

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Melanoma Maligno y retraso en su diagnóstico. Revisión de la literatura

Egilea /Autor:
Itxaso Sánchez Jiménez
Zuzendaria / Director/a:
Ana Sánchez Díez

Leioa, 25 de abril de 2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
4. DISCUSIÓN.....	4
5. CONCLUSIONES	23
6. BIBLIOGRAFÍA	25

1. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor cutáneo maligno derivado de la transformación maligna de los melanocitos (1). En 2020, el melanoma cutáneo maligno fue el quinto cáncer más común en las mujeres europeas (2), y, actualmente, es el quinto cáncer más frecuente en Estados Unidos, tanto en hombres como en mujeres (3), habiéndose incrementado su incidencia rápidamente de manera global durante los últimos 50 años (4). La mayoría de los casos de melanoma se diagnostican en el grupo de mayores de 55 años, siendo la media de edad al diagnóstico 57 años (4, 5). Sin embargo, es el tipo de cáncer más común entre los adultos jóvenes (4, 5). Existen diferencias de incidencia entre sexos, siendo en principio más alta en las mujeres adolescentes y en las adultas jóvenes. No obstante, existe un pico en la tasa incidencia del melanoma maligno a partir de los 40 años, comenzando a ser más alta la de los hombres que la de las mujeres desde esta edad (4). Además, este cáncer es más común en las personas de raza blanca que en las personas de raza negra y asiáticas (6).

Tal y como manifiestan Kalyan et al. (7), y según el GLOBOCAN 2020 (6), se diagnosticaron 324.635 nuevos casos de melanoma cutáneo globalmente en 2020 (incluyendo ambos sexos y todas las edades), constituyendo casi el 2% del conjunto de diagnósticos de cáncer. La tasa de incidencia global estandarizada por edad en 2020 se situó en los 3,8 casos por cada 100.000 habitantes para hombres y 3 casos por cada 100.000 habitantes para mujeres (6,7).

El melanoma cutáneo maligno es responsable de tres cuartas partes de las muertes producidas por el conjunto de cánceres cutáneos (4). En 2020, 57.043 personas murieron de melanoma cutáneo (teniendo en cuenta ambos sexos y todas las edades), situándose la tasa de mortalidad global estandarizada por edad en los 0,7 casos por cada 100.000 habitantes para hombres y 0,4 casos por cada 100.000 habitantes para mujeres (6,7).

Asimismo, la última tasa de supervivencia relativa a 5 años observada para el melanoma (de 2011 a 2017) es del 93,3%, en términos generales (8).

En España, se estimaron 6.108 nuevos casos de melanoma cutáneo maligno para 2021, correspondiendo 2.430 a hombres y 3.678 a mujeres. Entre 2008 y 2013, se calculó

una supervivencia neta del 82,3% en hombres españoles y del 88,9% en mujeres españolas (9).

El pronóstico de los pacientes afectos de melanoma cutáneo maligno viene determinado por diferentes factores, siendo el índice de Breslow el factor pronóstico más importante y conciso, y el que nos informa sobre la profundidad del tumor (10, 11). Otros factores pronósticos significativos y necesarios de estudiar son la presencia de ulceración, la afectación metastásica del ganglio centinela y los niveles de LDH en suero (12).

Teniendo en cuenta todos estos datos, es evidente que interesa un diagnóstico precoz del melanoma maligno para disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes. Existen factores que determinan su retraso en el diagnóstico, que están bien estudiados. Además, recientemente, tras la pandemia, ha surgido una nueva situación que quizás haya podido ser responsable de un mayor retraso en el diagnóstico de esta patología.

Desde principios del año 2020, hemos vivido una situación desafiante y llena de incertidumbre provocada por la pandemia de la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (SARS-CoV-2). Como consecuencia del comienzo del brote de enfermedad por SARS-CoV-2 a nivel mundial, los sistemas sanitarios se saturaron y colapsaron, primando la atención sanitaria presencial de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (13, 14). Concretamente, el día 14 de marzo de 2020, en nuestro medio, el Servicio Vasco de Salud decretó la anulación de la asistencia sanitaria presencial y se adaptó la actividad asistencial de sus hospitales, ambulatorios y centros de salud al contexto pandémico: la OSI Bilbao-Basurto reorganizó sus infraestructuras y recursos humanos, dedicando la mayoría de ellos al diagnóstico y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

La congestión del sistema sanitario, las modificaciones estructurales realizadas y la gran limitación de la presencialidad (tanto por las medidas adoptadas por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco, como por el desasosiego de algunos pacientes por la posibilidad de contagiarse de SARS-CoV-2 en los centros sanitarios (15)) complicaron el acceso de los pacientes a los servicios sanitarios y provocaron el retraso de diferentes procesos médicos. El diagnóstico y tratamiento precoces de muchas enfermedades fueron los actos médicos más relevantes que resultaron

demorados, suponiendo esto un gran reto sobre todo para pacientes afectos de diferentes procesos oncológicos (16). A nivel cutáneo, el proceso maligno que a priori más ha podido verse afectado de manera negativa por la pandemia es el melanoma maligno, ya que constituye el tumor cutáneo más agresivo y letal de todos (4).

2. OBJETIVOS

Como objetivo primario, se realizará un estudio exhaustivo de la clínica, factores de riesgo y pronóstico del melanoma maligno.

Como objetivo secundario, nos planteamos estudiar los posibles motivos clásicos que puedan suponer un retraso en la detección del melanoma maligno y si la situación pandémica por SARS-CoV-2 ha supuesto asimismo un retraso en el diagnóstico del melanoma maligno.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la premisa de responder al objetivo principal de esta revisión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en los principales motores de búsqueda de artículos científicos: PubMed, Medline y SciELO. También se han consultado libros de dermatología, y páginas web y bases de datos sobre oncología cutánea. Se obtuvieron una cantidad considerable de artículos que incluían las palabras clave introducidas, y de todas las referencias encontradas en nuestra revisión exhaustiva, hemos considerado 47 de ellas, que eran las más adecuadas para la búsqueda de información y para la consecución de los objetivos.

4. DISCUSIÓN

De todos los cánceres cutáneos, el melanoma cutáneo maligno (MCM) es el que más muertes produce en la población general (4). Se origina de la transformación neoplásica de los melanocitos (1): un tipo de células dendríticas que derivan de la cresta neural (17). Tal y como afirman Vandamme et al. (17), los melanoblastos (células precursoras de melanocitos) migran entre los dermomiomas y el ectodermo desde el tubo neural, siguiendo la ruta dorsolateral. Esta migración y supervivencia de los melanoblastos y su diferenciación en melanocitos es posible gracias a la activación de diversas vías de señalización y a la codificación de ciertos factores de transcripción, siendo los principales el MITF, el PAX-3 y el SOX-10 (18). También participan el receptor de la tirosina cinasa “c-KIT” (en la superficie del melanocito) y su ligando “SCF” (factor de células madre, generado por los queratinocitos), el factor de transcripción producido por el gen SLUG, el receptor de endotelina B (EDNRB) y la endotelina 3 (EDN-3, ligando del anterior) (18). Posteriormente, invadirán y colonizarán la epidermis y los folículos pilosos, originando los siguientes tipos celulares: melanocitos epidérmicos, ubicados fundamentalmente entre los queratinocitos de la capa basal (proliferativa) de la epidermis; melanocitos de los folículos pilosos, localizados entre los queratinocitos de la matriz del folículo piloso; y, por último, células madre melanocíticas, situadas en la unión dermoepidérmica (17, 19). Asimismo, podemos encontrarnos con melanocitos en las mucosas, en el oído interno, en el iris y la coroides y en las meninges (1, 18).

La función principal de los melanocitos es la melanogénesis: producir melanina a partir de la tirosina (aminoácido no esencial), mediante diversas reacciones enzimáticas, siendo la más importante la catalizada por la tirosinasa. La melanina es un pigmento que brinda una fotoprotección fundamental, ya que filtra los rayos ultravioleta (UV) y los visibles. Existen dos tipos de pigmentos melánicos: la eumelanina y feomelanina, producidas y almacenadas en los melanosomas (orgánulos subcelulares de los melanocitos). El color de piel de cada persona es determinado por la relación entre eumelanina (color marrón o negro) y feomelanina (color amarillento o anaranjado). Sin embargo, este color puede modificarse debido a ciertos factores: la luz visible (propigmentadora), los rayos UV... (18).

Cuando nos exponemos a los rayos UV (emitidos por el sol), el siguiente mecanismo es puesto en marcha: los queratinocitos generan la hormona estimulante de melanocitos (MSH), que se une al receptor de melanocortina 1 (MC1R) en la superficie de los melanocitos (1). Esto hace que dentro de los melanosomas aumente la eumelanogénesis (pues es más fotoprotectora la eumelanina que la feomelanina), y estos comienzan a trasladarse sobre los núcleos de los queratinocitos. Esta capa de melanosomas que se forma sobre los mismos define el “capping”: proceso que impide que la radiación UV penetre en el núcleo de los queratinocitos y altere su ADN, además de captar las sumamente mutágenas especies reactivas del oxígeno (generadas por los rayos UV). Así, el material genético de los queratinocitos es protegido de una posible transformación maligna. Todo esto se traduce en la piel como el “bronceado”, y se considera un mecanismo adaptativo del cuerpo humano al exponernos a la luz solar durante un largo periodo de tiempo. La melanina capta 9 de cada 10 rayos UV que traspasan el estrato córneo de la epidermis. No obstante, una pequeña porción de los rayos UVB alcanzan el estrato basal de la epidermis (aproximadamente un 15%), suponiendo un elevado riesgo de malignización, senescencia (por errores metabólicos) y muerte celular, por los dímeros generados por los UVB en el ADN de las células (18). Montaudie et al. (18) afirman que los rayos UVA también originan dímeros de pirimidina, e inducen la generación de radicales libres, provocando asimismo efectos negativos en las células de la piel.

Cuando estos mecanismos de defensa fallan o son insuficientes, comienza a producirse la malignización de los melanocitos, dando como resultado la formación de un melanoma. El melanoma puede tener distintas formas clínicas, en función de su localización y/o patrones de crecimiento.

Existen dos formas de crecimiento tumoral en el melanoma que se explican de la siguiente manera: las células cancerosas pueden proliferar de forma radial u horizontal invadiendo poco la dermis o bien, extenderse verticalmente o en profundidad; es decir, hacia la dermis más profunda, adquiriendo a mayor profundidad, mayor capacidad de producir metástasis (20, 21). Durante la fase de crecimiento radial, es habitual observar melanocitos malignos intraepidérmicos solitarios y organizados en pequeños nidos que pueden ir invadiendo la dermis. Sin embargo, en la fase de crecimiento vertical, observaremos grandes nidos predominantes de melanocitos neoplásicos, que se

expanden intentando infiltrar toda la dermis y son más grandes que los otros nidos intraepidérmicos. Además, en estos nidos intradérmicos hay un número elevado de mitosis y las células neoplásicas tienen una citología diferente a la de las intraepidérmicas (21). Existe variabilidad en el tiempo que transcurre desde la fase del crecimiento radial a la del crecimiento vertical, pudiendo ser de un corto periodo de tiempo (meses) a décadas (22).

En función de la localización del tumor primario y sus distintos patrones de crecimiento, se establecen diferentes formas clínicas de melanoma, siendo las más frecuentes (20, 23): melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma y melanoma lentiginoso acral.

El melanoma de extensión superficial es la forma de presentación más frecuente (7 de cada 10 MCMs), diagnosticándose alrededor de los 50 años, habitualmente en el tronco de los hombres y en las extremidades inferiores de las mujeres, sobre todo con fototipos de piel 1 o 2 (piel, cabello y ojos claros). Inicialmente, este subtipo de MCM crece horizontalmente de manera indolente, en forma de mácula o pápula asimétrica, con un borde irregular y colores variados, creciendo de manera vertical de manera tardía (20, 23). Son tumores de evolución relativamente lenta, que se pueden beneficiar de campañas de despistaje y diagnóstico precoz. Clínicamente, se caracterizan por la regla ABCDE de la *American Academy of Dermatology* (**Figura 1**): la “A” alude a la asimetría de la lesión; la “B” representa los bordes irregulares; la “C” se refiere al color no homogéneo o a la mezcla de distintos colores en la lesión; la “D” alude a un diámetro de más de 6 mm; y, por último, la “E” representa la evolución de la lesión (que ocurra un cambio de su tamaño, forma, color, relieve, síntomas...) (24). Estas características son signos de alarma que facilitan la detección de un melanoma y favorecen que se pueda entrenar a la población general y sanitaria para su diagnóstico precoz.

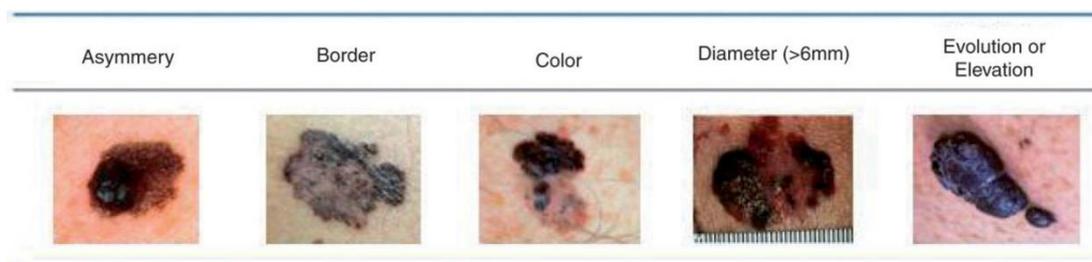


Figura 1. Regla del ABCDE (25).

Por otro lado, el melanoma nodular es el segundo en frecuencia en raza caucásica, constituyendo entre el 15-20% de todos los melanomas, y diagnosticándose sobre todo en el tronco, cabeza o cuello de hombres de 56 años. Desgraciadamente, este tipo de MCM se manifiesta como un nódulo simétrico azulado o negruzco, a menudo con un diámetro menor de 6 mm, y con un crecimiento vertical desde el principio (y posibilidad de ulcerarse), detectándose con espesores profundos en la mayoría de los casos debido a su crecimiento explosivo (20, 23). Estas características de su evolución natural y el hecho de que no cumplan la regla ABCDE, hacen que no sean subsidiarios de programas de detección precoz. Sin embargo, en el melanoma nodular sí que es importante la regla del cambio o los 7 puntos de Glasgow (**Tabla 1**), constituidos por 3 criterios mayores y 4 criterios menores: los 3 criterios mayores a tener en cuenta son el cambio de tamaño de la lesión (o la aparición de un lunar nuevo), el cambio de su forma o de su color; y los 4 criterios menores incluyen un diámetro mayor o igual a 7 mm, la presencia de inflamación, de sangrado o cambios en la sensibilidad de la lesión (aparición de picor o dolor) (26). La importancia que le dan estos criterios a cualquier variación que ocurra en la lesión facilita el reconocimiento de características de un posible melanoma por parte de los pacientes y de profesionales sanitarios no dermatólogos.

Tabla 1. Los 7 puntos de Glasgow. Una puntuación de ≥ 3 es sugestiva de posible melanoma cutáneo maligno (26).

CRITERIOS MAYORES (2 puntos cada uno)	CRITERIOS MENORES (1 punto cada uno)
Cambio de tamaño de la lesión	Diámetro ≥ 7 mm
Cambio de forma de la lesión	Presencia de inflamación
Cambio de color de la lesión	Presencia de sangrado
	Cambios en la sensibilidad de la lesión

Continuando con las formas principales de presentación del melanoma, el lentigo maligno melanoma representa el 4-10% de todos los MCM, presentándose en personas añosas con mucho daño solar. En las mujeres, es habitual que aparezca en la mejilla o en la nariz, y en los hombres, en el cuello, las orejas o el cuero cabelludo. El lentigo maligno melanoma comienza como una mácula negro-marronácea, abigarrada, de contorno irregular y con un posible crecimiento radial subclínico (20, 23).

Por último, el melanoma lentiginoso acral es el menos común de todos los MCMs, pero representa el subtipo más frecuente en personas de raza asiática y negra. Puede aparecer en la palma de la mano, en las uñas y, sobre todo, en la planta del pie. Comienza como una mácula negro-marronácea asimétrica, con bordes irregulares, color abigarrado y posibilidad de ulcerarse en estadios avanzados. Cabe destacar que el melanoma lentiginoso acral tiene unos marcadores genéticos diferentes al de los otros subtipos (por ejemplo, mutaciones activadoras de KIT en los exones 11, 13 y 17, pudiendo ser tratado con inhibidores KIT como el imatinib) (20, 23).

Estas dos últimas formas clínicas son de crecimiento horizontal muy lento, sólo tardíamente infiltran en profundidad; también siguen la regla del ABCDE y, por tanto, se pueden beneficiar de campañas de sensibilización y diagnóstico precoz.

Respecto a los factores de riesgo para desarrollar un melanoma cutáneo maligno, existen diversos factores establecidos: la exposición a la radiación ultravioleta (es decir, a la luz solar, siendo este el factor de riesgo ambiental más importante para el melanoma maligno) (1); fenotipos con escasa pigmentación (piel clara, ojos claros, pelo rubio/rojo); tener abundantes pecas; presentar un elevado número de nevus

melanocíticos adquiridos benignos y/o displásicos (conocidos popularmente como lunares) (1, 20, 27); y la presencia en la piel de lesiones precursoras de melanoma maligno (nevus congénitos, nevus celular azul, etc.) (20).

De igual manera, constituyen factores de riesgo tener antecedentes personales (27) o familiares (1) de melanoma cutáneo maligno; padecer ciertos síndromes (síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples o síndrome FAMMM, síndrome melanoma-astrocitoma, xeroderma pigmentoso, retinoblastoma familiar, síndrome de Lynch tipo II y el síndrome de Li-Fraumeni) (1); padecer el síndrome del melanoma maligno familiar y cáncer de páncreas (síndrome FAMM-PC) (1, 5, 28, 29, 30, 31); y, por último, presentar mutaciones en el gen BRCA2, causantes del cáncer hereditario de mama y ovario (5, 30).

Como se ha mencionado anteriormente, el pronóstico del melanoma cutáneo se puede determinar mediante diferentes factores, dividiéndose en factores dependientes del tumor primario y en factores dependientes de la afectación metastásica.

Los factores pronósticos dependientes del tumor son los siguientes:

1. Índice de Breslow: mide el espesor del tumor; es decir, el grosor vertical de la lesión. Es el factor pronóstico más importante a tener en cuenta (10, 11), y uno de los criterios necesarios para la determinación de la categoría T del tumor, en la 8.º Edición del sistema de estadiaje TNM (tumor, nódulo, metástasis) de melanoma cutáneo establecido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (32, 33) (**Tabla 2**).

2. Presencia de ulceración: se define como la ausencia de epidermis sobre cualquier zona del tumor, asociada a una reacción inflamatoria y fibrinosa. Su presencia es considerada un factor pronóstico adverso, y constituye otro de los criterios necesarios para la determinación de la categoría T del tumor en la 8.º Edición de la clasificación AJCC-TNM (12, 33) (**Tabla 2**).

Al contrario que en anteriores ediciones, la tasa mitótica ya no se considera como criterio para la categoría T (12).

Por otro lado, los factores dependientes de la afectación metastásica son:

1. La afectación metastásica del ganglio centinela (34, 35): un ganglio centinela es el primer ganglio linfático al que drena un tumor (en este caso, el melanoma); es decir, el primero que encontrarán las células neoplásicas al empezar a diseminarse a través de la linfa (36). Por lo tanto, la presencia de metástasis en el ganglio centinela indica el comienzo de la invasión locorregional del tumor. Para la identificación de metástasis en el ganglio centinela, existe una técnica denominada biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (12). Esta es capaz de detectar metástasis ganglionares de forma microscópica en pacientes en los que no se han evidenciado ni clínica ni radiológicamente metástasis en ganglios regionales (35, 36). La categoría N de la 8.º Edición de la clasificación AJCC-TNM clasifica al tumor según tenga metástasis en ganglios linfáticos regionales, en áreas locorregionales que no sean ganglios linfáticos, o en ambos (33) (**Tabla 3**).

2. Niveles séricos de LDH: constituyen un factor relevante relacionado con la supervivencia de los pacientes, concretamente la supervivencia melanoma-específica, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia en el contexto del desarrollo de nuevos tratamientos de inmunoterapia y otros tratamientos dirigidos. También están asociados a la respuesta del paciente al tratamiento (12). El nivel de LDH en suero es uno de los criterios a tener en cuenta en la categoría M de la 8.º Edición de la clasificación AJCC-TNM (33), a la hora de estadiar el tumor (**Tabla 4**).

Tabla 2. Definición del Tumor Primario (T) (12, 33).

CATEGORÍA T	CRITERIOS T	
	ESPESOR DE BRESLOW	ESTADO DE ULCERACIÓN
TX: el tumor primario no se puede evaluar (por ejemplo, si el melanoma ha remitido o si se le ha hecho un curetaje)	No aplicable	No aplicable
T0: sin evidencia de tumor primario (tumor primario desconocido o melanoma que ha remitido por completo)	No aplicable	No aplicable
Tis (melanoma in situ)	No aplicable	No aplicable
T1 <ul style="list-style-type: none"> • T1a • T1b 	≤ 1.0 mm <ul style="list-style-type: none"> ○ < 0.8 mm ○ ≤ 1.0 mm ○ 0.8-1.0 mm 	Desconocido o no especificado <ul style="list-style-type: none"> ○ Sin ulceración ○ Con ulceración ○ Sin ulceración
T2 <ul style="list-style-type: none"> • T2a • T2b 	1.1-2.0 mm <ul style="list-style-type: none"> ○ 1.1-2.0 mm ○ 1.1-2.0 mm 	Desconocido o no especificado <ul style="list-style-type: none"> ○ Sin ulceración ○ Con ulceración
T3 <ul style="list-style-type: none"> • T3a • T3b 	2.1-4.0 mm <ul style="list-style-type: none"> ○ 2.1-4.0 mm ○ 2.1-4.0 mm 	Desconocido o no especificado <ul style="list-style-type: none"> ○ Sin ulceración ○ Con ulceración
T4 <ul style="list-style-type: none"> • T4a • T4b 	> 4.0 mm <ul style="list-style-type: none"> ○ > 4.0 mm ○ > 4.0 mm 	Desconocido o no especificado <ul style="list-style-type: none"> ○ Sin ulceración ○ Con ulceración

Tabla 3. Definición del Ganglio Linfático Regional (N) (12, 33).

CATEGORÍA N	CRITERIOS N	
	NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES INVADIDOS POR EL TUMOR	METÁSTASIS EN TRÁNSITO, SATÉLITES Y/O METÁSTASIS MICROSATÉLITES
NX	Los ganglios regionales no se pueden evaluar (por ejemplo, que ya hayan sido extirpados previamente por otras razones)	No
N0	No se detectan metástasis en ganglios regionales	No
N1	Un ganglio regional afectado o cualquier número de metástasis en tránsito, satélites, y/o metástasis microsátélites sin ganglios afectados	
N1a	Un ganglio afectado, clínicamente oculto (identificado mediante BSGC)	No
N1b	Un ganglio afectado, clínicamente identificado	No
N1c	Ningún ganglio regional con metástasis	Sí
N2	2 o 3 ganglios afectados o cualquier número de metástasis en tránsito, satélites, y/o metástasis microsátélites con un ganglio afectado	
N2a	2 o 3 ganglios afectados, clínicamente ocultos (identificados mediante BSGC)	No
N2b	2 o 3 ganglios afectados, siendo uno por lo menos clínicamente identificado	No
N2c	Un ganglio clínicamente oculto o clínicamente identificado	Sí
N3	≥4 ganglios afectados o cualquier número de metástasis en tránsito, satélites, y/o metástasis microsátélites con ≥2 ganglios afectados, o cualquier número de conglomerados ganglionares con o sin metástasis en tránsito, satélites, y/o metástasis microsátélites	
N3a	≥4 ganglios afectados, clínicamente ocultos (identificados mediante BSGC)	No
N3b	≥4 ganglios afectados, siendo uno por lo menos clínicamente identificado, o cualquier número de conglomerados ganglionares	No
N3c	≥2 ganglios clínicamente ocultos o clínicamente identificados y/o cualquier número de conglomerados ganglionares	Sí

Tabla 4. Definición de Metástasis a Distancia (M) (12, 33).

CATEGORÍA M	CRITERIOS M	
	UBICACIÓN ANATÓMICA	NIVELES DE LDH
M0	Sin evidencia detectable de metástasis a distancia	No aplicable
M1	Evidencia de metástasis a distancia	(Ver abajo)
• M1a	Metástasis en piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos distantes y/o músculo	No especificados
○ M1a(0)		No elevados
○ M1a(1)		Elevados
• M1b	Metástasis en pulmón (con o sin las metástasis de la subcategoría M1a)	No especificados
○ M1b(0)		No elevados
○ M1b(1)		Elevados
• M1c	Metástasis en cualquier otra víscera (salvo el sistema nervioso central y con o sin las metástasis de las subcategorías M1a o M1b)	No especificados
○ M1c(0)		No elevados
○ M1c(1)		Elevados
• M1d	Metástasis en el sistema nervioso central: cerebro, meninges, médula espinal, etc. (independientemente de la presencia de metástasis en otros órganos)	No especificados
○ M1c(0)		No elevados
○ M1c(1)		Elevados

Según el TNM que determinemos, cada paciente pertenecerá a un estadio clínico diferente (**Tabla 5**) y a un estadio patológico diferente (**Tabla 6**) (12, 33).

Tabla 5. Estadios Clínicos (12, 33).

CATEGORÍA T	CATEGORÍA N	CATEGORÍA M	GRUPO DE ESTADIO CLÍNICO
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Cualquier T, Tis	≥N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 6. Estadios Patológicos (12, 33).

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

Respecto a los motivos clásicos posiblemente causantes de una demora en la detección del melanoma maligno, previamente a la pandemia de COVID-19, ya existían publicaciones que describían diferentes factores que producían un retraso en el diagnóstico del melanoma cutáneo maligno en distintos países. Uno de estos factores consiste en la demora diagnóstica producido por el propio paciente. En un estudio realizado en 1991 en 250 pacientes con melanoma cutáneo maligno primario estadio I, Krige et al. (10) evidenciaron que, tras detectar una nueva lesión o algún cambio en una lesión preexistente, los pacientes demoraban la atención médica unos 10 meses de media. En comparación, un estudio realizado en Noruega diez años después, determinó un retraso diagnóstico relacionado con el paciente, de 2 meses de media. La demora se calculó evaluando las 352 respuestas que dieron los pacientes con melanoma maligno, a un formulario con diversas preguntas relacionadas con su lesión sospechosa (37). En otra publicación más antigua que las anteriores, Stein et al. (38) ya observaban

una media de 6 meses de demora diagnóstica relacionada con el paciente. En este último estudio, la demora se calculó en base a una entrevista dirigida a 103 pacientes con melanoma maligno. Varios autores señalan que las principales razones por las que los pacientes se retrasan en solicitar un examen de una lesión con aspecto anormal son, la falta de conocimiento sobre la apariencia y los síntomas tempranos del MCM y las consecuencias que conlleva el padecerlo. Esta falta de cultura en relación con la patología es más notable en personas añosas, habitantes rurales, personas con poca educación básica y con poca capacidad de realizar una observación minuciosa de la lesión. Además, la ausencia de ulceración, sangrado y de síntomas o signos sistémicos, así como el desconocimiento sobre la urgencia que constituye la detección precoz de un MCM, también son factores importantes (10, 11, 38, 39). Otras razones con menos peso son la ubicación del tumor en zonas de menor visibilidad para el propio paciente, como la cabeza y cuello, o el miedo y la ansiedad experimentados por algunos pacientes de ser diagnosticados de una lesión maligna (10, 11). Todos estos motivos resultan en la detección de melanomas con mayores índices de Breslow (10).

Asimismo, en ciertas publicaciones se encontraron diferencias entre sexos: Hajdarevic et al. (40) señalaron que las mujeres solicitan consulta médica en un periodo de tiempo más corto, pudiendo esto estar relacionado con el diagnóstico de tumores de menor grosor y de mejor pronóstico que los de los hombres. En concreto, los hombres de mediana edad inmunocomprometidos y con enfermedades crónicas tienen un mayor riesgo de sufrir una demora diagnóstica de melanoma maligno, a la vez que tienen más susceptibilidad de contagiarse de SARS-CoV-2, empeorando muchísimo su pronóstico en general (14). En la mayoría de las series (7), detectan melanomas de Breslow más avanzado en la subpoblación de varones mayores de 65 años, solteros, con localización del tumor en la espalda, pero curiosamente, Faye et al. (37) observaron que los pacientes varones jóvenes fueron los que más retrasaron su primera visita para solicitar atención médica. Por el contrario, Krige et al. (10) demostraron que los pacientes que más se demoraban en solicitar una exploración de una lesión sospechosa eran mujeres (12 meses de media), mientras que los hombres se retrasaban unos 6 meses y medio de media.

Mientras que los diagnósticos tardíos están relacionados principalmente con circunstancias que hemos explicado anteriormente, existen otros factores que también

pueden tener influencia sobre este retraso diagnóstico. En el estudio realizado por Hajdarevic et al. (40), a los pacientes atendidos en Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPM) se les tardaba en informar del resultado histopatológico alrededor de 15 días desde la excisión primaria, mientras que los pacientes asistidos por un hospital o una clínica dermatológica eran informados al cabo de una semana; es decir, el retraso del registro del diagnóstico histopatológico era bastante más mayor en los CAPMs con el consecuente retraso de la actitud terapéutica, pudiendo estar causado por la sobrecarga de los profesionales sanitarios de estos centros.

Del mismo modo, según estos mismos autores (40) y la “Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología de 2020” (41), una biopsia incisional previa a la biopsia escisional tiene una peor fiabilidad en el diagnóstico del melanoma, y no está recomendada por las guías. Por lo tanto, la realización de una biopsia incisional (en el contexto de que el profesional sanitario no sospeche un MCM de las lesiones del paciente) sólo favorece a un mayor retraso diagnóstico del melanoma (40).

Asimismo, existen ciertos factores en relación con los profesionales sanitarios que también podrían contribuir a la demora diagnóstica y terapéutica del melanoma maligno: la limitada formación en dermatología de algunos profesionales sanitarios especializados en otras áreas, la localización poco visible de algunas lesiones (en espalda, por ejemplo) y la presentación inhabitual de algunos subtipos de melanoma (por ejemplo, el melanoma maligno amelanótico) (11). Estos hallazgos podrían resultar en la detección de melanomas con un mayor grosor o índice de Breslow.

Por último, es importante añadir que algunos tipos de melanomas malignos dificultan su diagnóstico precoz. Krige et al. (10) evidenciaron una asociación significativa entre el melanoma nodular avanzado y la demora en solicitar un examen médico de la lesión. Al tratarse de lesiones de crecimiento vertical desde el inicio, si se retrasa su detección, nos encontraremos con un melanoma nodular de gran espesor y mal pronóstico en el momento del diagnóstico. El melanoma lentiginoso acral, por su frecuente localización en la planta del pie, también es objeto de demoras diagnósticas (sobre todo por parte del paciente, pudiendo retrasarse su detección hasta casi dos años de media); y el melanoma amelanótico, al carecer de pigmento y no seguir la regla ABCDE, suele ser

menos sospechoso de malignidad ante el médico que lo examine, retrasando su diagnóstico y adquiriendo un mayor índice Breslow hasta su detección (10, 11).

Con respecto al posible retraso del diagnóstico de melanoma maligno, en relación con la pandemia de la infección por SARS-CoV-2, han sido publicados una gran variedad de estudios que han analizado la influencia de la pandemia y el confinamiento implementado en una cantidad no despreciable de países sobre el proceso diagnóstico del melanoma maligno.

Un estudio observacional multicéntrico, realizado en 18 hospitales españoles de referencia de cáncer cutáneo, examinó a todos los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de su melanoma, desde el primer día de aislamiento nacional a consecuencia de la pandemia (14 de marzo del 2020), hasta el último día del mismo (13 de junio del 2020) (15). Los autores de este estudio observaron una disminución del 41% de melanomas operados durante los 3 meses que permaneció en vigor el confinamiento, comparando este dato con las cifras del año anterior. Asimismo, en comparación con el año 2019, en el año 2020 se diagnosticaron un menor número de melanomas in situ (estadio 0) y un mayor número de melanomas con un índice de Breslow mayor 4 mm (15). Se encontró una asociación significativa de ciertos factores de los pacientes, como la edad, la estancia en una residencia de ancianos, y el miedo a infectarse de SARS-CoV-2 por acudir a un centro sanitario, con un mayor índice de Breslow (15). Por lo tanto, queda evidenciado que estos determinantes provocaron un retraso diagnóstico de los melanomas de estos pacientes, explicando el aumento en la proporción de melanomas de mayores grosores (con mayores índices de Breslow) y de peor pronóstico, y el tratamiento de un menor número de melanomas en global (15).

De igual forma, un estudio realizado en Italia (uno de los países más afectados por la pandemia) comparó el número y las características de los melanomas primarios diagnosticados en 12 centros dermatológicos italianos en los dos meses siguientes al confinamiento (desde el 1 de mayo hasta el 1 de julio del 2020), con los casos de melanomas registrados en los mismos centros durante el mismo periodo de tiempo en los tres años anteriores (42). Los autores de esta publicación observaron una reducción del 20% del número de melanomas intervenidos quirúrgicamente durante esos 2 meses post-aislamiento, sobre todo en el norte y el centro de Italia. Más aún, en este estudio

evidenciaron los siguientes datos: un incremento medio de unos 0,5 mm del índice de Breslow de los melanomas post-confinamiento (más notable en el centro y sur de Italia), un aumento de melanomas ulcerados post-aislamiento (más significativo en el norte de Italia), y un incremento en todo el país del número de los subtipos de melanoma de alto riesgo, principalmente el subtipo nodular y el melanoma lentiginoso acral (42). La causa principal planteada de estos resultados fue el miedo de los pacientes a infectarse de SARS-CoV-2 por acudir a un centro sanitario, que provocó un retraso diagnóstico de estos casos de melanoma y un empeoramiento de su pronóstico (42). Esta premisa es secundada por el hecho de que en el norte de Italia esta demora diagnóstica fue más notoria, pues en esta zona la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 era mayor, y un mayor número de personas continuaba sin visitar hospitales ni clínicas dermatológicas, incluso después de finalizar el confinamiento (42).

Los autores también demostraron una disminución del número de melanomas de bajo riesgo o más leves (42) tras el aislamiento, al igual que Tejera-Vaquero et al. (15) observaron un menor número de melanomas in situ (estadio 0) en el año 2020.

Ricci et al. (43) también observaron un incremento en el índice de Breslow de melanomas detectados en el periodo del post-aislamiento (del 4 de mayo al 6 de junio del 2020), analizando los casos obtenidos del Registro de Patología de IDI-IRCCS, un Centro Dermatológico de referencia ubicado en Roma, Italia. Concretamente, observaron un aumento de 0,88 mm (espesor de Breslow medio en la época pre-confinamiento, del 1 de enero al 9 de marzo del 2020) a 1,96 mm de índice de Breslow en el post-aislamiento ($p < 0,001$).

Más aún, Ferrara et al. (44) revelaron que, de la reducción del 45% de diagnósticos de cáncer en general que se notificaron en 2020 en el norte y centro de Italia (en comparación con los datos obtenidos de 2018 y 2019), más de la mitad (56,7%) correspondían a melanomas y cánceres cutáneos no melanomas no detectados.

En Francia, durante el confinamiento (del 17 de marzo al 12 de mayo del 2020) y el periodo post-aislamiento (del 13 de mayo al 31 de octubre del 2020), se registró una reducción del 8,2% de nuevos melanomas diagnosticados en un Centro de Oncología Cutánea, en comparación con los datos del año anterior durante los mismos periodos

de tiempo (45). Los melanomas detectados durante el periodo de confinamiento presentaron un mayor índice de Breslow que los diagnosticados del 17 de marzo al 12 de mayo del 2019; y de los detectados en el post-aislamiento, había un mayor número de casos que presentaban ulceración, neurotropismo (invasión perineural o intraneural de los melanocitos neoplásicos) y mayores índices de Breslow, que los diagnosticados del 13 de mayo al 31 de octubre del 2019 (45). Asimismo, es importante destacar que se incrementó el número de pacientes con metástasis regionales y metástasis ganglionares clínicamente ocultas, durante el confinamiento (comparándolo con el mismo periodo de tiempo del año previo) (45). A juzgar por estos hallazgos estadísticamente significativos, el confinamiento y el post-aislamiento de 2020 tuvieron un impacto negativo sobre el diagnóstico del melanoma, demorándolo, y dando como resultado durante el post-confinamiento tumores de mayor grosor y con características de peor pronóstico, un descenso estadísticamente significativo en el número de melanomas en estadio I ($p = 0,01$), y un incremento estadísticamente significativo en el número de melanomas malignos en estadio IIC y III ($p = 0,01$) (45).

Por otro lado, en un estudio realizado en los Países Bajos, los autores obtuvieron unos resultados algo diferentes (46). Este país ha sido objeto de dos confinamientos, uno en 2020 (del 12 de marzo al 31 de mayo del 2020) y otro en 2021 (del 14 de octubre al 27 de abril del 2021) (46). Los investigadores recogieron los datos de todos los MCM primarios detectados entre el 1 de enero del 2018 y el 22 de julio del 2021, del registro nacional de histopatología y citopatología de los Países Bajos (fundación PALGA). Durante el primer periodo de aislamiento, se evidenció una disminución en la incidencia de los diagnósticos de MCM primarios, la cual se recuperó al terminar este primer confinamiento e incluso aumentó tras acabar el segundo aislamiento (del 28 de abril al 22 de julio del 2021) (46). Al contrario que en el resto de publicaciones mencionadas en este trabajo, los autores de este estudio no observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los índices de Breslow de los melanomas diagnosticados en los años previos a la pandemia (2018-2019) y los años del primer y segundo confinamientos (2020-2021) (46). No obstante, durante el primer confinamiento, sí que evidenciaron un leve aumento en los porcentajes de melanomas en estadios pT más avanzados, en comparación con la era pre-COVID (pT3 13.2% en el primer confinamiento vs. 11.0% pre-COVID; pT4 9.1% en el primer confinamiento

vs. 7.3% pre-COVID) ($p=0.001$) (46). Más aún, en el grupo de melanomas pT4, realizaron un subanálisis en el que sí que observaron un aumento del índice de Breslow de estos casos tras el segundo confinamiento, comparándolo con los datos de los años pre-COVID ($p = 0,011$) (46). Sin embargo, según los investigadores, para apoyar la hipótesis de que este incremento de los índices de Breslow se produjo debido a un retraso en el diagnóstico de estos casos de melanoma pT4 durante el primer confinamiento, debería haber sido evidenciable tras el primer confinamiento, si estos melanomas estuvieran creciendo en grosor tan rápido como se había asumido previamente a realizar el estudio (46). Los autores concluyeron que estos hallazgos podrían deberse a una demora diagnóstica de melanomas de crecimiento lento durante el primer confinamiento (como el melanoma de extensión superficial), que tras este primer periodo de aislamiento no hubieran tenido tiempo para crecer lo suficiente como para ser detectados; mientras que el diagnóstico de los melanomas de crecimiento rápido, al producir signos y síntomas más evidentes y alarmantes, no fue retrasado durante el confinamiento (46).

Fuera de Europa, concretamente en Estados Unidos, el acelerado y progresivo aumento de la incidencia del melanoma maligno en los últimos años también supone un grave problema de salud, con casi 7000 muertes anuales atribuibles al melanoma (13). C. H. Davis et al. (13) compararon a pacientes diagnosticados de melanoma maligno durante los 8 meses previos al confinamiento por el brote de enfermedad por SARS-CoV-2 (de agosto del 2019 a marzo del 2020), con los casos de melanoma maligno diagnosticados en los 8 meses post-aislamiento (de mayo del 2020 a diciembre del 2020). Es importante destacar que estos autores obtuvieron los datos sobre los pacientes de los registros de dos centros oncológicos de referencia, ubicados en Nueva Jersey y Pensilvania; es decir, situados en el noreste de los Estados Unidos, zona que fue especialmente afectada por la pandemia, y que sufrió largos periodos de confinamiento y el cierre de la mayoría de clínicas dermatológicas durante la primavera de 2020. Los investigadores de este estudio demostraron un descenso del 17% de los casos de melanomas tratados en el post-aislamiento, en comparación con los datos obtenidos del periodo pre-aislamiento (13). De igual manera, se realizó un subanálisis, comparando únicamente a los pacientes diagnosticados de melanoma maligno 2 meses antes del comienzo del confinamiento (enero y febrero del 2020), con los

diagnosticados durante los dos meses siguientes al final del mismo (mayo y junio del 2020) (13). En este subanálisis, se observó que, en el periodo post-confinamiento, los casos de melanomas en estadios más avanzados (estadios III y IV) habían aumentado significativamente ($p = 0,001$), de 7,1% detectados en el pre-aislamiento, a 27,5% en el post-aislamiento. Además, se demostró una disminución significativa del 70,6% de diagnósticos de melanomas en mayo y junio del 2020 ($p < 0,001$), en comparación con los detectados en mayo y junio del 2019 (13). Todos estos datos apoyan la idea de que las diferencias entre los periodos pre- y post-confinamiento no sólo se deben a disimilitudes estacionales, sino que la saturación de los sistemas sanitarios, su enfoque en el diagnóstico y tratamiento de los casos de infección por SARS-CoV-2 y su relegación de los cuidados médicos preventivos también han podido favorecer el retraso diagnóstico de los melanomas malignos, la disminución de pacientes tratados y el aumento de melanomas en estadios más avanzados, empeorando considerablemente el pronóstico de estos casos post-confinamiento (sobre todo de los casos detectados en mayo y junio de 2020) (13). C. H. Davis et al. (13) señalan asimismo que todos estos casos demorados de melanomas podrían provocar un “efecto en cuello de botella”, saturando el sistema de detección de melanomas (exploración por un dermatólogo, biopsia, excisión primaria, etc.), favoreciendo así un mayor retraso diagnóstico y de nuevo una mayor congestión del sistema.

Aunque en Australia el periodo de aislamiento comenzó más tarde (el 29 de marzo del 2020, en el estado de Victoria), también se sufrieron las consecuencias de la pandemia. Entre el 30 de marzo y el 30 de junio del 2020, el Registro de Cáncer Victoriano manifestó un descenso del 31% de diagnósticos de melanoma, en comparación con el porcentaje detectado entre el 1 de febrero y el 27 de marzo de ese mismo año (47). Por añadidura, unos investigadores estudiaron el efecto de la pandemia sobre los diagnósticos de melanomas malignos en el “Victorian Melanoma Service” (hospital australiano ubicado en Melbourne) (47). Por un lado, durante el confinamiento, entrevistaron telefónicamente a 90 pacientes diagnosticados de melanoma en el periodo de tiempo entre octubre de 2018 y junio de 2019: el 23% señalaron una demora de su control y vigilancia rutinarios de, por lo menos, un mes. Este retraso se debía a razones relacionadas con la situación pandémica, como el miedo por parte del paciente y del médico a contagiarse de SARS-CoV-2 en una cita médica presencial (47).

Por otro lado, estos autores revelaron que las derivaciones mensuales para nuevas detecciones de melanomas primarios habían disminuido en un 48% durante el confinamiento, en comparación con el mismo plazo de tiempo en los años 2017, 2018 y 2019 (47). Los diagnósticos de melanomas in situ y melanomas con un bajo índice de Breslow decrecieron en el periodo de abril a agosto del 2020 (en comparación con el plazo de abril a agosto del 2019) ($p < 0,0001$) (47). Asimismo, los melanomas en estadios más avanzados detectados durante el aislamiento se manifestaron con índices de Breslow medios mayores (2,70 mm) que los diagnosticados previamente al confinamiento (2,06 mm) ($p < 0,03$) (47). Como hemos comentado anteriormente, debido a la gran disminución de consultas médicas presenciales durante la pandemia y el menor número de visitas de los pacientes al hospital y centros de salud por miedo a infectarse de SARS-CoV-2, los diagnósticos de melanomas con índices de Breslow bajos disminuyeron, y, por consiguiente, aumentó el número de melanomas con mayor grosor (47).

5. CONCLUSIONES

El melanoma maligno es un tumor cutáneo que, en la mayoría de los casos, puede ser sospechado con gran sensibilidad y especificidad a simple vista.

Existen técnicas como la dermatoscopia que favorecen la sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Hemos visto cómo uno de los principales factores pronósticos es el espesor del tumor en milímetros o índice de Breslow, la presencia o ausencia de ulceración y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares o sistémicas en el momento del diagnóstico.

Clásicamente, se han estudiado múltiples causas que pudieran ser responsables del retraso del diagnóstico del MCM y que condicionan su diagnóstico en fases más avanzadas. En múltiples artículos se detalla que uno de los principales factores que determinan este retraso está en relación con características del paciente y cómo la falta de cultura sanitaria puede favorecer no buscar asistencia sanitaria ante signos de alarma que presenten las lesiones.

Otro factor que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento, puede ser el realizarse la biopsia o escisión inicial de la lesión pigmentada por un profesional médico no dermatólogo.

Además, en el contexto actual, la situación pandémica ha provocado un empeoramiento del retraso diagnóstico del melanoma maligno que veníamos observando los años previos a la pandemia. La congestión del sistema sanitario y la paralización de la asistencia médica rutinaria resultaron en melanomas con índices de Breslow altos y otras características de mal pronóstico. Esta situación fue mucho más grave en algunas poblaciones específicas, como personas con enfermedades crónicas o inmunocomprometidas.

Creemos que un entrenamiento sobre dermatología de los profesionales sanitarios, campañas informativas mediáticas y exámenes rutinarias de la piel por parte del paciente y del médico son medidas generales que podrían mejorar la demora diagnóstica del melanoma ya observada con anterioridad al comienzo de la pandemia. En general, durante la pandemia, independientemente de las características de los melanomas diagnosticados, se ha visto disminuido el número absoluto de melanomas tratados, probablemente el menor número de tratamientos quiere decir que se han dejado de diagnosticar muchos casos. Muchos de ellos seguramente aún siguen sin diagnosticar, y consideramos que sería muy interesante realizar estudios que caractericen los melanomas diagnosticados en un periodo de tiempo mucho mayor que el propiamente definido por los periodos de aislamiento y los inmediatamente anteriores y posteriores, ya que muchos melanomas son de extensión superficial y probablemente no presenten cambios significativos de grosor en periodos tan cortos. Además, porque la atención primaria a fecha de hoy no presenta las mismas características que antes del confinamiento y además aún persiste el miedo a acudir a centros sanitarios por parte de la población, con lo cual probablemente aún hay sectores de la población que no tienen un adecuado acceso al sistema sanitario.

Asimismo, debemos estudiar cuales han sido las debilidades del sistema y de la gestión que se han aplicado en esta pandemia, para aprender de ellos y convertirlos en fortalezas de aprendizaje para tratar de evitar las mismas circunstancias en futuras posibles pandemias o catástrofes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018; 52(4): 1071-1080. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2020-. Europe population fact sheet; [consulta, 9/11/2021]; [aprox. 2 páginas]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>
3. Cancer.Net [Internet]. Alexandria: Junta Editorial de Cancer.Net; 2005-2022 [consulta, 9/11/2021]. Melanoma: Estadísticas; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/melanoma/estadisticas#:~:text=El%20melanoma%20es%20el%20quinto,del%20diagn%C3%B3stico%20es%2065%20a%C3%B1os>
4. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(11): 250-258. Disponible en: <https://doi.org/10.2340/00015555-3491>
5. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *J Surg Oncol.* 2019; 120(5): 873-881. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jso.25604>
6. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2020-. Melanoma of skin fact sheet; [consulta, 9/11/2021]; [aprox. 2 páginas]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
7. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel).* 2021; 9(4): 63. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medsci9040063>
8. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health Editorial Board; 1973-2022-. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin; [consulta, 9/11/2021]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

9. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2021- [consulta, 9/11/2021]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
10. Krige JE, Isaacs S, Hudson DA, King HS, Strover RM, Johnson CA. Delay in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. A prospective study in 250 patients. *Cancer*. 1991; 68(9): 2064-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911101\)68:9%3C2064::AID-CNCR2820680937%3E3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911101)68:9%3C2064::AID-CNCR2820680937%3E3.0.CO;2-3)
11. Silfen R, Amir A, Regev D, Hauben DJ. Role of physicians and patients in the diagnostic delay of cutaneous malignant melanoma. *Ann Plast Surg*. 2002; 49(4): 439-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000637-200210000-00019>
12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(6): 472-492. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
13. Davis CH, Ho J, Greco SH, Koshenkov VP, Vidri RJ, Farma JM, Berger AC. COVID-19 is Affecting the Presentation and Treatment of Melanoma Patients in the Northeastern United States. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(3): 1629-1635. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11086-8>
14. Gomolin T, Cline A, Handler MZ. The danger of neglecting melanoma during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat*. 2020; 31(5): 444-445. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1762844>
15. Tejera-Vaquerizo A, Paradela S, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, López A, Cañueto J, Bernal À, Villegas-Romero I, Ferrándiz-Pulido C, Perandones H, Moreno-Ramírez D, Domínguez-Mahamud C, Salido-Vallejo R, Sanmartin O, Almazán-Fernández FM, Rodríguez-Jiménez P, Bañuls J, Podlipnik S, Sandoval-Clavijo A, Boada A, García-Bracamonte B, Palencia S, Revilla-Nevreda D, Reola-Ramírez E, Del Carmen Gómez-Mateo M, Linares-Barrios M, Jiménez-Gallo D, González-Cruz C, Samaniego E, Navedo-de Las Heras M, Taberner R, Ródenas-Herranz T, García-

Donoso C, Puig S, Nagore E. Effects of COVID-19 Lockdown on Tumour Burden of Melanoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2021; 101(8): adv00525. Disponible en: <https://doi.org/10.2340/00015555-3890>

16. Desai A, Mohammed TJ, Duma N, Garassino MC, Hicks LK, Kuderer NM, Lyman GH, Mishra S, Pinato DJ, Rini BI, Peters S, Warner JL, Whisenant JG, Wood WA, Thompson MA. COVID-19 and Cancer: A Review of the Registry-Based Pandemic Response. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): 1882-1890. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4083>

17. Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(10): 1919-1934. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03049-w>

18. Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Fisiología del sistema pigmentario. *Melanogénesis. EMC – Dermatología.* 2014; 48(1): 1-11. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(14\)66800-X](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(14)66800-X)

19. Garnacho Saucedo GM, Moreno Giménez JC. Trastornos de la pigmentación: léntigos, nevus y melanoma. *Fotoprotección. Pediatr Integral.* 2012; XVI(4): 321-331. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-05/trastornos-de-la-pigmentacion-lentigos-nevus-y-melanoma-fotoproteccion/>

20. Heistein JB, Acharya U. *Malignant Melanoma.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/?report=reader>

21. Crowson A, Magro C, Mihm M. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol.* 2006; 19: 71-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800517>

22. National Cancer Institute: SEER Training Modules [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health Editorial Board; 2001-2022 [consulta, 25/2/2022]. Types of Melanoma; [aproximadamente 4 pantallas]. Disponible en: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/intro/types.html>

23. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. En: Kaufman H, Mehnert J, editors. Melanoma. Cancer Treatment and Research. Cham: Springer; 2016. p. 107-129.
24. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma, Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, Chren MM, Sober AJ, Tegeler C, Bhushan R, Begolka WS. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(4): 717-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.025>
25. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. En: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. p. 79-89. Figure 1, ABCDE System for Diagnosis of Melanoma; p. 84.
26. Caballos Villar D, Hernández Nuñez J, Ledesma Martín-Pintado F, Ruiz Ramos R. Diagnóstico diferencial entre nevus y melanoma en Atención Primaria, ¿cuándo biopsiar? *MEDIFAM*. 2002; 12(2): 140-143. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n2/revision.pdf>
27. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, Stang A, Roesch A, Ugurel S. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392(10151): 971-984. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
28. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH Jr, Tucker MA. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med*. 1995; 333(15): 970-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199510123331504>
29. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore (MD): National Library of Medicine (US); 1966-2022- MELANOMA-PANCREATIC CANCER SYNDROME; [consulta, 9/11/2021]; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/606719#:~:text=on%20chromosome%20p21,-.Description,et%20al.%2C%202012>

- 1023-5. Norwegian. Disponible en: <https://tidsskriftet.no/2000/04/klinikk-og-forskning/diagnostisk-forsinkelse-ved-malignt-melanom>
38. Stein M, Robinson E. [Delay in the diagnosis of malignant melanoma]. Harefuah. 1989; 117(7-8): 183-6. Hebrew. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2583603/>
39. Xavier MHSB, Drummond-Lage AP, Baeta C, Rocha L, Almeida AM, Wainstein AJA. Delay in cutaneous melanoma diagnosis: Sequence analyses from suspicion to diagnosis in 211 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31): e4396. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004396>
40. Hajdarevic S, Hörnsten A, Sundbom E, Isaksson U, Schmitt-Egenolf M. Health-care delay in malignant melanoma: various pathways to diagnosis and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2014; 2014(294287): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/294287>
41. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueras M, González-Cao M, Moreno-Ramírez D, Nagore E, Ríos-Buceta L, Rodríguez-Peralto JL, Samaniego-González E, Tejera-Vaquero A, Vélchez-Márquez F, Descalzo-Gallego MA, García-Doval I. Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2020; 112(2): 145-152. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.07.003>
42. Gualdi G, Porreca A, Amoruso GF, Atzori L, Calzavara-Pinton P, De Tursi M, Buduo AD, Marino PD, Fabroncini G, Fantini F, Fagnoli MC, Giannotta G, Lacarruba F, Lotesoriere A, Merli M, Micali G, Paradisi A, Puviani M, Quaglino P, Rongioletti F, Rubatto M, Sbrano P, Scalvenzi M, Soglia S, Sollima L, Villani A, Nicola MD, Amerio P. The Effect of the COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Italy. *Clin Dermatol*. 2021; 39(5): 911-919. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.015>
43. Ricci F, Fania L, Paradisi A, Di Lella G, Pallotta S, Sobrino L, Panebianco A, Annessi G, Abeni D. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(12): e778-e779. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.16874>

44. Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, Crivelli F, Feyles E, Mariani MP, Morelli L, Orvieto E, Pacella E, Venturino E, Saragoni L. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Am J Clin Pathol*. 2021; 155(1): 64-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa177>
45. Molinier R, Roger A, Genet B, Blom A, Longvert C, Chaplain L, Fort M, Saiag P, Funck-Brentano E. Impact of the French COVID-19 pandemic lockdown on newly diagnosed melanoma delay and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(3): e164-e166. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.17802>
46. Sangers TE, Wakkee M, Kramer-Noels EC, Nijsten T, Louwman MWJ, Jaspars EH, Hollestein L. Limited impact of COVID-19 related diagnostic delay on cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma tumor characteristics: A nationwide pathology registry analysis. *Br J Dermatol*. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.21050>
47. Berry W, Tan K, Haydon A, Shackleton M, Mar VJ. Reduced melanoma referrals during COVID-19 lockdown. *Aust J Gen Pract*. 2020; 50. Disponible en: <https://doi.org/10.31128/AJGP-COVID-45>