

Melanoma cutáneo: avances recientes en epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Leonardo Elías Becerra^{1*}

¹ Estudiante de la Escuela de Medicina, División de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac Querétaro.

* Correspondencia: leonardo_elias@anahuac.mx

Resumen

El melanoma cutáneo es una neoplasia agresiva originada en los melanocitos y caracterizada por su gran potencial metastásico. Aunque representa apenas el 1 % de todos los tumores de piel, es el responsable de casi dos tercios de las muertes relacionadas con cáncer de piel. Su desarrollo resulta de una compleja interacción entre la predisposición genética del paciente y el entorno, destacando la radiación ultravioleta como el principal factor de riesgo modificable. Hoy en día, a pesar de que su incidencia global sigue en aumento, el pronóstico y supervivencia han cambiado drásticamente. Esta transformación se debe a la detección temprana mediante dermatoscopia y a una mejor comprensión de su biología, como la vía MAPK y el papel del microambiente tumoral, lo cual ha permitido el uso de terapias dirigidas e inmunoterapia en estadios avanzados. Sin embargo, la práctica clínica aún tiene desafíos importantes, tales como la optimización de los programas de tamizaje, la necesidad de superar los mecanismos de resistencia a los tratamientos y la identificación de biomarcadores predictivos confiables. En este contexto, el objetivo de la presente revisión es sintetizar la evidencia científica más actualizada sobre la epidemiología, los factores de riesgo, las bases moleculares, el diagnóstico, la prevención y el manejo integral del melanoma cutáneo.

1. Introducción

A pesar de representar aproximadamente 1 % de los cánceres de piel, el melanoma es responsable de dos tercios de las muertes relacionadas con cáncer de piel, debido a su elevada capacidad metastásica. El melanoma cutáneo es una neoplasia que se origina en la transformación maligna de los melanocitos, células responsables de la producción de melanina, localizadas en la capa basal de la epidermis. Los melanocitos son fundamentales para la protección contra los efectos dañinos de la radiación ultravioleta (UV) y para la pigmentación de la piel [1]. El melanoma es un cáncer caracterizado por su elevada capacidad de invasión y riesgo de metástasis, lo que representa un reto para la salud pública [1]. En las últimas décadas, su incidencia ha aumentado de forma sostenida, sobre todo en poblaciones de piel clara y en regiones con mayor exposición a radiación UV.

El origen del melanoma resulta de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos. La exposición intermitente e intensa a la radiación UV sigue siendo el principal factor de riesgo modificable; sin embargo, su efecto está influenciado por la susceptibilidad individual determinada por variantes en el genoma, fenotipo cutáneo, número de nevos y antecedentes familiares.

Gracias al conocimiento de las vías moleculares implicadas en la progresión tumoral se ha podido comprender mejor la evolución de la enfermedad y esto ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias dirigidas que han transformado el pronóstico del melanoma de estadio avanzado.

En años recientes también las estrategias de diagnóstico temprano han cambiado gracias a la dermatoscopia, técnicas de imagen y biomarcadores moleculares. A la par de una mejor prevención primaria y secundaria, esto ha contribuido a mejorar la detección precoz y supervivencia de los pacientes. Sin embargo, siguen existiendo retos como la implementación de programas de cribado, acceso a tratamientos innovadores y la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.

2. Epidemiología

El melanoma constituye una carga importante de cáncer y se concentra principalmente en países altamente desarrollados, caracterizados por una mayor proporción de población con ascendencia europea y fototipos de piel más claros. En 2022, el Global Cancer Observatory [2] reportó aproximadamente 330 mil nuevos

casos y aproximadamente 60 mil muertes; siendo el decimoséptimo cáncer más frecuente y el vigésimo segundo más mortal. Asimismo, presenta mayor incidencia en regiones geográficas como Australia y Nueva Zelanda, seguido por Norteamérica; pero es poco frecuente en África, Asia y Latinoamérica [2].

Históricamente, la incidencia de melanoma ha aumentado progresivamente durante varias décadas, particularmente con mayor velocidad en Norteamérica y Oceanía por una mayor detección y una mayor exposición solar [3].

La mortalidad por melanoma tiene un patrón distintivo a nivel global. Desde 1950 hasta finales del siglo XX, la mortalidad incrementó de 3 a 5 veces en muchas partes del mundo. Posteriormente, esta tendencia se estabilizó en 2010 y se empezó a mostrar un declive por el efecto de cohorte de nacimiento, donde las cohortes tempranas (1920-1950) presentaron mayor riesgo de muerte que las generaciones más recientes [4]. La mortalidad por melanoma tiende a ser mayor en regiones de alta incidencia como Australia y Nueva Zelanda; sin embargo, algunos países presentan baja mortalidad pese a alta incidencia (como Estados Unidos) o alta mortalidad con baja incidencia (como Rusia y Sudáfrica), patrones que resaltan la importancia de la detección temprana y el tratamiento efectivo [4].

Para 2040 se proyecta a nivel mundial un aumento del 50 % de casos nuevos (510,000 casos) y un incremento del 68 % de muertes (96,000), principalmente debido al crecimiento poblacional, una mayor exposición solar y el envejecimiento poblacional [3].

La supervivencia global a 5 años varía notablemente con el estadio. En el melanoma cutáneo, si el grosor del tumor es bajo ($< 2\text{mm}$) sin ganglios linfáticos involucrados y sin metástasis (T1-2N0M0), la supervivencia relativa es cercana al 100 % [5]. En cambio, si hay un incremento del grosor del tumor o hay afectación a ganglios linfáticos regionales o metástasis distantes, la supervivencia disminuye considerablemente [5]. Por su parte, para pacientes con metástasis distales, la tasa de supervivencia relativa a 5 años es del 17 al 38 % con una mayor supervivencia en mujeres [6]. Sin embargo, la supervivencia difiere de forma importante entre regiones debido a que algunos países tienen una mayor concientización, detección temprana y acceso a servicios de salud pública.

3. Factores de riesgo

Las causas del melanoma cutáneo son complejas e involucran tanto predisposición genética como factores ambientales. El factor de riesgo más importante es la exposición a la luz solar contribuyendo a más del 80 % de los casos de melanoma a nivel mundial. A la par, las

fuentes externas de radiación UV-A como las camas de bronceado aumentan el riesgo de melanoma $\sim 1,75$ veces en individuos menores de 35 años con este antecedente [7]. La tendencia cultural hacia lograr una mayor exposición solar excesiva y las prácticas de bronceado han contribuido al incremento en la incidencia del melanoma. Otros factores de riesgo modificables con menor asociación incluyen obesidad, tabaquismo y síndrome metabólico [7].

La mayoría de los melanomas cutáneos se originan en la piel de forma esporádica por la exposición al sol en sitios más fotosensibles [7]. En cuanto a la localización, en hombres el melanoma se origina más en el tronco posterior, mientras en las mujeres ocurre con mayor frecuencia en las extremidades inferiores y superiores. También, las personas con fototipos cutáneos más oscuros o una piel que se oscurece pero no se quema con el sol tienen menor riesgo de padecer melanoma [7].

Los niños son especialmente vulnerables a los daños del sol, pues durante la infancia reciben entre el 40 % y 50 % de toda la radiación UV que acumularán durante su vida hasta los 60 años [8]. Además, en estas etapas tempranas de la vida los individuos son más vulnerables a los efectos carcinogénicos de la radiación UV. Específicamente, los niños que han tenido más de 5 episodios de quemaduras de sol severas tienen un riesgo dos veces mayor de padecer melanoma en la vida adulta [8].

Es importante recordar que la pigmentación de la piel está determinada por el receptor de melanocortina 1 (MC1R) en los melanocitos. Los diferentes polimorfismos de este receptor determinan los distintos fenotipos de piel; y las variantes como una tez clara o individuos pelirrojos son más vulnerables a la luz UV por una menor pigmentación, incrementando la susceptibilidad al desarrollo de melanoma. Esto se explica porque los fenotipos I y II tienen menor melanina, involucrada en la defensa de melanocitos y queratinocitos frente a la radiación UV [9].

En su mayoría, el melanoma se origina en piel previamente sana, sin embargo, el 25 % de los casos restantes están asociados a nevos preexistentes. Además, un mayor número de lunares (nevos melanocíticos benignos) se asocia con mayor riesgo de desarrollar melanoma, sobre todo en los casos donde se cuentan 100 o más nevos con una apariencia displásica. De igual manera, el antecedente personal de haber padecido previamente melanoma cutáneo es un factor de riesgo para desarrollar melanomas adicionales [9]. En resumen, un mayor número de nevos melanocíticos adquiridos, un fenotipo de pelo rojo y los alelos MC1R son factores que aumentan de forma independiente el riesgo de adquirir melanoma [10].

Por otro lado, la historia familiar de melanoma o una susceptibilidad heredada a melanoma incrementa

el riesgo de padecer este cáncer y es responsable del 5-10% de los casos de melanoma. Esto ocurre principalmente en síndromes específicos como el síndrome familiar atípico de múltiples lunares y melanoma (FAMMM) o el síndrome de nevus displásico (DNS); donde los individuos presentan múltiples lunares de fenotipos variables con un alto riesgo de malignidad, que aumenta el riesgo de melanoma de por vida [11]. Todos estos criterios son de importancia clínica, ya que los pacientes con muchos nevus, antecedentes familiares y con un síndrome displásico de nevus deben mantenerse bajo vigilancia con la videodermatoscopia cada 3 o 6 meses con una revisión de cuerpo completo y realizar pruebas genéticas para identificar mutaciones genéticas hereditarias en CDKN2A, CDK4 y BAP1 [11].

4. Bases moleculares y fisiopatología

La carcinogénesis del melanoma es consecuencia de la interacción entre factores ambientales, alteraciones genéticas y mecanismos de evasión inmune.

En primer lugar, la radiación UV induce un daño al ADN; por su parte, los rayos UVB tienen efectos mutagénicos directos en el ADN, mientras que los rayos UVA causan un daño indirecto al generar especies reactivas de oxígeno (ROS) y ambos mecanismos derivan en mutaciones, donde predominan sustituciones de citosina por timidina (C>T). Tras el daño en el ADN, los queratinocitos en la piel empiezan a producir más hormonas estimulantes de melanocitos, lo que estimula a los melanocitos para que activen MITF, un regulador clave en la diferenciación del melanocito y su posible transformación maligna [12].

Las mutaciones activadoras en la vía de señalización MAPK son cruciales para el desarrollo y progresión del melanoma. Las mutaciones conductoras en KIT, BRAF, NRAS y NF1, que suelen ser mutuamente exclusivas, favorecen la proliferación clonal de melanocitos transformados, y contribuyen a la progresión hacia lesiones melanocíticas benignas o malignas. Normalmente, la senescencia celular inducida por oncogenes limita la progresión de las lesiones; pero alteraciones adicionales como mutaciones promotoras en TERT permiten el escape de este mecanismo de control y favorecen la inmortalización celular. Entre las alteraciones moleculares descritas con mayor frecuencia destacan las mutaciones en BRAF, presentes en aproximadamente el 40-50% de los melanomas, seguidas por NRAS y NF1. A la par, eventos epigenéticos como metilación de ADN, remodelación de cromatina, modificaciones de histonas, reordenamientos de ARN, pueden influir en la transformación maligna, el riesgo de metástasis y la resistencia a medicamentos [12].

El microambiente tumoral contribuye a la progresión

del melanoma, invasión, metástasis y la respuesta al tratamiento. Cambios en el metabolismo celular, la disponibilidad de oxígeno, el pH y la composición de la matriz extracelular, junto con la liberación de citocinas, factores de crecimiento y de transcripción, favorecen la transición hacia un fenotipo tumoral más agresivo y desdiferenciado [13]. De forma inicial, las células NK y los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos eliminan células tumorales; sin embargo, con el tiempo, subpoblaciones celulares adquieren resistencia mediante mutaciones o cambios epigenéticos, que permiten al tumor un equilibrio entre proliferación tumoral y muerte celular inmunomediada [14].

Los macrófagos asociados al tumor adquieren predominantemente un fenotipo M2, favoreciendo la angiogénesis, la invasión y el crecimiento tumoral, mientras que el incremento de células T reguladoras y células supresoras derivadas de mieloides promueve un entorno inmunosupresor y procancerígeno. En este contexto, los linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) presentan un estado de agotamiento funcional donde expresan moléculas inhibitorias como PD-1, LAG-3 y TIM-3, las cuales son importantes dianas terapéuticas para la inmunoterapia. Adicionalmente, la presencia de estructuras linfoides terciarias, presentes en metástasis, se ha asociado con una mayor probabilidad de respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), lo que las posiciona como un potencial biomarcador predictivo [14].

Finalmente, la composición del microambiente tumoral condiciona la respuesta a inmunoterapia de acuerdo a los distintos fenotipos. Los melanomas “calientes” con alta infiltración de linfocitos T y una intensa respuesta mediada por interferón- γ presentan una mayor sensibilidad a los inhibidores de puntos de control inmunitario. Por el contrario, los melanomas “fríos”, caracterizados por escasa infiltración inmunitaria, alteraciones en la presentación antigénica y activación de vías de resistencia como β -catenina/WNT o defectos en la señalización del interferón, muestran una menor respuesta terapéutica, representando uno de los principales desafíos en el tratamiento del melanoma avanzado [14].

5. Detección temprana

Un acceso oportuno al tamizaje dermatológico se correlaciona con una detección temprana del melanoma y una mayor supervivencia a largo plazo. La consulta dermatológica con una examinación de cuerpo completo puede ser eficiente para una detección temprana. En la siguiente tabla se ilustran los diferentes métodos de detección que permiten la identificación temprana de lesiones sospechosas [15].

Es importante enfatizar que los autoexámenes cutáneos son una estrategia ampliamente respaldada que

Cuadro 1: Herramientas actuales para la detección precoz y vigilancia del melanoma cutáneo. [15, 16].

Método	Aplicación clínica / población objetivo	Ventajas principales	Limitación
ABCDE + signo de “patito feo”	Cribado inicial en población general y atención primaria	Simple, económico y no invasivo. Facilita identificación de lesiones sospechosas.	Sensibilidad limitada en melanos atípicos o amelanóticos. Dependientes de la experiencia clínica
Lista de Glasgow (7 puntos)	Evaluación estructurada en atención primaria y dermatología	Estandariza la valoración clínica. Mejora la identificación de cambios sugestivos de malignidad	Requiere capacitación del evaluador. Menor precisión frente a herramientas instrumentales.
Dermatoscopia	Evaluación especializada de lesiones pigmentadas y pacientes de alto riesgo	Aumenta la precisión diagnóstica. Permite visualizar estructuras submacroscópicas. Reduce biopsias innecesarias.	Requiere entrenamiento especializado. Variabilidad entre observadores. No sustituye la histopatología.
Fotografía corporal total y monitorización digital secuencial	Pacientes con alto riesgo de melanoma.	Permite seguimiento longitudinal. Detecta cambios tempranos en lesiones cutáneas. Favorece vigilancia personalizada.	Requiere tecnología especializada. Implica seguimiento continuo y selección adecuada de pacientes.
Tele dermatología	Poblaciones con acceso limitado a especialistas.	Mejora acceso a atención dermatológica. Reduce tiempos de referencia. Facilita evaluación remota.	Dependiente de la calidad de imagen. Limitada sin evaluación presencial complementaria.
Inteligencia artificial aplicada al análisis de imágenes	Apoyo diagnóstico en dermatología y programas de cribado.	Análisis automatizado de grandes volúmenes de imágenes. Potencial apoyo en decisiones clínicas.	Algoritmos variables según entrenamiento. Riesgo de sesgos y necesidad de validación clínica.

requiere de equipo mínimo y permite a la población participar activamente en la prevención del cáncer. También, pueden ser efectivos en la detección de recurrencias de melanoma [15, 16]. Estos exámenes se basan en la observación de lunares mediante el método “ABCDE” que se ilustra a continuación:

6. Prevención

En cuanto a la prevención, la principal medida preventiva para la población en general es reducir la exposición prolongada a rayos UV tanto solar como artificial mediante estrategias como limitar el bronceado, promover barreras físicas (ropa, sombreros, gafas), evitar el tiempo en el exterior y el uso de fotoprotección [18].

Como medida general, se recomienda el uso diario de un bloqueador FPS ≥ 30 y su uso correcto, ya que la aplicación diaria de bloqueador se ha asociado con una reducción aproximada del 50-70 % en la incidencia de melanoma invasivo en estudios longitudinales comparados con un grupo con uso discrecional de bloqueador [19, 20]. La autoexploración cutánea mensual y la vigilancia dermatológica también son estrategias clave en

personas de alto riesgo, como aquellas con numerosos nevos, antecedentes personales o familiares de melanoma, piel clara o cáncer cutáneo previo [21].

7. Diagnóstico

El diagnóstico del melanoma combina la evaluación clínica, la dermatoscopia y el estudio histopatológico. Clínicamente, los melanos avanzados suelen presentar asimetría, bordes irregulares, heterogeneidad del color y un diámetro > 5 mm, aunque también pueden manifestarse como lesiones amelanóticas inadvertidas. La dermatoscopia constituye la herramienta de elección para detectar y caracterizar melanos tempranos e identificar lesiones in situ [22].

En pacientes con muchos nevos realizar fotografías de cuerpo completo conocidas como mapeo corporal de lunares; permite identificar melanos potenciales [23]. Por otro lado, la microscopía confocal de reflectancia ofrece imágenes celulares in vivo con una mayor especificidad que la dermatoscopia reduciendo el número de biopsias innecesarias; sin embargo, su disponibilidad está limitada y requiere de un especialista entrena-

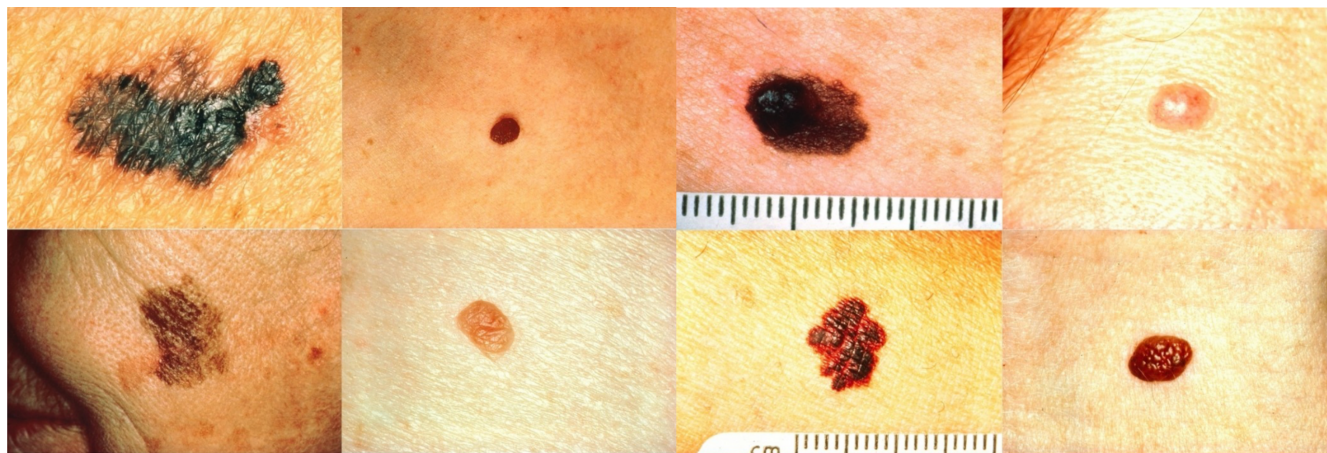


Figura 1: Regla ABCDE para la detección clínica del melanoma, melanoma vs nevo. Adaptado de National Cancer Institute. ABCDs for detection of melanoma [17].

Cuadro 2: Regla ABCDE para diferenciar melanomas de nevos en la práctica clínica. [16]

Letra	Característica
A	Asimetría —Los lunares benignos típicamente tienen formas simétricas o uniformes, mientras que los lunares cancerosos son a menudo asimétricos o irregulares.
B	Bordes —Los lunares benignos tienen bordes redondos y distintos, mientras que los lunares cancerosos a menudo tienen bordes irregulares, dentados o borrosos.
C	Color —Los lunares benignos tienden a ser de un solo color, mientras que los lunares cancerosos son a menudo compuestos de múltiples tonos o colores de diferentes partes del lunar.
D	Diámetro —Los lunares cancerosos son típicamente de más de seis milímetros de diámetro. Esto corresponde aproximadamente al diámetro de un borrador de lápiz común.
E	Evolución —A diferencia de los lunares benignos, los lunares malignos a menudo cambian de tamaño, forma y color con el tiempo.

do [24, 25].

Actualmente, el estándar de referencia continúa siendo el estudio histopatológico, apoyado por inmunohistoquímica en lesiones de diagnóstico complejo. Marcadores como HMB-45, Ki-67, p16 y PRAME mejoran la diferenciación entre nevos melanocíticos y melanoma y ayudan a verificar márgenes quirúrgicos o metástasis ganglionares [26].

Por último, es importante definir que el término nevo se limita a lesiones que solo tienen la mutación insal sin mutaciones patogénicas adicionales. Por lo tanto, un diagnóstico ideal requiere pruebas complementarias como inmunohistoquímica, FISH, hibridación genómica, arreglos de polimorfismos de un solo nucleótido y perfilamiento de expresión genética.

8. Tratamiento

La cirugía con escisión local amplia con o sin afectación ganglionar es el estándar de tratamiento en la mayoría de melanomas cutáneos con estadios T1a-4b. La

evaluación de ganglio centinela está indicada en pacientes con melanomas estadio IB o mayor, sin ganglios regionales clínicamente palpables [27].

En el melanoma, la recurrencia posquirúrgica es común en pacientes con un melanoma de alto riesgo; pero este riesgo puede ser reducido con terapia sistémica perioperatoria. La terapia adyuvante estándar para pacientes de alto riesgo es la inmunoterapia para la inhibición del punto de control PD-1 o terapia dirigida a BRAF o MEK si tienen la mutación BRAFV600. Ambas terapias han demostrado un menor riesgo de recurrencia y mejoran la supervivencia libre de metástasis distales [27].

Por otro lado, la terapia neoadyuvante con inhibidores de puntos de control inmunitario es el nuevo estándar para el melanoma estadio III clínicamente detectable y resecable. En pacientes seleccionados, la inmunoterapia combinada como ipilimumab + nivolumab es superior a BRAF ya que posee mayor durabilidad de respuesta con una supervivencia global a 4 años del 90 %; aunque con un perfil de toxicidad mayor [28].

De igual forma, en el melanoma avanzado o metas-

tásico (estadio III o IV no resecable) se recomienda preferentemente la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control (PD-1, CTLA-4, LAG-3) sobre inhibidores de BRAF, ya que ofrecen un control más duradero y un potencial curativo sobre todo en combinaciones; pero a costo de una mayor toxicidad. El impacto en estadios avanzados es determinante: la combinación de anti-CTLA-4 con anti-PD-1 mejora la supervivencia global (6 años) [28].

En años recientes se han investigado biomarcadores, entre ellos destacan la carga mutacional tumoral (TMB), la expresión de PD-L1, la expresión de genes como interferón gamma (IFN- γ) y la cantidad de linfocitos T infiltrantes en el microambiente tumoral; los cuales se asocian a una mejor respuesta a inmunoterapia y mayor supervivencia global [29].

9. Discusión

El melanoma cutáneo continúa siendo un importante problema de salud pública debido al incremento sostenido de su incidencia a nivel mundial. Globalmente y a lo largo del tiempo, gracias a los avances en estrategias de prevención, diagnóstico temprano y conocimiento de los factores de riesgo, el pronóstico y supervivencia han mejorado. En este contexto, la identificación de individuos con alto riesgo y el uso de herramientas como la dermatoscopia permiten detectar lesiones de forma temprana y ofrecer el tratamiento quirúrgico que da las mayores tasas de supervivencia.

El conocimiento de las alteraciones moleculares implicadas en la carcinogénesis del melanoma, sobre todo de la vía MAPK y del papel del microambiente tumoral, ha transformado el abordaje terapéutico de esta neoplasia. Finalmente, la incorporación de la inmunoterapia y de las terapias dirigidas ha mejorado de manera significativa el pronóstico del melanoma avanzado, logrando respuestas duraderas en ciertos pacientes.

Aunque los avances terapéuticos han transformado el pronóstico del melanoma avanzado, el mayor impacto poblacional continúa dependiendo de la prevención primaria y del diagnóstico oportuno. La incidencia sigue en aumento en parte por la mayor detección; sin embargo, también ha incrementado debido a las limitaciones en la educación sanitaria y estrategias preventivas y de concientización, en particular en países con un escaso acceso a los servicios de salud, donde existen pocas campañas acerca de esta neoplasia y falta de capacitación del personal médico de primer contacto para identificar de forma oportuna esta neoplasia.

No obstante, persisten desafíos relacionados con el tamizaje temprano, la prevención, la resistencia al tratamiento, la identificación de biomarcadores predictivos y el acceso oportuno a estas terapias. En consecuencia,

la investigación futura deberá centrarse en optimizar las estrategias de medicina personalizada, desarrollar nuevos biomarcadores y fortalecer las medidas de prevención y diagnóstico temprano para continuar reduciendo la morbilidad asociada al melanoma.

10. Conclusión

El melanoma cutáneo representa un cáncer dependiente de la interacción entre factores ambientales, predisposición genética y mecanismos moleculares que determinan su evolución. Aunque históricamente era considerado un cáncer de mal pronóstico en etapas avanzadas, los avances actuales en prevención, detección temprana y terapias innovadoras han transformado la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, estos logros no deben desplazar la importancia de estrategias sencillas de tamizaje y prevención temprana que tienen un impacto poblacional importante. Estas incluyen estrategias simples como reducir el tiempo de exposición innecesaria a radiación UV, utilizar bloqueador solar correctamente, realizar autoexploración cutánea y emplear dermatoscopia ante lesiones sospechosas. El futuro del melanoma depende de un equilibrio entre la concientización sobre la prevención del melanoma con las medidas antes mencionadas y las innovaciones tecnológicas para el tratamiento de los diferentes estadios de este cáncer. Además, es importante que tanto los médicos generales y especialistas tengan mayor capacitación en estas técnicas de exploración y prevención.

Finalmente, fortalecer la prevención, mejorar el acceso a herramientas diagnósticas y continuar el desarrollo de tratamientos personalizados será crucial para disminuir la carga global de esta enfermedad y ofrecer a los pacientes no solo mayor supervivencia, sino una mejor calidad de vida.

Referencias

- [1] Centeno PP, Pavet V, Marais R. The journey from melanocytes to melanoma. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(6):372-90.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Melanoma of skin fact sheet. GLOBOCAN 2022. Lyon: IARC; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/16-melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>.
- [3] Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):495-503.
- [4] International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
- [5] Leeneman B, Schreuder K, Uyl-de Groot CA, van Akkooi ACJ, Haanen JBAG, Wakkee M, et al. Stage-specific trends in incidence and survival of cutaneous melanoma in the Netherlands

- (2003-2018): a nationwide population-based study. *Eur J Cancer*. 2021;154:111-9.
- [6] Di Carlo V, Eberle A, Stiller C, Bennett D, Katalinic A, Marcos-Gragera R, et al. Sex differences in survival from melanoma of the skin: the role of age, anatomic location and stage at diagnosis: a CONCORD-3 study in 59 countries. *Eur J Cancer*. 2025;217:115213.
- [7] Olsen CM, Wilson LF, Green AC, et al. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(5):471-6.
- [8] Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(3):349-55.
- [9] Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and risk factor of melanoma: a review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(Suppl 1):e2021161S.
- [10] Duffy DL, Lee KJ, Jagirdar K, et al. High naevus count and MC1R red hair alleles contribute synergistically to increased melanoma risk. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):1009-16.
- [11] Rossi M, Pellegrini C, Cardelli L, Ciciarelli V, Di Nardo L, Fargnoli MC. Familial melanoma: diagnostic and management implications. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(1):10-6.
- [12] Tasdogan A, Sullivan RJ, Katalinic A, et al. Cutaneous melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11:23.
- [13] Zilberg C, Ferguson AL, Lyons JG, et al. The tumor immune microenvironment in primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol Res*. 2025;317:273.
- [14] Tian J, Quek C. Understanding the tumor microenvironment in melanoma patients with in-transit metastases and its impacts on immune checkpoint immunotherapy responses. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4243.
- [15] Garrison ZR, Hall CM, Fey RM, Clister T, Khan N, Nichols R, et al. Advances in early detection of melanoma and the future of at-home testing. *Life (Basel)*. 2023;13(4):974.
- [16] Najmi M, Brown AE, Harrington SR, Farris D, Sepulveda S, Nelson KC. A systematic review and synthesis of qualitative and quantitative studies evaluating provider, patient, and health care system-related barriers to diagnostic skin cancer examinations. *Arch Dermatol Res*. 2022;314(4):329-40.
- [17] National Cancer Institute. ABCDs for detection of melanoma. National Cancer Institute; 1988. Available from: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=2362>.
- [18] Djavid AR, Stonesifer C, Fullerton BT, Wang SW, Tartaro MA, Kwint BD, et al. Etiologies of melanoma development and prevention measures: a review of the current evidence. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4914.
- [19] Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):257-63.
- [20] Niu Z, Bhurosy T, Heckman CJ. Digital interventions for promoting sun protection and skin self-examination behaviors: a systematic review. *Prev Med Rep*. 2022;26:101709.
- [21] Moloney FJ, Guitera P, Coates E, Haass NK, Ho K, Khoury R, et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol*. 2014;150(8):819-27.
- [22] Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159-65.
- [23] Russo T, Piccolo V, Moscarella E, Tschandl P, Kittler H, Paoli J, et al. Indications for digital monitoring of patients with multiple nevi: recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(4):e2022182.
- [24] Liu H, Jiang H, Shan Q. Reflectance confocal microscopy versus dermoscopy for the diagnosis of cutaneous melanoma: a head-to-head comparative meta-analysis. *Melanoma Res*. 2024;34(4):355-65.
- [25] Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(8):775-84.
- [26] Torres-Cabala C, Li-Ning-Tapia EM, Hwu WJ. Pathology-based biomarkers useful for clinical decisions in melanoma. *Arch Med Res*. 2020;51(8):827-38.
- [27] Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2023;402(10400):485-502.
- [28] Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1106.
- [29] Roccuzzo G, Marconcini R, De Galitiis F, Ascierto PA. Predictive biomarkers in melanoma immunotherapy: a literature review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(1):217.