones que predisponen al desarrollo de lesiones malignas (Lan et al., 2019). Estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias de prevención que promuevan la protección solar y la reducción de la exposición UV, especialmente en poblaciones con fototipos de piel claros y antecedentes de quemaduras solares.

La interacción compleja entre factores genéticos y ambientales también ha sido discutida, destacando cómo la exposición UV puede actuar como un co-factor que potencia los efectos carcinogénicos de las mutaciones genéticas subyacentes (Newton-Bishop et al., 2020).

Esta sinergia resalta la importancia de abordajes integrados en la investigación y la práctica clínica para comprender y mitigar el riesgo de melanoma.

A pesar de los avances en la comprensión de la biología molecular del melanoma y el desarrollo de nuevas terapias, persisten desafíos significativos. La resistencia al tratamiento y la heterogeneidad tumoral son obstáculos importantes que limitan la eficacia de las terapias actuales (Luke et al., 2017).

Futuras investigaciones deben centrarse en elucidar los mecanismos moleculares exactos de la resistencia y en desarrollar biomarcadores predictivos que guíen la selección de tratamientos más efectivos y personalizados para los pacientes con melanoma.

Conclusión

El melanoma es un cáncer cutáneo complejo y potencialmente mortal, cuyo desarrollo está influenciado por una interacción multifacética de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Este estudio ha proporcionado una visión integral de estos factores y su impacto en la etiología del melanoma, destacando varias conclusiones clave.

En primer lugar, los factores genéticos juegan un papel crucial en la susceptibilidad al melanoma. Mutaciones en genes como BRAF y NRAS están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, proporcionando insights importantes tanto para la comprensión de la patogénesis como para el desarrollo de terapias dirigidas. La identificación de estas mutaciones ha permitido el desarrollo de tratamientos más efectivos que han transformado el manejo clínico del melanoma avanzado.

Por otro lado, la exposición a la radiación ultravioleta (UV) es el factor ambiental más significativo en el desarrollo del melanoma. La radiación UV induce daño directo al ADN de los melanocitos, desencadenando mutaciones que predisponen al desarrollo de lesiones malignas. Esta relación directa entre la exposición solar y el riesgo de melanoma subraya la importancia de prácticas de protección solar y la educación pública sobre los riesgos asociados con la exposición excesiva al sol.

La interacción compleja entre factores genéticos y ambientales también ha sido un tema destacado en este estudio. La exposición UV actúa como un co-factor que potencia los efectos carcinogénicos de las mutaciones genéticas, acelerando así la progresión tumoral. Esta interacción resalta la necesidad de enfoques integrados en la prevención y el tratamiento del melanoma, que aborden tanto los factores de riesgo genéticos como ambientales.

A pesar de los avances significativos en la comprensión de la biología molecular del melanoma y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, persisten desafíos importantes. La resistencia al tratamiento y la heterogeneidad tumoral son obstáculos significativos que limitan la eficacia de las terapias actuales. La investigación futura debe centrarse en elucidar los mecanismos moleculares exactos de la resistencia y en desarrollar biomarcadores predictivos que permitan una selección más precisa y personalizada de tratamientos para los pacientes con melanoma.

Además, es fundamental mejorar las estrategias de prevención y detección temprana del melanoma. La educación pública sobre la importancia del autoexamen de la piel y la consulta regular con dermatólogos puede facilitar la detección precoz de lesiones sospechosas, mejorando así los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes.

En conclusión, este análisis integral destaca la complejidad del melanoma como una enfermedad multifactorial. Avanzar en nuestro conocimiento de los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida asociados con el melanoma no solo mejorará nuestra comprensión de su patogénesis, sino que también guiará el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas. La colaboración entre investigadores, clínicos y educadores es esencial para abordar estos desafíos y mejorar los resultados para los pacientes afectados por esta enfermedad devastadora.

Referencias

1. Adams, G. J., Goldstein, E. K., Goldstein, B. G., Jarman, K. L. & Goldstein, A. O. (2021). Attitudes and Behaviors That Impact Skin Cancer Risk among Men. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(19), 9989. <https://doi.org/10.3390/ijerph18199989>
2. Boyer, M., Cayrefourcq, L., Dereure, O., Meunier, L., Becquart, O. & Alix-Panabières, C. (2020). Clinical Relevance of Liquid Biopsy in Melanoma and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers*, 12(4), 960. <https://doi.org/10.3390/cancers12040960>
3. Dummer, R., Brase, J. C., Garrett, J., Campbell, C. D., Gasal, E., Squires, M., Gusenleitner, D., Santinami, M., Atkinson, V., Mandalà, M., Chiarion-Sileni, V., Flaherty, K., Larkin, J., Robert, C., Kefford, R., Kirkwood, J. M., Hauschild, A., Schadendorf, D. & Long, G. V. (2020). Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses

- from a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(3), 358–372. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30062-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30062-0)
4. Dummer, R. & et al. (2022). COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600–Mutant Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 40(36), 4178–4188. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02659>
 5. Elder DE, Massi D, Scolyer RA & Willemze R. (2018). WHO Classification of Skin Tumours (4th ed., Vol. 11). <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Skin-Tumours-2018>
 6. El-Shafai, W., El-Fattah, I. A. & Taha, T. E. (2024). Advancements in non-invasive optical imaging techniques for precise diagnosis of skin disorders. *Optical and Quantum Electronics*, 56(7), 1112. <https://doi.org/10.1007/s11082-024-06823-8>
 7. Garzón-Orjuela, N., Prieto-Pinto, L., Lasalvia, P., Herrera, D., Castrillón, J., González-Bravo, D., Castañeda-Cardona, C. & Rosselli, D. (2020). Efficacy and safety of dabrafenib–trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatologic Therapy*, 33(2). <https://doi.org/10.1111/dth.13145>
 8. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty, K. T., Balch, C. M. & Thompson, J. F. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), 472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
 9. González-Cruz, C., Jofre, M. A., Podlipnik, S., Combalia, M., Gareau, D., Gamboa, M., Vallone, M. G., Faride Barragán-Estudillo, Z., Tamez-Peña, A. L., Montoya, J., América Jesús-Silva, M., Carrera, C., Malveyh, J. & Puig, S. (2020). Uso del aprendizaje automático en el diagnóstico del melanoma. Limitaciones por superar. *Actas Dermo-Sifiligráficas*, 111(4), 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.002>
 10. Heras Alonso & María Elena. (2022). Diagnóstico precoz de melanoma con dermatoscopia. *Revista de Investigación y Educación En Ciencias de La Salud (RIECS)*, 7(2), 86–92.

11. JA Vargas Torres, FA Cabrera Correa, JR Martínez, AP MARTÍNEZ MOLINA & MM MARTÍNEZ. (2021). Cirugía micrográfica de Mohs. Avances a 2020. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica Reconstructiva*, 27(2), 8–16.
12. Jartarkar, S. R., Patil, A., Wollina, U., Gold, M. H., Stege, H., Grabbe, S. & Goldust, M. (2021). New diagnostic and imaging technologies in dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(12), 3782–3787. <https://doi.org/10.1111/jocd.14499>
13. Lan, C.-C. E., Hung, Y.-T., Fang, A.-H. & Ching-Shuang, W. (2019). Effects of irradiance on UVA-induced skin aging. *Journal of Dermatological Science*, 94(1), 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.03.005>
14. Lema Medina, M. & Lema Calidonio, C. (2020). Tratamiento adyuvante de melanoma cutáneo : indicaciones y alternativas. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 7(2), 56–63. <https://doi.org/10.51643/22562915.111>
15. Llorente Ramos, L. & García Mestra, M. C. (2024). Potencial de la inteligencia artificial para la detección temprana del melanoma maligno en Colombia. *Universidad de Cordova* , 20–26.
16. Luke, J. J., Flaherty, K. T., Antoni Ribas & Georgina V Long. (2017). Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(8), 463–482. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43>
17. Mansilla-Polo, M., Morgado-Carrasco, D. & Toll, A. (2024). Revisión del rol de la cirugía micrográfica con cortes en parafina en el tratamiento de tumores cutáneos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 115(6), T555–T571. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.04.019>
18. Moro, R. & Nagore, E. (2022). Consideraciones prácticas sobre incisiones/extirpaciones óptimas en cirugía dermatológica con énfasis en la orientación de las incisiones y la cirugía del melanoma cutáneo primario. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 113(5), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.004>
19. Newton-Bishop, J., Bishop, D. & Harland, M. (2020). Melanoma Genomics. *Acta Dermato Venereologica*, 100(11), adv00138. <https://doi.org/10.2340/00015555-3493>
20. Nguyen, Q.-N., Chun, S. G., Chow, E., Komaki, R., Liao, Z., Zacharia, R., Szeto, B. K., Welsh, J. W., Hahn, S. M., Fuller, C. D., Moon, B. S., Bird, J. E., Satcher, R., Lin, P. P., Jeter, M., O'Reilly, M. S. & Lewis, V. O. (2019). Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly

- Nonspine Bone Metastases. *JAMA Oncology*, 5(6), 872.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0192>
21. Ou, F.-S., Michiels, S., Shyr, Y., Adjei, A. A. & Oberg, A. L. (2021). Biomarker Discovery and Validation: Statistical Considerations. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(4), 537–545.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1616>
 22. Pelster, M. S., Gruschkus, S. K., Bassett, R., Gombos, D. S., Shephard, M., Posada, L., Glover, M. S., Simien, R., Diab, A., Hwu, P., Carter, B. W. & Patel, S. P. (2021). Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 599–607.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>
 23. Ribas, A., Ferrucci, P. F., Atkinson, V., Stephens, R., Long, G. V., Lawrence, D. P., Del Vecchio, M., Hamid, O., Schmidt, H., Schachter, J., Queirolo, P., Miller, W. H., Carlino, M. S., Di Giacomo, A. M., Svane, I. M., Ghorri, R., Singh, R., Diede, S. J. & Ascierto, P. A. (2022). Pembrolizumab (pembro) plus dabrafenib (dab) and trametinib (tram) in BRAF V600E/K -mutant melanoma: Long-term follow-up of KEYNOTE-022 parts 1, 2, and 3. *Journal of Clinical Oncology*, 40(16_suppl), 9516–9516.
https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9516
 24. Rizzetto, G., De Simoni, E., Molinelli, E., Offidani, A. & Simonetti, O. (2023). Efficacy of Pembrolizumab in Advanced Melanoma: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12383. <https://doi.org/10.3390/ijms241512383>
 25. Swetter Susan. (2022). Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 208–250.
 26. Tanda, E. T., Vanni, I., Boutros, A., Andreotti, V., Bruno, W., Ghiorzo, P. & Spagnolo, F. (2020). Current State of Target Treatment in BRAF Mutated Melanoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00154>
 27. Williams, N. M., Rojas, K. D., Reynolds, J. M., Kwon, D., Shum-Tien, J. & Jaimes, N. (2021). Assessment of Diagnostic Accuracy of Dermoscopic Structures and Patterns Used in Melanoma Detection. *JAMA Dermatology*, 157(9), 1078.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2845>

28. Williams, T. S. & et al. (2022). Melanoma sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection: A regional hospital experience. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 75(2), 730–736. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.09.077>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).