

MELANOMA: MÁS ALLÁ DE LA HISTORIA

Sergio Andrés Mejía Espinosa¹, Maycos Leandro Zapata Muñoz²

Resumen

El cáncer de piel es uno de los más prevalentes a nivel mundial y el melanoma corresponde al 2%, pero es responsable de la mayor tasa de mortalidad. Su historia se remonta hasta Hipócrates, sin aportes relevantes desde el siglo V a. C. hasta el año 1700. En adelante y hasta el siglo XXI se describieron múltiples avances, principalmente en el manejo quirúrgico de la enfermedad temprana, hasta llegar al estándar actual. La enfermedad avanzada, sin embargo no tuvo ningún desarrollo importante hasta la década de 1970, con el uso de la quimioterapia. No obstante, el hito más importante en la historia del melanoma correspondió al desarrollo de la inmunoterapia, la era de la genómica y el desarrollo de medicamentos dirigidos a mutaciones específicas, todos estos con alto impacto en supervivencia.

Palabras clave: *Melanoma; cáncer de piel; inmunoterapia; cirugía; estadificación; metástasis.*

MELANOMA: BEYOND HISTORY

Abstract

Skin cancer is one of the most prevalent worldwide and melanoma corresponds to 2% but it is responsible for the highest mortality rate. Its history dates back to Hippocrates, without relevant contributions from the 5th century BC to the year 1700. From then on until the 21st century, multiple advances were described, mainly in the surgical management of early disease, until reaching the current standard. Advanced disease, however, did not have any major development until the 1970s, with the use of chemotherapy. However, the most important milestone in the history of melanoma corresponded to the development of immunotherapy, the genomics era, and the development of drugs targeting specific mutations, all of which have a high impact on survival.

Keywords: *Melanoma; skin cancer; immunotherapy; surgery; staging; metastases.*

1 Oncólogo Clínico: Hospital San Vicente Fundación y Clínica El Rosario.

2 Oncólogo Clínico: Hospital San Vicente Fundación.

*“Y allí en la cercanía del sol
que arde más caliente en lo alto,
hizo que la cera fuera delgada y suave”*

El cáncer de piel es uno de los más prevalentes a nivel mundial. Ocupa el segundo lugar, solo después del cáncer de mama y tiene una incidencia estandarizada por la edad de 10,1 casos por 100.000 habitantes (1). Por su parte, el melanoma corresponde solo a cerca del 2% de los casos de cáncer de piel, pero es responsable de la mayoría de las muertes en dicho grupo (2).

Hoy sabemos que el melanoma maligno comprende múltiples subtipos, cada cual con historia natural y pronóstico diferente. Un claro ejemplo es el melanoma acral, correspondiente al 2-3% de los casos de melanoma en Europa y el subtipo más frecuente en población asiática. Este tiene un peor pronóstico, probablemente por su diagnóstico en estadios más avanzados o por su biología diferente que favorece una mayor agresividad. Su genoma fue secuenciado y publicado en 2020, revelando una alta complejidad (3).

Aunque el conocimiento de esta patología es relativamente nuevo, la historia del melanoma se remonta a varios siglos atrás. Esta revisión pretende comentar algunos hitos en la evolución de esta enfermedad, al igual que discutir la influencia que ha tenido en la historia de la humanidad.

El tumor negro fatal

El problema de Ícaro no fue exponerse al sol, fue querer acercarse a él. En latitudes como la nuestra donde tenemos la misma exposición de luz solar durante el año, no era considerado para nuestros ancestros que la sequía fuera secundaria al efecto del sol, su causante era la ausencia de lluvia. De hecho, por más de 2.400 años la exposición solar se utilizó como medida terapéutica. El sol era siempre un aliado.

No es inusual que la historia de la medicina se remita, en la mayoría de las veces, a las descripciones hechas por los griegos y este caso no es la excepción. Veamos. Hipócrates, en el siglo V antes de Cristo, usaba el término cáncer o carcinoma para describir tumores ulcerados y algunos le atribuyen también, sin mucha certeza, que hacía referencia al melanoma como un “tumor negro fatal”. De igual forma Rufus, alumno de la escuela hipocrática, pero en Turquía, describió diversos tumores cutáneos, entre muchos otros hallazgos anatómicos (4). De la misma época, aproximadamente 2.400 años de antigüedad, pero lejos de Grecia y Turquía, datan los hallazgos arqueológicos más antiguos, correspondientes a siete momias encontradas en Perú. En estas se detectaron lesiones difusas en los huesos, más que nada de extremidades y cráneo que comprometían tanto la tabla interna como externa y el diploë causando lisis parcial del hueso, las cuales se consideraron metastásicas. Además, en la piel de las momias, se reconocieron cerca a los folículos pilosos masas melanóticas redondeadas similares a lesiones satélites de melanoma (5). No obstante, algunos investigadores consideran improbable este hallazgo, argumentando que no hubo confirmación histológica, que fue una mera información descriptiva, sin embargo, estos datos sugieren una prevalencia alta de la enfermedad para la cual no hay mayor explicación (6).

Hasta finales de 1700 en Londres, son pocas las referencias que se encuentran sobre la historia del melanoma. En esa fecha, se le atribuye a John Hunter la resección de un tumor en la mandíbula de un hombre joven, que describió como una “excrecencia fungoide cancerosa” y que se almacenó en el *Hunterian Museum*. A pesar, de que no hay claridad de que Hunter supiera que se trataba de un melanoma, en 1968 el estudio microscópico de la pieza confirmó el diagnóstico y ésta aún se encuentra en el museo (7). En adelante, varios personajes adquieren protagonismo en la historia de la enfermedad. Por Francia,

Rene Laennec, inventor del estetoscopio, desestimó la relación entre el melanoma y la antracosis documentada en autopsias. Además, en 1806 acuñaría el término “melanoso”. En el mismo siglo, Jean Cruveilhier, en un libro de patología de su autoría, realizó las primeras descripciones de melanomas de mano, piel y vulva con dibujos de su autoría; fue el primero en reportar metástasis de melanoma a corazón e intestino delgado (4).

Los rayos UV, víctimas de fuego amigo

Observaciones por más de 500 años sobre el efecto de la exposición solar en diferentes compuestos llevaron a entender su complejidad: no todo podía ser un efecto luminoso y del calor. Una de esas observaciones fue la del químico Karl Wilhelm Scheele, quien en 1777, en su ánimo por descubrir nuevos compuestos, expuso cloruro de plata a la luz solar tornándolo negro, luego interpuso un prisma y observó como el rayo violeta al final del espectro causaba con mayor eficiencia el oscurecimiento del compuesto, que aquella luz roja cercana al prisma. Su obsesión por la alquimia desestimó su observación en el espectro de luz y se enfocó en los materiales resultantes de sus experimentos (8).

Durante el siglo XIX los físicos hicieron varias contribuciones tratando de clarificar las propiedades de la radiación solar y las consecuencias en las reacciones fisicoquímicas. Hasta ese punto poco se conocía de su efecto en organismos vivientes. Gran parte de las investigaciones se dirigían hacia la descripción de sus componentes, así como el entendimiento de las reacciones que produce en la materia estos “rayos químicos”(9). En la época victoriana, en la que las tendencias de vestuario y apariencia eran guiadas por los caprichos de las altas cortes, no era bien visto la tonalidad de piel más oscura que el blanco perlado. Además, para esta época, el concepto de

raza tenía un significado importante de jerarquía social. Poder ocultar el tono de piel para distinguirse era obligatorio (10). La exposición al sol era evitada cuando la bruma de la contaminación lo permitía. El conocimiento sobre los efectos de la radiación en los elementos inertes (principalmente los gases) fomentó el desarrollo de la industria de lámparas de arco, indispensables para la iluminación de las grandes ciudades. En 1859 el médico Charcot describió las quemaduras en piel causadas en los trabajadores de las factorías de lámparas de arco. Éstas y otras observaciones llevaron a el dermatólogo alemán Paul Gerson Unna a describir los cambios patológicos causados por la radiación UV en la piel, entre ellos el melanoma de los marineros (11).

La primera mitad del siglo XX, no solo marcó la caída de varias monarquías, sino que asistimos a la redefinición de los estereotipos de belleza que habían regido hasta entonces. En 1920 una imagen de Coco Chanel fue clave para esto. Esta diva de la moda de quien se decía que, con solo una imagen podía desencadenar una tendencia, fue fotografiada en el mediterráneo bronceada bajándose de su lujoso yate. Esto puso de moda el bronceado con todo y que en realidad fue un accidente luego de una exposición solar inadvertida (12). La piel bronceada era símbolo de un estilo de vida en el que la mujer podía estar en exteriores con cada vez menos ropa. Muchos otros factores jugaron en que cada vez fueran más las mujeres que querían tener una piel acariciada por el sol. En los años 30s la televisión a color permitió ver el dorado de los bronceados, volviéndolo motivo de deseo. En la posguerra las emigraciones vacacionales a las playas del mediterráneo y el Caribe, buscando el tono Coco Chanel, determinó como nuevo marcador de estatus social una piel oscura (13).

En efecto, si el renacimiento había privilegiado la piel blanquísima, el siglo XX cambió esa tendencia y los parámetros de belleza: una piel asoleada era

símbolo de estatus y de belleza. Tanta importancia llegó a tener, que si no teníamos la posibilidad de un bronceado natural, la ingeniería de la segunda mitad del siglo XX tenía la solución: las cámaras de bronceado.

Solo hasta 1956, para sorpresa de muchos, no un médico sino un matemático, Henry Lancaster, hizo la primera asociación entre la luz solar y el melanoma. Lancaster observó que el riesgo de presentar la enfermedad estaba directamente asociado con la intensidad de la luz solar a la que se estuviera expuesto, con mayores repercusiones para los pacientes caucásicos. Más tarde, el matemático, en asocio con la Dra Janet Nelsol, describió que el color de la piel, los ojos y el cabello, la textura de la piel y su reacción al sol tenían relación etiológica con el desarrollo de melanoma (14).

A pesar de estas descripciones que sugerían un efecto adverso a la exposición de los rayos UV, fueron más los resultados que mostraban lo contrario, lo cual llevó a un auge de la fototerapia para el tratamiento de diversas enfermedades, principalmente de la piel. Tanta era la buena imagen de la radiación a principios del siglo XX, que fue el motivo para que se concedieran varios Premios Nobel, incluido el de su uso terapéutico otorgado al Dr. Niels Ryberg Finsen.

El problema ya estaba establecido, la piel bronceada estaba arraigada al estilo de vida occidental y las cámaras de bronceo representan una industria de billones de dólares (15). El crecimiento progresivo del cáncer de piel a finales del siglo pasado llevó a campañas que promovían la disminución en la exposición solar, el uso de bloqueadores solares y la restricción en el uso de cámaras de bronceado. A pesar de estas intervenciones, se considera que cerca de 11 millones de estadounidenses continúan usando dispositivos de bronceado (16). Australia, uno de los países con mayor incidencia de melanoma, en 1980

lanza la campaña SunSmart. Esta estrategia ambiciosa que iba desde la educación en etapa escolar, foros comunitarios hasta la evaluación en campos laborales al aire libre, buscaba la disminución en la exposición solar en sitios de trabajo, y logró efectos significativos en la incidencia de la enfermedad (17).

En 1820 en Inglaterra, William Norris, a quien se considera el médico que más aportó en la historia de esta patología, hizo seguimiento durante 3 años a un paciente con lo que denominó “enfermedad fungoide” y a su fallecimiento, en la autopsia, resaltó la importancia de sus tintes oscuros, que asemejó a los de la nuez moscada y la alta propensión a desarrollar metástasis (18). A Norris le llamó la atención que el padre de dicho paciente falleció de un tumor que se desarrolló sobre un lunar y que tanto su paciente, como el hijo de este, tenían múltiples nevus en todo el cuerpo, por lo que sugirió, apoyado en otro caso similar, que probablemente esta patología contara con un componente hereditario y la relación con fototipos bajos; postuló además que su manejo era quirúrgico (4,19). A pesar de la importancia de Norris, fue Robert Carswell, en 1838, el primero en utilizar en una publicación el término melanoma, en un capítulo dedicado a esta enfermedad, en su célebre libro de patología. En él diferenció entre las melanosis verdaderas y las falsas (pseudomelanosis). Las últimas relacionadas principalmente con sustancias asociadas al carbón y a ciertos agentes químicos en sangre. Realizó también descripciones semiológicas de los melanomas y dibujos de estos en piel y metástasis hepáticas y pulmonares (4,7).

En el mismo siglo, Cooper, Paget y Pemberton, hicieron grandes aportes. Samuel Cooper, aseveró que la enfermedad avanzada era intratable. Por su parte, Sir James Paget, describió la fase de crecimiento radial y Oliver Pemberton publicó la primera serie de casos y el primero en un paciente de raza negra, originario de Madagascar (7).

En consonancia con las postulaciones de Norris y Cooper, a finales del siglo, Herbert Snow, cirujano, reforzó la importancia del manejo quirúrgico temprano; adicionalmente sugirió que era necesaria la “extirpación profiláctica de las glándulas linfáticas” para evitar la diseminación de la enfermedad (20). Ya en el siglo XX, otro cirujano, William Handley, dedicado a estudiar la diseminación linfática de enfermedades oncológicas, además de confirmar la importancia del vaciamiento ganglionar, aseguró que eran necesarios márgenes de resección tan amplios como 2 pulgadas de profundidad y una pulgada radial, convirtiéndose en un estándar por lo menos durante medio siglo (21).

En esta misma década hubo gran interés en la inmunología del cáncer, así como en el rol de los interferones en la inmunidad antitumoral y el de la inmunidad en el rechazo de injertos. Se realizaron múltiples publicaciones que daban fe de una alta tasa de regresión espontánea de la enfermedad. Entre ellas la de Tilden Everson, que reportó una serie de 130 casos de pacientes con cáncer y regresión espontánea de éste, bien del tumor primario o de las metástasis. El estudio incluía 12 casos de melanoma. También se realizaron experimentos en modelos murinos, con sueros de pacientes con regresión del melanoma, con resultados negativos que se atribuyeron a la diferencia de los tumores animales y humanos (22). En la misma corriente, pero más tarde, en la década de los 70's, Donald Morton, del National Cancer Institute, retomó la importancia de la inmunidad humoral y celular contra el melanoma, demostró, al igual que otros grupos, que existían antígenos de superficie específicos y llevó a cabo estudios con inyecciones intralesionales de metástasis intradérmicas o subcutáneas con Bacilo de Calmette-Guérin, con resultados exitosos (23).

Este interés en la inmunidad que despierta la enfermedad, se vio opacado por las publicaciones de

Clark y Breslow en los 60's y 70's, respectivamente. Estas además de impacto pronóstico, tienen implicaciones en conductas terapéuticas que se aplican aún en la actualidad. Por su parte, Wallace Clark desarrolló una escala con base en la evaluación histológica del melanoma, conocida como los niveles de Clark, con base en la profundidad del tumor, con impacto en supervivencia, al tiempo que describió diferentes tipos de melanoma y desaprobó la teoría que dictaba que todos los melanomas provienen de nevus (24). Breslow, una década más tarde, demostró que el pronóstico de la enfermedad era función del grosor del tumor, medido como la penetración más profunda en milímetros, lo que posteriormente permitió diferenciar cual sería la población con mayor beneficio de vaciamiento ganglionar (25).

Con base en los datos acumulados a lo largo de la historia, y de forma reciente, se describieron las técnicas de ganglio centinela, se redujeron los márgenes de resección y se publicaron los estudios que demostraron, diferente a lo postulado por Snow y Handley, que no hay beneficio en supervivencia con el vaciamiento ganglionar profiláctico (19, 26-28).

Desde sus inicios, no hubo muchos logros en el tratamiento de la enfermedad avanzada, lo cual derivaba en una alta mortalidad, como siglos atrás lo definió Cooper. Solo hasta la década de 1970 se definió la dacarbazina, un agente alquilante como estándar de tratamiento; sin embargo, esto solo se sustentaba en ensayos fase dos y con bajas tasas de respuesta (cerca al 20%) (29). A pesar de ello y de que los ensayos clínicos que la usaron como comparador en la década de los 90, mostraron tasas de respuesta similares y con una mediana de duración de la respuesta de 6 meses, esta continuó siendo el estándar hasta después del año 2000 (30).

Para nuestra fortuna, ya en la década de los 80's, debido a la descripción de múltiples genes relacio-

nados con cáncer, se retomó el interés en las características clínicas de la enfermedad, y fue ahí cuando se describieron las “Melanoma Families”, con mutaciones germinales hereditarias, que favorecían un mayor riesgo de melanoma y estaban presentes en solo 5-10% de los casos, pero hasta el 40% de ellos, relacionados con mutaciones en CDKN2A, explicando casos similares a los descritos por Norris en 1820 (19,23). En la misma década se identificaron por primera vez mutaciones de NRAS en células de melanoma, confiriendo un peor pronóstico, además se describieron oncogenes como CRAF, ARAF y BRAF en otros tumores. Solo hasta después del año 2000 se demostró la importancia de BRAF en melanoma, al documentar que la sustitución de una valina por ácido glutámico en la posición 600 (inicialmente descrita por error en el codón 599) del exón 15 del BRAF (mutación V600E) llevaba a una activación constitutiva de la vía MAPK, confiriendo una ventaja selectiva a estas células en cuanto a crecimiento y supervivencia entre otras características tumorales. Más adelante, en la misma década, se describieron otras mutaciones similares en el mismo gen, así como la presencia de mutaciones activadoras específicas de otros subtipos de melanomas, GNAQ y GNA11 en proteínas-G para melanoma uveal o c-KIT en melanoma acral (19). No obstante, esto no se tradujo en el desarrollo de alguna terapia sino hasta muchos años después.

Ya en la década de los 90's, el interés en las terapias inmunológicas se había despertado nuevamente, pero los resultados de estudios con quimio-inmunoterapia, que incluían el uso de interleucina 2 y de interferones en asociación con dacarbazina, no mostraron beneficio en supervivencia sobre la quimioterapia sola, a pesar de las mayores tasas de respuesta obtenidas con la combinación (31). No obstante, a mediados de la década del 2000, se retomó la teoría de los antígenos de superficie, sobre la que ya había experimentado Morton 30 años atrás, que sugería

que estos deberían ser capaces de generar una respuesta inmune efectiva frente al tumor. En este caso, se demostró que eran necesarias señales coestimuladoras, que eran inhibidas por CTLA4, generando la hipótesis de que el bloqueo de esta molécula podía promover actividad antitumoral mediada por linfocitos T CD4 y CD8. Los ensayos fase I y II, en varios tipos de tumores, mostraron resultados prometedores, especialmente en melanoma se documentaron mayores tasas de respuesta y reacciones inmunológicas, que favorecieron la realización de múltiples ensayos fase II, con avances sorprendentes e inesperados en supervivencia (32), lo que llevó al desarrollo de ensayos fase III que confirmaran los resultados obtenidos.

Así, en 2010 se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del primer ensayo en varias décadas, en mostrar beneficio en supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico (33). En los años ulteriores, se publicaron múltiples estudios con la misma molécula, con resultados parecidos; además se desarrollaron otros medicamentos con mecanismos de acción similares, conocidos con inhibidores de puntos de chequeo. Estos hallazgos valieron para que la revista *Science* publicara un número especial respecto a la inmunoterapia en cáncer, como el “Progreso del año” (34).

Así lo vivió el expresidente estadounidense Jimmy Carter, cuando en agosto de 2015, fue diagnosticado con melanoma luego de la resección de una masa hepática metastásica. Estudios adicionales revelaron también metástasis cerebrales. Luego de la cirugía y radioterapia sobre las lesiones en cerebro, se sometió a tratamiento con uno de los medicamentos recientemente probados, un inhibidor de punto de chequeo, pembrolizumab, aprobado apenas en septiembre de 2014 por la FDA para el tratamiento de melanoma metastásico. Se logró en el expresidente respuesta completa a nivel cerebral, según comentó en un

comunicado del Carter Center (35). Este efecto del tratamiento era novedoso para la época, similar a la historia del expresidente, otras respuestas excepcionales se habían logrado con terapias previas como el uso de citocinas o ipilimumab. Los descubrimientos realizados en el año 2000, respecto a la importancia del BRAF, derivaron en el desarrollo de múltiples terapias dirigidas al control de las células con dicha mutación, con resultados asombrosos, parecidos a los descritos con inmunoterapia (36,37).

Hoy conocemos pacientes con melanoma metastásico en quienes se logra una desaparición completa de la enfermedad y tienen supervivencias superiores a 5 años. El desarrollo de medicamentos continúa, las terapias inmunológicas y dirigidas ahora se experimentan como combinación, se estudian nuevas mutaciones y se desarrollan medicamentos para uso cada vez más tempranos y una velocidad avasalladora. El futuro del melanoma y de los pacientes que lo padecen es incierto, pero atreverse a decir la palabra cura no suena descabellado.

Referencias

1. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2020 [consultado 25 octubre 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. *Prim Care*. 2015;42(4):645-59.
3. Newell F, Wilmott JS, Johansson PA, Nones K, Addala V, Mukhopadhyay P et al. Whole-genome sequencing of acral melanoma reveals genomic complexity and diversity. *Nat Commun*. 2020;11(1):5259.
4. Alonso CE, Salerni GE. Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016;44(1):64-67.
5. Urtega O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966;19(5):607-10.
6. Lowenstein EJ. Paleodermatoses: lessons learned from mummies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):919-36.
7. Ezra N, Rabie J. The advent of a novel diagnosis: melanoma through the ages. *Skinmed*. 2010;8(3):172-4.
8. Our Bookshelf. *Nature*. 1923;112(2823):823-4.
9. Jonah CD. A Short History of the Radiation Chemistry of Water. *Radiat Res* [Internet]. 1995 [consultado 2 noviembre 2020];144(2):141-147. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/3579253?seq=1>
10. Bolt C. Race and the Victorians. En: Eldridge CC, editor. *British Imperialism in the Nineteenth Century*. London: Macmillan Education UK; 1984 p.126-47.
11. Hockberger PE. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochem Photobiol*. 2002;76(6):561-79.
12. Aldahan AS, Shah VV, Mlacker S, Nouri K. Sun Exposure in History. *JAMA Dermatol*. 2016;152(8):896-896.
13. Tanning Through The Years: A History Of Bronze | Tips For Tanning [Internet]. 2018 [consultado 02 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.tipsfortanning.com/tanning-through-the-years-a-history-of-bronze/>
14. Lancaster HO, Nelson J. Sunlight as a cause of melanoma; a clinical survey. *Med Just*. 1957;44(14):452-6.
15. Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Prev Med Rep*. 2016;3:139-44.
16. Lazovich D, Choi K, Vogel RI. Time to Get Serious About Skin Cancer Prevention. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2012;21(11):1893-901.
17. Sinclair C, Foley P. Skin cancer prevention in Australia. *Br J Dermatol*. 2009;161(Suppl 3):116-23.
18. Silvers DN, Gorham JD. Observations on a melanoma by William Norris, M.D. a country practitioner of the early 19th century. *Am J Dermatopathol*. 1982;4(5):421-4.
19. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res*. 2012;22(2):114-22.
20. Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): The Original Champion of Elective Lymph Node Dissection in Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(9):875-8.
21. The Bunterian Lectures on the pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet*. 1907;169(4363):996-1003.
22. Everson TC. Spontaneous regression of cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;114(2):721-35.
23. Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol*. 2013;31(2):141-7.
24. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.
25. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902-8.

26. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:73-81.
27. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-22.
28. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):3000-8.
29. Costanza ME, Nathanson L, Lenhard R, Wolter J, Colsky J, Oberfield RA, et al. Therapy of malignant melanoma with an imidazole carboxamide and bis-chloroethyl nitrosourea. *Cancer.* 1972;30(6):1457-61.
30. Yang AS, Chapman PB. The History and Future of Chemotherapy for Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(3):583-x.
31. Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Clark OAC. Chemimmunotherapy vs. chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(2):CD005413.
32. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V, et al. Development of Ipilimumab: Contribution to a New Paradigm for Cancer Immunotherapy. *Semin Oncol.* 2010;37(5):533-46.
33. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
34. Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy. *Science.* 2013;342(6165):1432-3.
35. Jimmy Carter [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR). 2020 [consultado 3 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.aacr.org/patients-caregivers/progress-against-cancer/jimmy-carter/>
36. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36.
37. Larkin J, Asciert P, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined Vemurafenib and Cobi-metinib in BRAF-Mutated Melanoma. *New Engl J Med.* 2014;371(20):1867-1876.

Recibido: Noviembre 06, 2020
Aceptado: Noviembre 11, 2020

Correspondencia:
 Sergio Andrés Mejía Espinosa
s.mejiae@gmail.com