

ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico y tratamiento multidisciplinario de melanoma temprano y localmente avanzado. Consenso de expertos. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Diagnosis and multidisciplinary treatment of early-stage and locally advanced melanoma: Expert consensus, Colombian Association of Hemato-Oncology (ACHO)

Aylen Vanessa Ospina¹ , Fernando Contreras Mejía² , Andrés Yepes Pérez³ , Carlos Lehmann⁴ , Iván Andrés Bobadilla Arévalo⁵ , Mauricio Lema Medina⁶ , Daniel Andrés Santa Botero⁷ , Javier Cifuentes Quintero⁸ , Paola Jiménez Vásquez⁹ , Laura Bernal Vaca¹⁰ , Henry Idrobo Quintero¹¹ , Haroldo Estrada López¹² , Diego Gómez Abreo¹³ , Eduardo Fierro Abello¹⁴ , Alejandro Orozco Plazas¹⁵ , Jaime González Díaz¹⁶ , Pedro Ramos Guette¹⁷ , Javier Ignacio Godoy Barbosa¹⁸ , Néstor Llinás Quintero¹⁹ , Luz Deisser Suárez Vásquez²⁰ , Isabel Munévar López²¹ , Diego Emilio Lopera Cortés²² , Samuel David Morales Naranjo²³ , Olga Marcela Urrego²⁴ , Ana Francisca Ramírez²⁵ , Mariam Rolón Lopera²⁶ , Carlos Alberto Vargas Baez²⁷ , Carlos Alberto Castro²⁸

Fecha de sometimiento: 19/11/2020, fecha de aceptación: 5/04/2021

Disponible en internet: 1/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.737>

Abstract

Introduction: Melanoma causes 75% of deaths from skin cancer. In 2018, according to GLOBOCAN, 287,723 new melanoma cases were registered, with a mortality of 60,712 cases, which is equivalent to 20% of all incident cases. Alternatives for the treatment of melanoma are based on disease staging and the molecular characteristics of the disease.

Objective: To establish a consensus by common agreement of experts and construct suggestions for the diagnosis and management of early-stage melanoma based on evidence and adjusted to the Colombian context.

Methods: A multidisciplinary expert consensus was established, with the participation of 19 clinical oncologists, 2 soft tissue surgeons, 2 dermatologists, 2 pathologists, and 2 radiotherapists, active members of the Colombian Association of Hemato-Oncology (ACHO). This consensus was carried out in four stages: 1) Structuring of 29 questions, which were scored from 1 to 9; 2) Resubmission of non-consensual questions; 3) Analysis and discussion of responses; and 4) Validation of non-consensual responses by nominal consensus.

Results: Twenty-nine questions related to the diagnosis and treatment of early-stage melanoma were discussed in order to construct suggestions based on evidence proven by experts, as well as on internationally recognized oncology management guidelines adapted to the Colombian context and reality.

Conclusions: Multidisciplinary suggestions are offered for the diagnosis and treatment of early-stage melanoma, which should be considered in order to guide decision-making and homogenize clinical practice according to the Colombian context and the characteristics of the Colombian health care system. This is an academic and non-regulatory document.

Keywords (MeSH): melanoma, therapy, immunotherapy, surgery, radiotherapy.

1. Oncóloga clínica. ICCAL Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá, Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia

2. Oncólogo clínico, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

3. Oncólogo clínico, Hospital San Vicente Fundación, Clínica de Oncología Astorga. Medellín, Colombia

4. Cirujano de mama y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología, Centro Oncológico del Country, Clínica Colombia. Bogotá, Colombia

5. Radioterapeuta, Centro de control del cáncer – Clínica del Country, Bogotá, Colombia

6. Hemato-oncólogo, Clínica de Oncología Astorga. Medellín, Colombia

7. Oncólogo clínico, Clínica de Medellín. Medellín, Colombia

8. Radioterapeuta, Hospital Militar Central, Fundación Cardjoinfantil. Bogotá, Colombia

9. Oncóloga clínica, Hemato-Oncólogos Asociados. Bogotá, Colombia

10. Oncóloga clínica, Clínica Colombia, Clínica de Marly. Bogotá, Colombia

11. Hemato-oncólogo, Universidad del Valle, Universidad Libre. Cali, Colombia

12. Oncólogo clínico, Universidad de Cartagena, Centro Radio Oncológico del Caribe. Cartagena, Colombia

13. Oncólogo clínico, Hospital Internacional de Colombia. Bucaramanga, Colombia

14. Dermatólogo, Oncoderma SAS. Cali, Colombia

15. Cirujano de mama y tejidos blandos, Clínica Los Nogales. Bogotá, Colombia

16. Hemato-Oncólogo, Oncólogos de Occidente, Manizales-Armenia-Pereira, Colombia

17. Oncólogo clínico, Oncocare - Sanitas EPS. Bogotá, Colombia

18. Hemato-Oncólogo, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

19. Oncólogo clínico, Fundación Colombiana de Cancerología, Clínica vida, Medellín, Colombia

20. Oncóloga Clínica, Instituto de Cancerología Clínica de la Américas, Medellín, Colombia

21. Oncóloga Clínica, Hospital Militar Central, Fundación Cardjoinfantil. Bogotá, Colombia

22. Oncólogo clínico, Oncólogos de Occidente SAS, Cali, Colombia

23. Patólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital de San José. Bogotá, Colombia

24. Oncóloga Clínica, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

25. Dermatólogo, Oncoderma SAS. Cali, Colombia

26. Patóloga, Dermatólogo, Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

27. Oncólogo Clínico, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

28. Epidemiólogo, SILES Consultores SAS, Investigación y Educación en Salud. Bogotá. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Aylen Vanessa Ospina **Correo electrónico:** avospina@hotmail.com

Resumen

Introducción: El melanoma ocasiona el 75% de las muertes por cáncer de piel. Según GLOBOCAN, en 2018 se presentaron 287.723 casos nuevos de melanoma, con una mortalidad de 60.712 casos, que equivale al 20% del total de los casos incidentes. Las alternativas para el tratamiento del melanoma se fundamentan en la estratificación de la enfermedad, y en las características moleculares de la enfermedad.

Objetivo: Consensuar, por común acuerdo de expertos, sugerencias para el diagnóstico y manejo de melanoma temprano basadas en la evidencia y ajustadas al contexto colombiano.

Métodos: Se llevó a cabo un consenso de expertos multidisciplinario, constituido por 19 oncólogos clínicos, 2 cirujanos de mama y tejidos blandos, 2 dermatólogos, 2 patólogos y 2 radioterapeutas, miembros activos de la Asociación Colombiana de Hemato Oncología (ACHO). Este consenso se realizó en 4 etapas: 1. Estructuración de 29 preguntas, que se calificaron de 1 a 9. 2. Reenvío de las preguntas no consensuadas. 3. Análisis y discusión de las respuestas. 4. Las respuestas no consensuadas se llevaron a un consenso nominal.

Resultados: Se discutieron 29 preguntas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de melanoma temprano, se construyeron sugerencias basadas en evidencia utilizada por los expertos y en guías de manejo de oncología reconocidas internacionalmente, adaptadas al contexto y realidad colombianos.

Conclusiones: Se presentan sugerencias multidisciplinarias para el diagnóstico y tratamiento de melanoma temprano, las cuales debe considerarse para orientar la toma de decisiones y homogenizar la práctica clínica de acuerdo al contexto colombiano y a las características propias del sistema de salud del país. Este es un documento académico y no regulatorio.

Palabras clave: melanoma, tratamiento, inmunoterapia, cirugía, radioterapia

Introducción

El cáncer de piel se clasifica en carcinoma basocelular (75%), carcinoma escamocelular (20%) y melanoma (5%), este último es el menos frecuente; sin embargo, es el más agresivo, ocasionando aproximadamente el 75% de muertes por cáncer de piel (1, 2), siendo el quinto tipo cáncer en orden de frecuencia en Estados Unidos (3). La Sociedad Americana de Cáncer, en su último reporte estadístico de 2020, describió cambios en las tasas de mortalidad, basado en que las curvas de crecimiento de las muertes en general tuvieron su máxima expresión en 1991, y a partir de este año el aumento se mantuvo estable hasta 2017, donde empezaron a disminuir, atribuyéndose este cambio a las nuevas alternativas diagnósticas, a la identificación temprana y a las nuevas opciones de tratamiento (4).

Según GLOBOCAN, en 2018 se presentaron 287.723 casos nuevos de melanoma, con una mortalidad de 60.712 casos, que equivale al 21,4% del total de los casos incidentes (5), la mayoría en población caucásica, en regiones donde la exposición solar es más frecuente y en adultos mayores, duplicando su incidencia después de los 70 años (4, 6). Con respecto a su distribución anatómica, el melanoma se ubica en el 43% de los casos en las extremidades, seguido del tronco en un 34%, y 12% en la región facial, debutando como una lesión localizada en el 84%, y en el 4% como una patología metastásica (7, 8). En los últimos 10 años, la incidencia se ha incrementado en un 2%

aproximadamente, esto debido a que el tumor se está presentando en población más joven y el diagnóstico temprano se ha convertido en una estrategia para enfrentar la letalidad de este tumor (8). En América, las tasas de incidencia para Colombia se acercan a los 4 casos por cada 100.000 habitantes, ubicándola en cuarta posición, precedida por Estados Unidos, Canadá y Uruguay. Este incremento en la incidencia se ha relacionado con los estilos de vida, que han cambiado en los últimos años y los cuales se asocian a una mayor exposición a la radiación ultravioleta. García y cols. mencionan, en un estudio descriptivo del 2017, que en Colombia la mayoría de casos se concentran en la región andina (2.500-3.300 metros sobre el nivel del mar) y que la mortalidad se asocia al foto-tipo cutáneo de la población (9). Es importante mencionar que estas estadísticas nacionales están basadas en reportes del sistema de salud colombiano, que a su vez remite esta información a agencias internacionales como GLOBOCAN, que tiene la limitación de no ser un registro poblacional que permita generar reportes y otras variables ligadas al seguimiento y la mortalidad. La disponibilidad de un registro poblacional estructurado aportaría información relevante para la generación e implementación de políticas de salud, enfocadas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, asimismo para una adecuada inversión de los recursos (10).

Según los datos de la cuenta de alto costo del año 2018, la frecuencia de melanoma en relación hombre-mujer es 1.6:1, la edad media de presentación es

62.5 años, siendo más frecuente a partir de los 45 años. Comparativamente, se observó un aumento de la proporción de casos nuevos desde el 2015, con una de mortalidad del 26% en concordancia con el comportamiento de esta neoplasia a nivel internacional (11).

El pronóstico del melanoma se relaciona directamente con el nivel de invasión en la piel o Breslow y el tamaño del tumor, alcanzando una sobrevida del 90% a 5 años en lesiones localizadas de 1 mm. o menos, mientras que para las lesiones más profundas que sobrepasan este tamaño, la sobrevida puede reducirse hasta un 50% a 5 años (8). Adicionalmente, las características del diagnóstico juegan un papel relevante para determinar una conducta clínica, obligando a una evaluación detallada de la lesión que debe complementarse con la caracterización molecular, permitiendo una identificación de mutaciones para los tratamientos dirigidos. Así, la presencia de ulceración, el grosor tumoral, la tasa mitótica y el compromiso ganglionar son algunos de los puntos de partida para su estadificación, la cual se clasifica en V estadios: la etapa 0 es melanoma in situ (intraepitelial), las etapas I y II son enfermedad cutánea invasiva localizada, la etapa III es enfermedad ganglionar regional y la etapa IV es enfermedad metastásica a distancia (8, 12). Estos elementos diagnósticos están estrechamente relacionados con las características y condiciones de la toma de la biopsia, su procesamiento e interpretación, lo cual permite un análisis clínico apropiado y por ende una correcta terapéutica.

Las alternativas para el tratamiento del melanoma, se fundamentan en la estadificación y en las características moleculares de la enfermedad. El manejo estándar de la enfermedad localizada es la resección quirúrgica oncológica y evaluación de las cadenas ganglionares, seguida de terapia sistémica adyuvante dependiendo de la extensión, del compromiso local y ganglionar. En caso de enfermedad avanzada, el manejo se realiza con terapia oncológica sistémica. Durante la última década, el tratamiento médico ha sido completamente revaluado y se basa en la administración de inmunoterapia con inhibidores de “check point” y terapia blanco dirigida (8, 13). Esto gracias al conocimiento de los diferentes mecanismos de oncogénesis que se han descubierto recientemente en esta patología, obligando a realizar un abordaje personalizado y teniendo en cuenta que estas nuevas

intervenciones han demostrado un impacto positivo en el pronóstico de los pacientes (14).

En concordancia con esta situación, las agremiaciones científicas deben hacer frente a aspectos como: la disponibilidad de nuevas tecnologías sanitarias de diagnóstico y tratamiento, y la homogeneización de la práctica clínica, por lo cual estrategias como los consensos de expertos permiten identificar las diferentes alternativas de tratamiento disponibles a nivel mundial y nacional, teniendo en cuenta las indicaciones basadas en evidencia, esperando consolidar conductas que permitan ofrecer al paciente con diagnóstico de cáncer un abordaje integral, con acceso a las opciones terapéuticas que han demostrado efectividad e impacto en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

De acuerdo a lo anterior, se genera la idea de realizar un consenso multidisciplinario para el tratamiento del melanoma localizado y localmente avanzado, adaptado a nuestro contexto local, con la intención de homogeneizar la práctica y unificar la toma de decisiones en situaciones controversiales tales como la realización del vaciamiento ganglionar y la administración de terapias locales, procedimientos que han sido revaluados en los últimos años con la disponibilidad de nueva evidencia científica.

Con este proyecto, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) pretende consolidar la información y la experiencia de la vida real, con el fin de ofrecer un documento orientador a los diferentes profesionales de la salud que participen en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma, esperando mejorar la calidad de la atención de todos los enfermos de melanoma en Colombia.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este trabajo fue consensuar, por común acuerdo de expertos, sugerencias para el diagnóstico y manejo de melanoma temprano basadas en la evidencia y ajustadas al contexto colombiano.

Métodos

Se estructuró un consenso de expertos constituido por 19 oncólogos clínicos, 2 dermatólogos, 2 cirujanos de mama y tejidos blandos, 2 radioterapeutas y

2 patólogos; todos con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de melanoma y miembros activos de la ACHO. A partir de este grupo de expertos, se estructuró el equipo desarrollador conformado por 3 oncólogos, quienes lideraron el consenso, y quienes se encargaron de construir las preguntas y de orientar el consenso. De la misma forma, se realizó una revisión de la literatura, se tuvieron en cuenta guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y artículos primarios, que el grupo de expertos consideró relevante con el fin de soportar las sugerencias.

Adicionalmente, el doctor Alfonso Berrocal, presidente del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma, participó como experto-asesor en la elaboración de este artículo.

Ejecución del consenso

El desarrollo del consenso se llevó a cabo en 4 etapas (Figura 1).

Etapa 1: El grupo desarrollador realizó una revisión de la literatura, identificando documentos que han sido utilizados por los expertos y que, de acuerdo con las recomendaciones de la ACHO, son el soporte para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. A partir de esta revisión se estructuraron 29 preguntas fundamentadas en la importancia de homogeneizar la práctica clínica y donde se evaluó la posibilidad de unificación de criterios clínicos basado en la experiencia y en el contexto del sistema de salud colombiano. De la misma forma, el grupo desarrolló las preguntas de

acuerdo con la especialidad de cada experto; sin embargo, cualquier especialista podía calificar la pregunta si así lo consideraba. Con el fin de calificar las opciones de cada pregunta se usó una escala de 1 a 9, (1 se definió como lo más inapropiado o lo que no se haría en la práctica clínica y 9 lo más apropiado o lo que se haría como primera línea). Teniendo en cuenta este procedimiento, se elaboró una matriz para la consolidación y análisis de los resultados. Las preguntas y las opciones fueron construidas en Google-Formularios para el envío a los expertos de manera remota.

Etapa 2: Después de recibir la calificación de la primera ronda, estas fueron consolidadas en la matriz de análisis utilizando medianas, donde se definió consenso cuando las medianas resultaban entre 1 a 3, o entre 7 a 9. Posteriormente, se envió este consolidado para que los expertos revisaran en detalle las calificaciones de manera enmascarada.

Etapa 3: Se construyó un nuevo cuestionario con las preguntas no consensuadas en la primera ronda, que fue enviado para calificación. Una vez fueron devueltos los cuestionarios por los expertos, se analizó la información y las opciones que no consensuaron pasaron al consenso nominal para discusión.

Etapa 4: Para esta sesión, se conformó el consenso nominal con los expertos donde se discutió cada pregunta hasta llegar al consenso definitivo de las opciones.

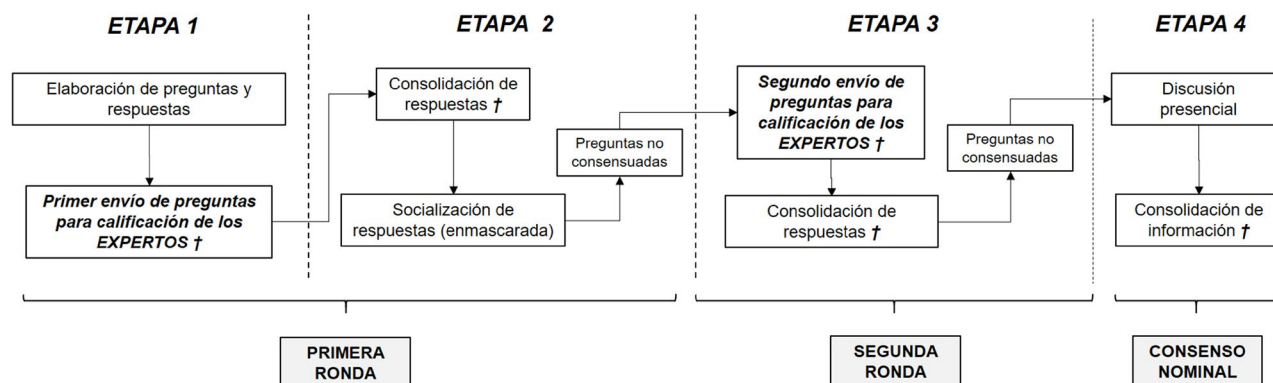


Figura 1. Procedimiento

† Un médico epidemiólogo, estructuró las preguntas en una plataforma de Google Forms y realizó los envíos a los expertos. Posteriormente, se exportó la base de datos de las calificaciones a STATA 13 para su análisis estadístico.

Resultados

Se elaboraron y discutieron 29 preguntas para el diagnóstico y tratamiento de melanoma temprano, donde participaron 27 expertos entre oncólogos clínicos, dermatólogos, cirujanos de mama y tejidos blandos, radioterapeutas y patólogos, de Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga y Cartagena, con un promedio de experiencia de 14 años y todos miembros de la ACHO.

Se consideraron las siguientes preguntas:

1. ¿Cómo se debe realizar el tamizaje para melanoma?
2. ¿Cuál es la mejor conducta para el estudio de una lesión de piel sugestiva de melanoma?
3. ¿Cuáles son las características de toma e interpretación que debe tener la biopsia de una lesión concordante con melanoma para diagnóstico por el patólogo?
4. ¿Cuáles son las características de conservación de la muestra tomada por biopsia para respetar la composición tisular y su expresión antigénica?
5. ¿Cuáles son las características que debe tener el informe de patología de una biopsia escisional de lesión primaria de melanoma?:
6. ¿Cómo y cuándo se debe realizar la determinación del marcador molecular B-RAF en melanoma?
7. ¿Cuándo se considera la realización de la mutación de C-KIT en los melanomas en estadio temprano?
8. ¿Cuándo se debe considerar la medición de la mutación de N-RAS en estadios tempranos de melanoma?
9. ¿Cuál debe ser la conducta en los pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de melanoma no metastásico ESTADIO 0 o ESTADIO IA (compromiso menor de 0,8 mm.) sin ulceración?
10. ¿Cuáles son los factores de alto riesgo para considerar la realización de ganglio centinela según el reporte de biopsia y clasificación de estadio IB?
11. ¿Cuál debe ser la conducta en pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de melanoma no metastásico ESTADIO IB (T1b) menor de 0,8 mm. con ulceración, o compromiso entre 0,8 mm. a 1 mm. con o sin ulceración, T2a mayor de 1-2 mm. sin ulceración, sin evidencia de compromiso ganglionar regional clínica ni radiológica?
12. ¿Cuál debe ser la conducta para los pacientes asintomáticos con melanoma estadio IIA (T2b y T3a) y IIB (T3b y T4a) sin evidencia de compromiso ganglionar regional clínica ni radiológica?
13. ¿Cuál debe ser la conducta para los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIC (T4b), sin evidencia de compromiso ganglionar regional clínica ni radiológica?
14. ¿Cómo se debe realizar la evaluación ganglionar previa al procedimiento de ganglio centinela?
15. ¿Cuál es el profesional idóneo para realizar la biopsia de ganglio centinela, así como el vaciamiento ganglionar?
16. ¿Cuáles son las características que debe incluir el informe de patología, resultado de la biopsia del ganglio centinela?
17. ¿Cuál debe ser la conducta en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIIA (T1a/b, T2a y ganglio centinela positivo)?
18. ¿Cuál es la conducta en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIIB, IIIC con ganglio centinela positivo?
19. ¿Cuáles son los criterios de alto riesgo para considerar vaciamiento ganglionar en caso de ganglio centinela positivo?
20. ¿Cuál es la conducta en pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIID (ganglio regional clínicamente positivo / palpable equivalente a N3b y N3c)?
21. ¿Cuál debe ser el tratamiento en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO III (con lesiones satélites en tránsito reseables)?
22. ¿Cuál debe ser el tratamiento en pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO III postcirugía de resección completa de lesiones en tránsito, sin evidencia de enfermedad residual?

23. ¿Cuál debe ser el tratamiento en pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO III (con lesiones en tránsito sin posibilidad de resección completa)?
24. ¿Cuál debe ser el tratamiento en pacientes con ECOG 0-2, con diagnóstico de melanoma previamente tratado con resección del tumor primario que presentan recurrencia ganglionar limitada, resecable y sin antecedente de resección ganglionar?
25. ¿Cuál debe ser el tratamiento de pacientes con ECOG 0-2 y diagnóstico de melanoma previamente tratados que presentan recurrencia ganglionar irresecable, con antecedente de resección ganglionar?
26. ¿Cuáles son las indicaciones para administrar tratamiento con radioterapia en pacientes con melanoma?
27. ¿Cuál es el seguimiento recomendado en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO 0 o ESTADIO IA-IIA?
28. ¿Cuál es el seguimiento recomendado en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIB - III?
29. ¿Cómo debe ser el abordaje ideal de los pacientes con melanoma?

Sugerencias

1. ¿Cómo se debe realizar el tamizaje para melanoma?
- Se recomienda que los pacientes que presenten alguno de los factores de riesgo (listado) para melanoma, sean remitidos al dermatólogo oncólogo, o a un dermatólogo con experiencia en lesiones malignas de piel para seguimiento periódico.
 - Factores de riesgo para melanoma:
 - Mayor de 60 años.
 - Predisposición fenotípica con presencia de nevus (50 o más) y múltiples pecas.
 - Historia personal de quemaduras de 3 o más quemaduras solares en la infancia o en la juventud.
 - Lesiones pre neoplásicas como queratosis actínicas o historia de cáncer de piel escamocelular o baso celular.

- Inmunodeficiencia adquirida o por trasplante de órgano.
 - Historia familiar de melanoma.
 - Exposición solar crónica.
- (14-17)

2. ¿Cuál es la mejor conducta para estudio de una lesión de piel sugestiva de melanoma?

- Se recomienda que todo paciente con lesión de piel con alguna de las características clínicas que sugieran melanoma maligno (listado), siempre sea remitido a valoración por un dermatólogo oncólogo, o un dermatólogo con experiencia en lesiones malignas de piel para evaluación y definir toma de biopsia.
- Características clínicas que sugieren melanoma maligno:
 - Asimetría.
 - Bordes irregulares.
 - Coloración no uniforme.
 - Diámetro mayor de 6 mm.
 - Evolución que cambia en el tiempo (cambio de apariencia).

(15, 17, 18)

3. ¿Cuáles son las características de toma e interpretación que debe tener la biopsia de una lesión concordante con melanoma para diagnóstico por el patólogo?

Se recomienda:

- Análisis y estudio por un patólogo que tenga experiencia en evaluación de lesiones pigmentadas.
- La biopsia debe ser escisional y que permita cierre simple con 1-3 mm. de márgenes.
- En los miembros superiores e inferiores, la incisión debe realizarse en el eje mayor de la extremidad, longitudinal y paralela a los ganglios linfáticos para no alterar el drenaje linfático.
- En caso de una lesión sospechosa irresecable, la biopsia debe ser tomada en la zona más elevada, profunda, con más atipia clínica, y guiada por dermatoscopio en lo posible.

(14, 19, 20)

4. ¿Cuáles son las características de conservación de la muestra tomada por biopsia para respetar la composición tisular y su expresión antigénica?

- Se recomienda que la biopsia sea conservada en formol tamponado (10%, pH 7.0), fijada por 24 horas y no superar 48 horas.

(12, 19)

5. ¿Cuáles son las características que debe tener el informe de patología de una biopsia escisional de lesión primaria de melanoma?

- Se recomienda que debe incluir:
 - Tipo de biopsia realizada.
 - Localización y lateralidad del tumor.
 - Tipo histológico.
 - Presencia o no de ulceración.
 - Profundidad del tumor - Índice de Breslow.
 - Compromiso de márgenes laterales.
 - Índice de mitosis.
 - Compromiso o no de margen profundo.
 - Presencia de microsateletosis.
 - Presencia de invasión linfovascular.
 - Estadiaje pT.

(12, 18, 19)

6. ¿Cómo y cuándo se debe realizar la determinación del marcador molecular B-RAF† en melanoma?

- Se recomienda que se realice en laboratorios experimentados y validados con supervisión de un patólogo o biólogo molecular, y en los casos de enfermedad que requiera definir administración de terapia sistémica adyuvante (estadio III de alto riesgo).

† Gen mediador en la vía mitogen-activated protein kinase (MAPK)

(21-24, 56)

7. ¿Cuándo se considera la realización de la mutación de C-KIT† en los melanomas en estadio temprano?

- Se considera que este marcador no tiene utilidad en los estadios tempranos de melanoma.

- Se considera tenerlo en cuenta en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico de origen en mucosas para el uso de terapia blanco dirigida.

† Factor de crecimiento hematopoyético, ligando de la proteína C-KIT

(21, 22, 54)

8. ¿Cuándo se debe considerar la medición de la mutación de N-RAS† en estadios tempranos de melanoma?

- No se recomienda realizar de rutina, ya que no hay evidencia actual para para tomar una conducta terapéutica o definir pronóstico en pacientes con melanoma temprano.

† Proteínas con actividad GTPasa, involucrada en la transducción de señales monoméricas de la unión a GTP

(21, 22, 23,55)

9. ¿Cuál debe ser la conducta en los pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de melanoma no metastásico ESTADIO 0 o ESTADIO IA (compromiso menor de 0,8 mm.) sin ulceración?

- Se recomienda resección quirúrgica oncológica con bordes de 0,5 cm. a 1 cm. para melanoma in situ y de 1 cm. para melanoma estadio I.
- No se considera pertinente realizar laboratorios ni imágenes de estadificación, tampoco estudio de mutación de B-RAF.

(8, 23, 26-28)

10. ¿Cuáles son los factores de alto riesgo para considerar la realización de ganglio centinela según el reporte de biopsia y clasificación de estadio IB?

- Los factores de alto riesgo a tener en cuenta son:
 - T1b menor de 0,8 mm. con ulceración o entre 0,8 mm. a 1 mm. con o sin ulceración.
 - T1 menor de 0,8 mm. sin ulceración, borde profundo positivo.

- En los tumores T1a menores de 0.8 mm. no está indicado de rutina; sin embargo, la presencia de otros factores adversos como alto índice mitótico $>$ o igual a 2 /mm² (principalmente en jóvenes) invasión linfovascular, o combinación de estos factores, se debe discutir con el paciente explicando riesgo-beneficio, y en junta multidisciplinaria.
- En todos los tumores T2a.

(8, 26, 28, 30)

11. ¿Cuál debe ser la conducta en pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de melanoma no metastásico ESTADIO IB (T1b) menor de 0,8 mm. con ulceración, o compromiso entre 0,8 mm. a 1 mm. con o sin ulceración, T2a mayor de 1-2 mm. sin ulceración, sin evidencia de compromiso ganglionar regional clínica ni radiológica?

- Se recomienda:
 - Resección quirúrgica oncológica con bordes de 1 cm. siempre con biopsia de ganglio centinela como factor pronóstico.
 - No se considera pertinente realizar laboratorios ni imágenes de estadificación, así como tampoco estudio mutación de B-RAF.

(14, 27, 30-33).

12. ¿Cuál debe ser la conducta para los pacientes asintomáticos con melanoma estadio IIA (T2b y T3a) y IIB (T3b y T4a) sin evidencia de compromiso ganglionar regional clínica ni radiológica?

- Se recomienda:
 - Resección quirúrgica oncológica con bordes libres de 1 a 2 cm. para T2 y margen de 2 cm. para T3 y T4 con biopsia de ganglio centinela como factor pronóstico.
 - Realización de ganglio centinela en todos los pacientes.
 - La realización de laboratorios e imágenes de estadificación, se deben considerar de acuerdo al juicio clínico, y teniendo en cuenta la presencia de signos y síntomas que lo sugieran.
 - No se recomienda hacer estudio mutación de B-RAF en estos estadios.

(8, 22, 25, 28, 30-33).

13. ¿Cuál debe ser la conducta para los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIC (T4b), sin evidencia de compromiso ganglionar regional clínica ni radiológica?

- Se recomienda:
 - Resección quirúrgica oncológica con bordes de 2 cm. más biopsia de ganglio centinela como factor pronóstico.
 - Administración de tratamiento adyuvante con interferón (en caso de disponibilidad comercial del medicamento en el país).
 - No se recomienda hacer estudio mutación de B-RAF en estos estadios.

(4, 30-36).

14. ¿Cómo se debe realizar la evaluación ganglionar previa al procedimiento de ganglio centinela?

- Se recomienda:
 - Realizar siempre ultrasonografía ganglionar en el paciente sin evidencia clínica de adenomegalias.
 - Realizar ultrasonografía ganglionar, si existe duda en el examen físico sobre la presencia de ganglios regionales comprometidos.

(8, 25, 28).

15. ¿Cuál es el profesional idóneo para realizar la biopsia de ganglio centinela, así como el vaciamiento ganglionar?

- Se recomienda que estos procedimientos sean realizados por un cirujano oncólogo (cirujano con entrenamiento formal en cirugía oncológica, cirujano de seno y tejidos blandos o cirujano de cabeza y cuello), según la ubicación topográfica del tumor.

(8, 25, 37).

16. ¿Cuáles son las características que debe incluir el informe de patología, resultado de la biopsia del ganglio centinela?

- Se recomienda siempre describir:
 - Número de ganglios centinelas.
 - Número de ganglios positivos.

- Localización de las metástasis en el ganglio (subcapsular, intraparenquimatoso o ambas).
- Diámetro de la metástasis mayor.
- Presencia o ausencia de compromiso extranodal.

(8, 18, 25, 37).

17. ¿Cuál debe ser la conducta en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIIA (T1a/b, T2a y ganglio centinela positivo)?

- Se recomienda:
 - Realizar imágenes diagnósticas de estadificación basales.
 - En pacientes con enfermedad de bajo riesgo definida como: primario no ulcerado menor o igual a 2 mm., compromiso ganglio centinela menor de 1 mm., la toxicidad de tratamiento adyuvante excede el beneficio y no se recomienda administrarlo rutinariamente.
 - En pacientes de alto riesgo, se recomienda realizar estudio de mutación de B-RAF para definir tratamiento adyuvante.
 - No se recomienda realizar vaciamiento ganglionar de rutina en este grupo de pacientes.
 - Después del tratamiento quirúrgico de tumor primario, realizar seguimiento con ultrasonido en lecho ganglionar cada 4 meses durante 2 años, luego cada 6 meses hasta el quinto año.
 - Administrar tratamiento adyuvante en caso de compromiso de ganglio centinela mayor de 1 mm, con dabrafenib más trametinib (si presenta mutación B-RAF), o pembrolizumab (cuando tenga registro INVIMA), previa evaluación de la comorbilidad del paciente, riesgo/beneficio y explicación de la toxicidad asociada a cada medicamento.

(8, 22, 23, 25, 30-33, 38-42).

18. ¿Cuál es la conducta en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIIB, IIIC con ganglio centinela positivo?

- Se recomienda siempre realizar:
 - Estudio de mutación de B-RAF.
 - Estudios de estadificación basales.

- Seguimiento con ultrasonido en lecho ganglionar, cada cuatro meses durante dos años, luego cada seis meses hasta el quinto año, en los pacientes a quienes no se les realizó vaciamiento ganglionar.

- No se recomienda realizar vaciamiento ganglionar rutinariamente; se debe considerar SOLO en pacientes de alto riesgo, previa discusión de los riesgos y beneficios.

- Se considera pertinente administrar tratamiento adyuvante previa evaluación de la comorbilidad del paciente, valoración riesgo/beneficio y explicación de la toxicidad asociada a cada medicamento, con cualquiera de las siguientes opciones:

- Nivolumab.
- Pembrolizumab.
- Dabrafenib/trametinib, si presenta mutación B-RAF.

(8, 25, 30-34, 39-44).

19. ¿Cuáles son los criterios de alto riesgo para considerar vaciamiento ganglionar en caso de ganglio centinela positivo?

- Compromiso ganglionar extracapsular.
- Más de tres ganglios centinelas positivos.
- Dos regiones ganglionares comprometidas.
- Dificultad del paciente para adherencia a seguimiento clínico periódico.
- Si durante seguimiento con ultrasonografía hay una evidencia posterior de recurrencia ganglionar regional en ausencia de metástasis a distancia.

(8, 25, 30-33, 45)

20. ¿Cuál es la conducta en pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIID (ganglio regional clínicamente positivo / palpable equivalente a N3b y N3c)?

- Se recomienda:
 - Realizar siempre vaciamiento ganglionar.
 - Estudio de mutación B-RAF siempre.
 - Imágenes de estadificación, incluyendo resonancia magnética nuclear cerebral.

- Se considera pertinente administrar tratamiento adyuvante con cualquiera de las siguientes opciones, previa evaluación de la comorbilidad del paciente, valoración riesgo/beneficio y explicación de la toxicidad asociada a cada medicamento:

- Nivolumab.
- Pembrolizumab (cuando tenga registro INVIMA).
- Dabrafenib más trametinib si presenta mutación B-RAF.

(8, 23, 25, 30-34, 39-44).

21. ¿Cuál debe ser el tratamiento en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO III (con lesiones satélites en tránsito reseables)?

- Se recomienda
 - Realizar resección quirúrgica completa.
 - Considerar la perfusión aislada de extremidad con melfalán, en caso de progresión localizada durante tratamiento sistémico, previa discusión del caso en una junta multidisciplinaria donde se evalúe riesgo/beneficio y teniendo en cuenta que debe realizarse en un centro especializado con la experiencia en el procedimiento.

(8, 25).

22. ¿Cuál debe ser el tratamiento en pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO III postcirugía de resección completa de lesiones en tránsito, sin evidencia de enfermedad residual?

- Se considera pertinente administrar tratamiento adyuvante, previa evaluación de la comorbilidad del paciente, valoración riesgo/beneficio y explicación de la toxicidad asociada a cada medicamento, con cualquiera de las siguientes opciones:
- Nivolumab.
- Pembrolizumab (cuando tenga registro INVIMA).
- Dabrafenib más trametinib si presenta mutación de B-RAF.

(8, 23, 25, 39-42, 44).

23. ¿Cuál debe ser el tratamiento en pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO III (con lesiones en tránsito sin posibilidad de resección completa)?

- Se recomienda:
 - Tratamiento sistémico con intención paliativa.
 - Administración de T-VEC† intralesional (si hay disponibilidad en el país).
 - Considerar la perfusión aislada de extremidad con melfalán, en caso de progresión localizada durante tratamiento sistémico, previa discusión del caso en una junta multidisciplinaria donde se evalúe riesgo/beneficio y teniendo en cuenta que debe realizarse en un centro especializado con experiencia en el procedimiento.

† Talimogene laherparepvec, virus oncolítico

(8, 25, 57).

24. ¿Cuál debe ser el tratamiento en pacientes con ECOG† 0-2, con diagnóstico de melanoma previamente tratado con resección del tumor primario que presentan recurrencia ganglionar limitada, reseable y sin antecedente de resección ganglionar?

- Se recomienda
 - Vaciamiento ganglionar seguido de tratamiento adyuvante, previa evaluación de la comorbilidad del paciente, valoración riesgo/beneficio y explicación de la toxicidad asociada a cada medicamento, con cualquiera de las siguientes opciones:
 - Inmunoterapia con nivolumab, pembrolizumab (cuando tenga registro INVIMA), considerar ipilimumab, si ya recibió tratamiento anti PD-1 y presentó recidiva menor de 6 meses después de tratamiento primario.
 - Dabrafenib más trametinib si presenta mutación de B-RAF.

† Escala de calidad de vida en pacientes con cáncer "Eastern Cooperative Oncology Group"

(22, 39, 41-44, 46-49, 56).

25. ¿Cuál debe ser el tratamiento de pacientes con ECOG 0-2 y diagnóstico de melanoma previamente tratados que presentan recurrencia ganglionar irresecable, con antecedente de resección ganglionar?

- Se recomienda:
 - Administración de T-VEC intralesional (si hay disponibilidad en el país).
 - Ofrecer tratamiento con intención paliativa previa evaluación de la comorbilidad del paciente, valoración riesgo/beneficio y explicación de la toxicidad asociada a cada medicamento, con cualquiera de las siguientes opciones: tratamiento con intención paliativa con cualquiera de las siguientes opciones:
 - Inmunoterapia con nivolumab o pembrolizumab.
 - Considerar ipilimumab si recibió tratamiento anti PD-1 previamente con recurrencia dentro de los 6 meses después de iniciado el tratamiento.
 - Si presenta mutación de B-RAF administrar terapia anti B-RAF + MEK† paliativa con dabrafenib más trametinib, vemurafenib más cobimetinib o encorafenib más binimetinib (cuando esté disponible en el país).
 - Manejo de mejor cuidado de soporte sintomático paliativo, si presenta mal estado funcional con ECOG mayor o igual 2, no candidato a continuar manejo sistémico oncológico.

† Proteína quinasa, mediador en la vía de la “mitogen-activated protein kinase (MAPK)

(8, 23, 25, 39-44, 46-49).

26. ¿Cuáles son las indicaciones para administrar tratamiento con radioterapia en pacientes con melanoma?

- Se recomienda:

Enfermedad localizada

- La administración de radioterapia con intención adyuvante debe discutirse en junta multidisciplinaria, teniendo en cuenta que el objetivo de este tratamiento es disminuir el riesgo de recurrencia loco-regional en pacientes con factores de alto riesgo de recurrencia.
- Evaluar siempre el riesgo/beneficio y el impacto de la toxicidad debe ser considerado en el contexto de la disponibilidad de nuevas

terapias adyuvantes altamente efectivas y sin retrasar el inicio de las mismas.

- Los factores de alto riesgo para recurrencia loco regional a considerar para administración de radioterapia adyuvante son: presencia de bordes de resección positivos, melanoma desmoplásico con márgenes cercanos, componente neurotrópico extenso o con recurrencia local. Adicionalmente, extensión extranodal y según la ubicación anatómica y número de ganglios comprometidos: a nivel de parótida compromiso metastásico ganglionar ≥ 1 , cuello o axila ≥ 2 y región inguino-femoral ≥ 3 . Según tamaño ganglionar, ≥ 3 cm. en cuello o axila y/o ≥ 4 cm. en región inguino-femoral.
- Se debe considerar, como una opción de tratamiento, la radioterapia hipofraccionada.
- Considerar radioterapia ganglionar en pacientes de alto riesgo no candidatos a completar tratamiento quirúrgico por comorbilidades médicas.

Enfermedad avanzada

- Administrar radioterapia con intención paliativa en casos de enfermedad sintomática, recurrente, irresecable y/o metastásica, si no ha recibido radioterapia previamente en el mismo campo.

(50, 51).

27. ¿Cuál es el seguimiento recomendado en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO 0 o ESTADIO IA-IIA?

- Se recomienda:
 - Evaluación periódica por dermatólogo oncólogo o dermatólogo con experiencia en lesiones malignas de piel cada 6 a 12 meses por 5 años y luego anual.
 - No se recomienda realizar imágenes diagnósticas de rutina, solo en pacientes con signos o síntomas específicos que las sugieran.

(8, 25).

28. ¿Cuál es el seguimiento recomendado en los pacientes con diagnóstico de melanoma no metastásico ESTADIO IIB - III?

- Se recomienda:
 - Realizar imágenes diagnósticas cada 3 a 6 meses por 5 años.

- Evaluación periódica con examen físico cada 3 a 6 meses por 2 años; posteriormente, 3 a 12 meses por 5 años y luego una vez al año, por dermatología, cirugía y oncología.
- No se recomienda realizar imágenes diagnósticas rutinariamente después de completar 5 años de seguimiento, solo en pacientes con signos o síntomas específicos que las sugieran.

(6, 8, 25).

29. ¿Cómo debe ser el abordaje ideal de los pacientes con melanoma?

- Se recomienda que los pacientes con sospecha diagnóstica de melanoma y diagnóstico confirmado, sean remitidos siempre a una RED de tratamiento especializado en la atención de melanoma que pueda brindar abordaje integral multidisciplinario que incluya: dermatopatólogo, cirujano oncólogo o de tejidos blandos, dermatólogo oncólogo o con experiencia en lesiones malignas, radioterapeuta oncólogo, oncólogo clínico y radiólogo entrenado en oncología.
- Se considera pertinente que los casos sean discutidos siempre en junta multidisciplinaria para recibir el mejor tratamiento integral oncológico (8).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Pozzobon F, Acosta A. Perfil epidemiológico del melanoma cutáneo primario durante 15 años en un centro privado de cáncer de piel en Colombia. *Rev Sal Pub.* 2018;20(2):6. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n2.65616>
2. Pozzobon F, Acosta A, Castillo J. Cáncer de piel en Colombia: cifras del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Col Derm.* 2018;26(1):12-7.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
4. American Society Cancer (ASC). Estadísticas importantes sobre el cáncer de piel tipo melanoma. EE.UU., 2020 [Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/estadisticas-clave.html#referencias>.
5. GLOBOCAN. Melanoma IOF skin: World Health Organization; 2018 [Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>.
6. Clinical Practice Guidelines in Australia and New Zealand for the Management of Melanoma. New Zealand: Ministry of Health NZ (NZGG); 2008 [Disponible en: <https://www.health.govt.nz/publication/clinical-practice-guidelines-management-melanoma-australia-and-new-zealand>.
7. Kyrgidis A. Melanoma Epidemiology. In: Argenziano G, editor. *Cutaneous Melanoma*: Academic Press; 2017. p. 1-9.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Cutaneous melanoma, clinical practice guidelines in oncology*: NCCN guidelines.; 2020.3.
9. García MA. Mortalidad por melanoma cutáneo en Colombia: estudio de tendencias. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(1).
10. McDonald L, Lambrelli D, Wasiak R, Sreeram V. Real-world data in the United Kingdom: opportunities and challenges. *BMC Medicine* (2016) 14:97. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0647-x>
11. Cuenta de Alto Costo - Colombia. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia. 2017 [Disponible en: https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Libro_Situacion_Cancer_2017.pdf.
12. Swetter S, A. G. Melanoma: Clinical features and diagnosis.: UpToDate.; 2019 [Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis?search=melanoma&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1.
13. Rodríguez-Peralto JL, Espinosa E, Ríos-Martín JJ, Berrocal A, Lozano MD, Arance A, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el melanoma metastásico. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología.* 2014;47(1):9-21.

14. Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):717-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.025>
15. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):208-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>
16. Demierre M-F, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early Detection of Thick Melanomas in the United States: Beware of the Nodular Subtype. *Archives of Dermatology.* 2005;141(6):745-50. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.6.745>
17. Geller A. Screening and early detection of melanoma in adults and adolescents.: UpToDate; 2020 [Disponibile en: https://catalogo.fucsalud.edu.co:2074/contents/screening-and-early-detection-of-melanoma-in-adults-and-adolescents?search=melanoma&topicRef=15806&source=see_link.
18. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3622-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.16.3622>
19. Liu V, Mihm MC. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83(1):31-60, v. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(03\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00003-3)
20. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):33-47. <https://doi.org/10.1111/bjd.13403>
21. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(20):1926-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502583>
22. Bastian BC. Understanding the progression of melanocytic neoplasia using genomic analysis: from fields to cancer. *Oncogene.* 2003;22(20):3081-8. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206463>
23. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature.* 2018;553(7688):347-50. <https://doi.org/10.1038/nature25187>
24. Sosman J. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition: UptoDate; 2020 [Disponibile en: https://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-advanced-melanoma-with-immune-checkpoint-inhibition?search=melanoma&source=search_result&selectedTitle=8-150&usage_type=default&display_rank=8.
25. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(4):435-45. [https://doi.org/10.1016/S1473-0245\(17\)30180-8](https://doi.org/10.1016/S1473-0245(17)30180-8)
26. Stone M. Evaluation and treatment of regional lymph nodes in melanoma: UpToDate; 2019 [Disponibile en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-treatment-of-regional-lymph-nodes-in-melanoma?search=melanoma&source=search_result&selectedTitle=9-150&usage_type=default&display_rank=9.
27. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:73-81. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.013>
28. Sosman J. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma.: UpToDate; 2020 [Disponibile en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma?search=melanoma&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3.
29. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Annals of Surgical Oncology.* 2018;25(8):2105-10. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7>.
30. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):3000-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02306>
31. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757-67. [https://doi.org/10.1016/S1473-0245\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1473-0245(16)00141-8)
32. Masoud SJ, Perone JA, Farrow NE, Mosca PJ, Tyler DS, Beasley GM. Sentinel Lymph Node Biopsy and Completion Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(11):1-15. <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0575-4>
33. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(23):2211-22.
34. Michielin O, Van Akkooi A AP, Dummer P KU. Cutaneous Melanoma: Clinical Practice Guidelines. Suiza: European Society For Medical Oncology (ESMO). 2019 [Disponibile en: <https://www.esmo.org/guidelines/melanoma/cutaneous-melanoma>.
35. Sullivan R, Frankenthaler W, Wang V, Seery M, Lee, H. B. Koon, et al. A retrospective comparison of 12 weeks versus 52 weeks of adjuvant interferon for patients with stage IIB, IIC, and IIIA (IIB-III A) melanoma (Mel). *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(15_suppl):e19013-e.
36. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma. *Clinical Cancer Research.* 2004;10(5):1670. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1103-3>.
37. Armstrong A, Liu V MM. Pathologic characteristics of melanoma: UpToDate; 2020 [Disponibile en: <https://www.uptodate.com/>

- [contents/pathologic-characteristics-of-melanoma?search=melanoma&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage-type=default&display_rank=4.](#)
38. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
 39. Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1789-801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
 40. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1813-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
 41. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3441-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219>
 42. Dummer R, Brase JC, Garrett J, Campbell CD, Gasal E, Squires M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):358-72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30062-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30062-0)
 43. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(7):626-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>
 44. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1824-35.
 45. Leiter UM, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Final analysis of DECOG-SLT trial: Survival outcomes of complete lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel node. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9501-. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02306>
 46. 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*. 2015;373(1):23-34.
 47. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1535-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
 48. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):567-75.
 49. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forscher A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;75:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.009>
 50. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):589-97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70138-9)
 51. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1049-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4)
 52. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Programmed cell death 1 ligand 1. EE.UU., 2017 [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100196322>].
 53. Ma X, Wu Y, Zhang T, Song H, Jv H, Guo W, et al. The clinical significance of c-Kit mutations in metastatic oral mucosal melanoma in China. *Oncotarget*. 2017;8(47):82661-73. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19746>
 54. National Center for Biotechnology Information (NCBI). NRAS proto-oncogene EE.UU., 2020 [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4893>].
 55. National Center for Biotechnology Information (NCBI). B-RAF proto-oncogene EE.UU., 2020 [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/673>].
 56. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG performance status. EE.UU., 2018 [Disponible en: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>].
 57. Li Z, Jiang Z, Zhang Y, Huang X, Liu Q. Efficacy and Safety of Oncolytic Viruses in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6). <https://doi.org/10.3390/cancers12061416>
 58. National Center for Biotechnology Information (NCBI). MAP kinase-ERK kinase EE.UU., 2019 [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/692467>].