
GUÍA PRÁCTICA PARA INFORMAR UN MELANOMA CUTÁNEO. PRACTICAL GUIDE TO REPORT A SKIN MELANOMA

Ana Ortiz González¹, Alberto Sánchez Espinosa¹, David Pérez Parra¹, Claudia Alejandra Capozzi Cárdenas¹ y Sebastián Ortiz Reina¹.

¹ Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Región de Murcia (España).

Autor para correspondencia: Ana Ortiz González. Email: anaortizg91@gmail.com

Recibido: 7 de Julio, 2023 **Aceptado:** 9 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20839>

1.- INTRODUCCIÓN:

El objetivo de esta guía es la unificación de criterios que faciliten la redacción e interpretación del informe anatomopatológico considerando que, para elaborar un protocolo histopatológico de melanoma, se debe tener en cuenta que su pronóstico y tratamiento dependen no sólo del tipo de lesión sino, también, de otros datos clínicos y parámetros morfológicos y moleculares que deben ser reseñados por el anatomopatólogo que informa la biopsia debiendo especificarse:

- Filiación, edad y sexo.
- Localización de la lesión: hay zonas asociadas a un peor pronóstico.
- Tipo de muestra: biopsia escisional, incisional o con sacabocados (punch), re-escisión, rebanado, otros.
- Tamaño clínico y/o macroscópico del tumor.
- Nódulos satélites macroscópicos: a distancia del tumor principal.
- Pigmentación macroscópica: si está presente, y si es difusa o focal.
- Aspectos histopatológicos con valor pronóstico.
- Estatus ganglionar (ganglio centinela y metástasis ganglionares).
- Diagnóstico molecular.



2.- ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS CON VALOR PRONÓSTICO:

2.1.- Tipo histológico: se debe informar el tipo histopatológico principal.

Existen cuatro tipos principales (figura 1):

- 2.1.1.- Melanoma de extensión superficial: en él distinguimos un componente intraepidérmico, que es el primero en aparecer y el único que se observa en la fase in situ, y un componente infiltrativo dérmico. En el componente intraepidérmico, los melanocitos tumorales se disponen como células aisladas que pueden mostrar migración transepidérmica o formar pequeños nidos de morfología variable y con tendencia a confluir. En el componente intradérmico, la lesión infiltra la dermis.
- 2.1.2.- Melanoma nodular: aparece sin fase de crecimiento radial preexistente. Suele presentar un crecimiento asimétrico y polipoide intradérmico con adelgazamiento de la epidermis a la que, en ocasiones, ulcera.
- 2.1.3.- Léntigo maligno y melanoma léntigo maligno: se habla de léntigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis y presenta un patrón de crecimiento lentiginoso, y de melanoma léntigo maligno cuando además aparece invasión dérmica.
- 2.1.4.- Melanoma lentiginoso acral: igual que el anterior; presenta un crecimiento acral localizado en palmas, plantas y región subungueal.
- 2.1.5.- Formas menos frecuentes de melanoma:
 - Melanoma desmoplásico: es una variante poco frecuente en la que el componente infiltrante dérmico está compuesto por células fusiformes con variable cantidad de colágeno (desmoplasia).
 - Melanoma nevoide: grupo heterogéneo de melanomas que pueden simular nevus por su simetría y aparente maduración.
 - Melanoma dérmico: no se identifica afectación de la epidermis.
 - Melanoma de mucosas: puede localizarse en cualquier mucosa; como mucosa genital, oral, conjuntival o nasal, entre otras. Suele tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de extensión superficial.



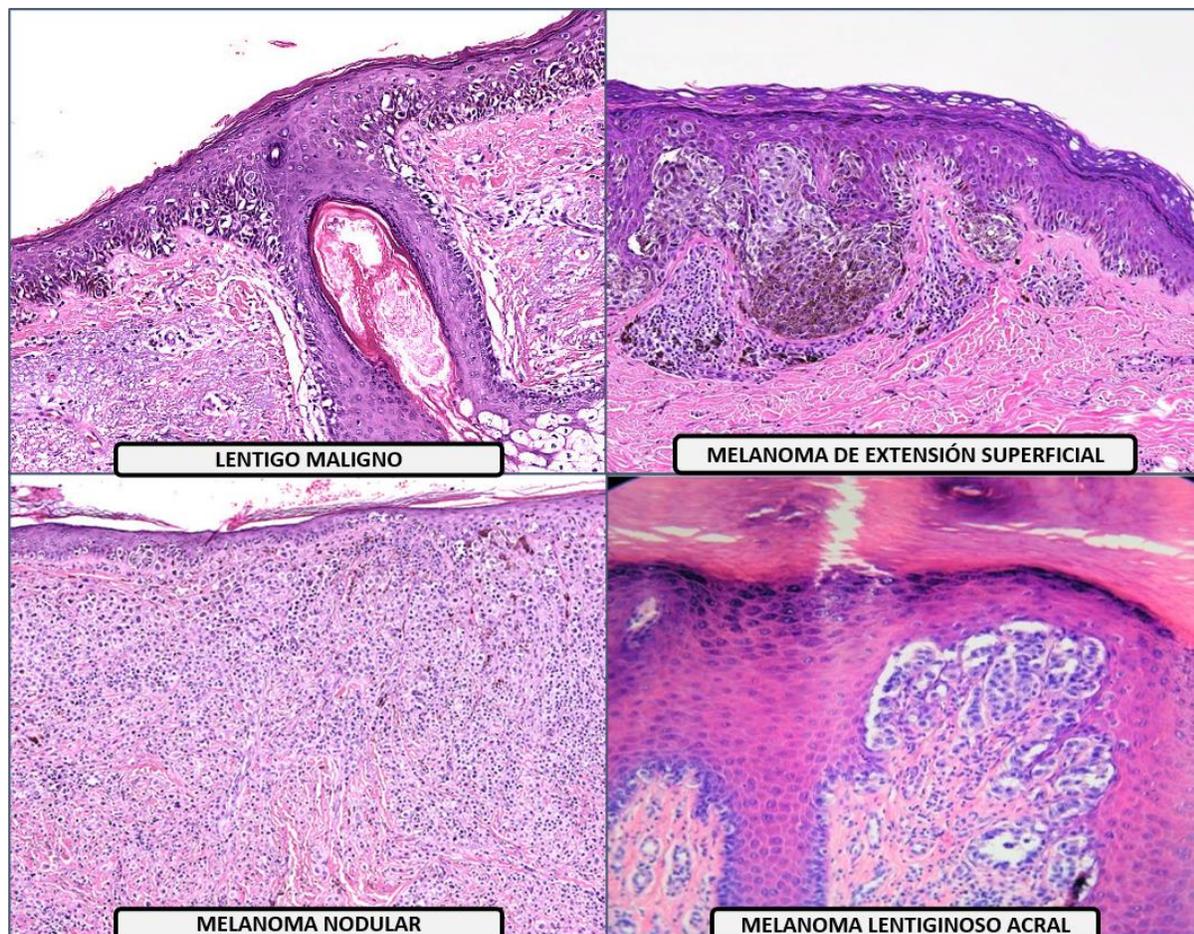


Figura 1.- Tipos histopatológicos principales de melanoma.

2.2.- Grosor tumoral / Índice de Breslow: el grosor del melanoma es el parámetro con factor pronóstico más importante pues define la categoría principal pT en la 8ª edición de la clasificación TNM. Fue definido por Alexander Breslow como la distancia en milímetros que existe desde la parte superior de la capa granulosa hasta la extensión más profunda de invasión por una o varias o células tumorales. Según la 8ª edición de AJCC el índice de Breslow debe redondearse a la décima del milímetro (figura 2). Puede ser muy útil el empleo de técnicas de inmunohistoquímica (Melan-A y HMB 45) para determinar los límites en profundidad.



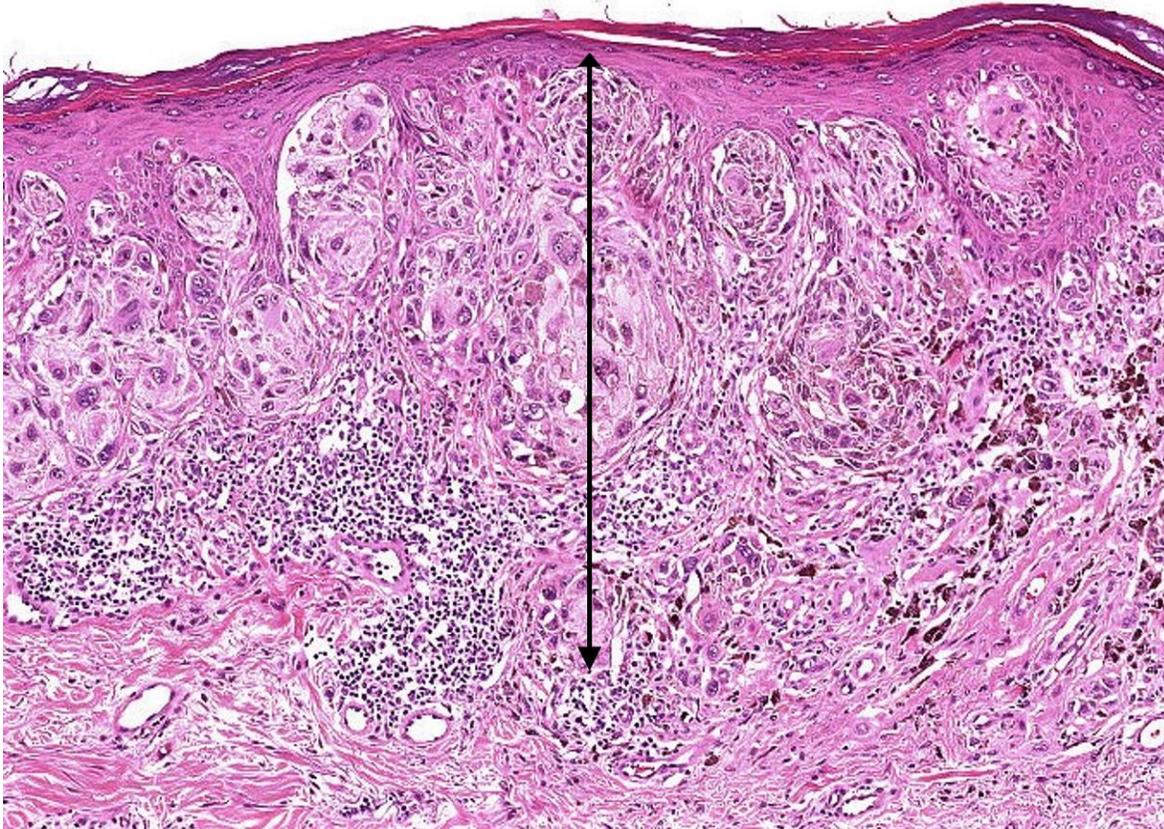


Figura 2.- Grosor tumoral / índice de Breslow. Mide la profundidad de la invasión tumoral, desde la parte más superficial de la capa granulosa hasta el punto más profundo de invasión.

Consideraciones especiales:

- En el caso de los melanomas polipoides, mediremos desde la capa granulosa hasta el nido tumoral intradérmico más profundo. En este tipo de lesiones, no suele haber correlación con el nivel de Clark, que se encontrará infraestimado, por lo que no se debe indicar.
- Los microsátélites no deben tenerse en cuenta para esta medición, ni la extensión perianexial; aunque, sí deben considerarse los siguientes supuestos de afectación folicular:
 - Melanoma que desde la epidermis se extiende a través del folículo y desde aquí hasta la dermis perifolicular. Se medirá el grosor desde la parte más interna de la vaina radicular



- externa, en perpendicular al eje mayor del folículo, hasta la célula tumoral dérmica más alejada.
- Melanoma folicular primario, que asienta en el folículo, desde donde se extiende a la dermis perifolicular, sin afectación epidérmica. Se procederá como en el caso anterior.
 - Melanoma infiltrante foliculotropo, que infiltra el folículo desde la dermis circundante. En este caso se medirá el Breslow de forma habitual.
- Si el tumor contacta con el límite quirúrgico profundo dificultará la determinación del grosor total por lo que en estos casos se medirá desde la parte superior de la granulosa hasta la parte profunda de tumor incluida y se indicará en el informe como: “Breslow de, al menos, ... mm”.
 - En caso de ulceración, el Breslow se mide desde la base de la úlcera hasta el nido más profundo de la dermis, salvo en casos en los que la ulceración sea más profunda que el tumor.
 - En las muestras cortadas tangencialmente se podrá medir el Breslow indicando que es un grosor tumoral medido tangencialmente.
 - El Breslow medido en melanomas acrales puede encontrarse sobreestimado debido a la acantosis epidérmica fisiológica de estos territorios.
 - En los melanomas intradérmicos, los que surgen en un nevus congénito sin conexión epidérmica, los melanomas sobre nevus azules, o en los que se ha producido una regresión completa del componente epidérmico y el situado en la dermis papilar superficial, se indicará que la medición no se corresponde con la del Breslow convencional.
 - En el caso de melanomas de arquitectura verrucosa, el Breslow puede verse modificado de forma importante si se mide en la punta o en la base de la papila por lo que se aconseja realizar la medida desde un territorio situado entre ambas zonas.

2.3.- Nivel de invasión de Clark (figura 3):

- Nivel I: lesión intraepitelial (melanoma in situ).
- Nivel II: infiltración parcial de dermis papilar por células aisladas o agrupadas en pequeños nidos, pero sin expandirla.
- Nivel III: las células tumorales llenan y expanden la dermis papilar, con extensión del tumor a la zona de interfase entre la dermis papilar y la reticular.
- Nivel IV: las células infiltran la dermis reticular.
- Nivel V: las células infiltran el tejido celular subcutáneo.

En los melanomas polipoides no se debe incluir el nivel de Clark pues no resulta válido por quedar invalidado por la arquitectura del melanoma.



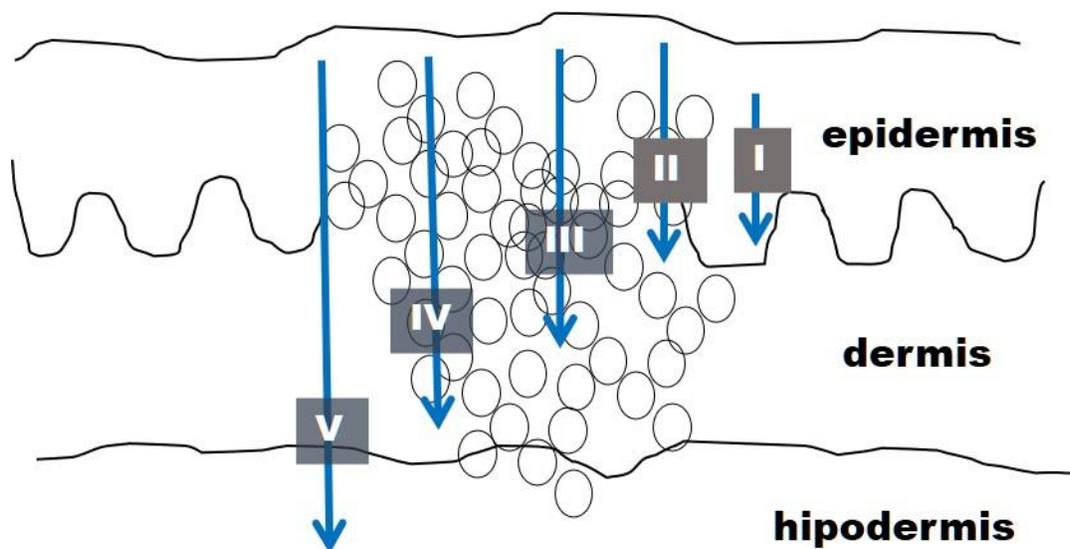


Figura 3.- Nivel de infiltración de Clark.

2.4.- Fase de crecimiento:

- Radial: las células tumorales se localizan sólo en la epidermis (melanoma in situ), o en la epidermis y dermis (melanoma microinvasor), y siempre que estas células aparezcan de forma aislada o formando pequeños nidos de menor tamaño que los localizados en la epidermis y no se observen mitosis (figura 4A).

- Vertical: factor pronóstico adverso; las células infiltran la dermis formando nidos de mayor tamaño de los que se encuentran en la epidermis y en los que pueden encontrarse mitosis (figura 4B).

2.5.- Ulceración: importante factor pronóstico, incluido en la clasificación pTNM. Consiste en la pérdida de la epidermis en todo su espesor (esto es, desde el estrato córneo a la membrana basal), en ausencia de trauma o proceso quirúrgico reciente. En la base de la úlcera se pueden encontrar depósitos de fibrina que engloba leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, y cambios reactivos en la epidermis adyacente tales como adelgazamiento, borramiento de la red de crestas o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante (figura 4C).

2.6.- Regresión: se produce cuando una respuesta inflamatoria sustituye de forma parcial o completa a las células tumorales. Se caracteriza por una respuesta linfohistiocitaria con fibrosis dérmica, melanófagos, telangiectasias, neoangiogénesis y adelgazamiento de la epidermis. Se considera un factor pronóstico



adverso en melanomas con Breslow bajo. En el informe se indicará si está ausente, o presente, especificando si afecta a más o menos del 75 % de la superficie del melanoma medida en horizontal (figura 4D).

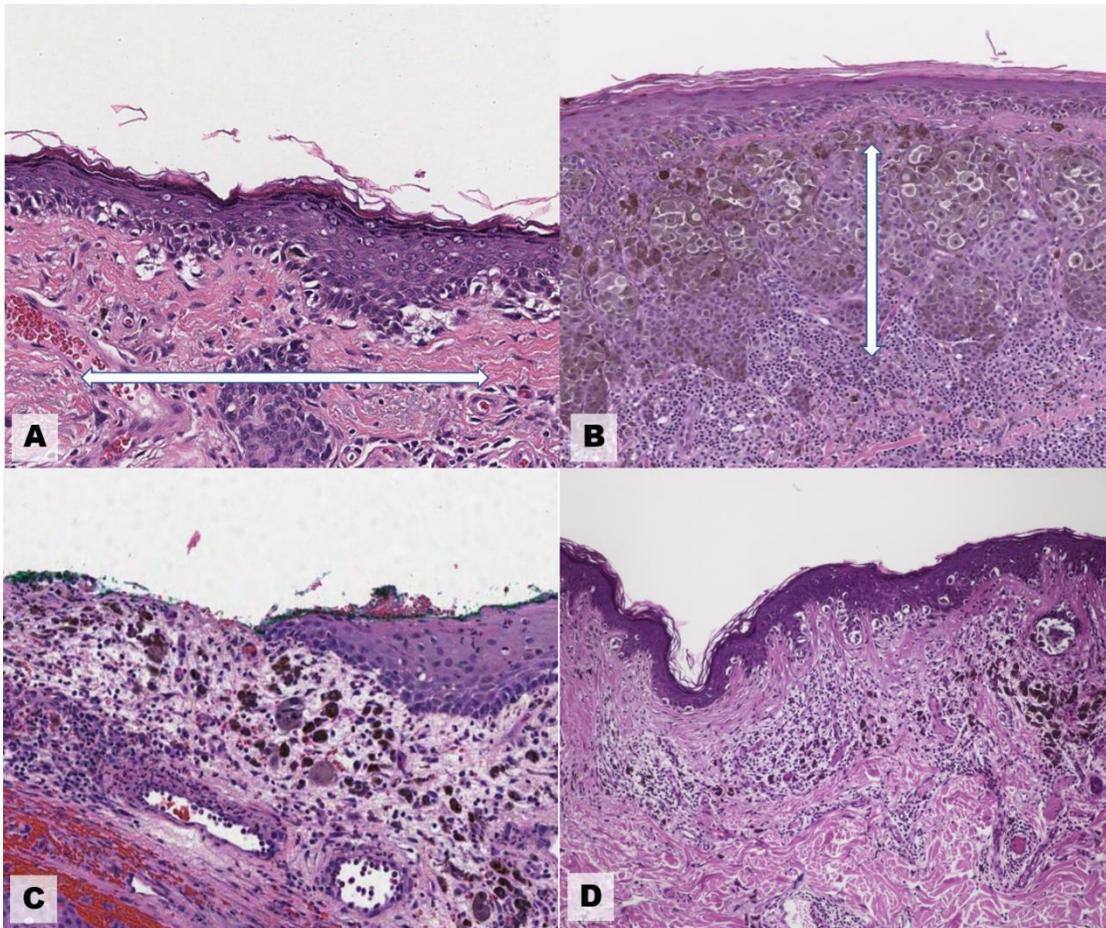


Figura 4.- Crecimiento radial (A). Crecimiento vertical (B). Ulceración (C). Regresión (D).

2.7.- Índice mitótico dérmico (número de mitosis por mm^2):

Aunque la tasa mitótica ya no se utiliza como criterio para pT1 en la 8th AJCC, sigue siendo un importante factor pronóstico y predictivo independiente, por lo que debe de ser evaluado e informado en todos los melanomas invasivos primarios (figura 5).



Debe expresarse como el número de mitosis por mm^2 encontradas en la dermis. Para ello se comenzará a contar en el lugar de mayor concentración de mitosis de la fase de crecimiento vertical “hot spot”.

Si el componente invasivo del tumor involucra un área $<1 \text{ mm}^2$, considerarla como si hubiéramos contado un mm^2 (por ejemplo, si todo el componente dérmico de un tumor ocupa 0.5 mm^2 y sólo se identifica una mitosis), la tasa mitótica debe registrarse como $1 / \text{mm}^2$.

Se contarán campos adyacentes no superpuestos.

El número resultante se expresará en números enteros.

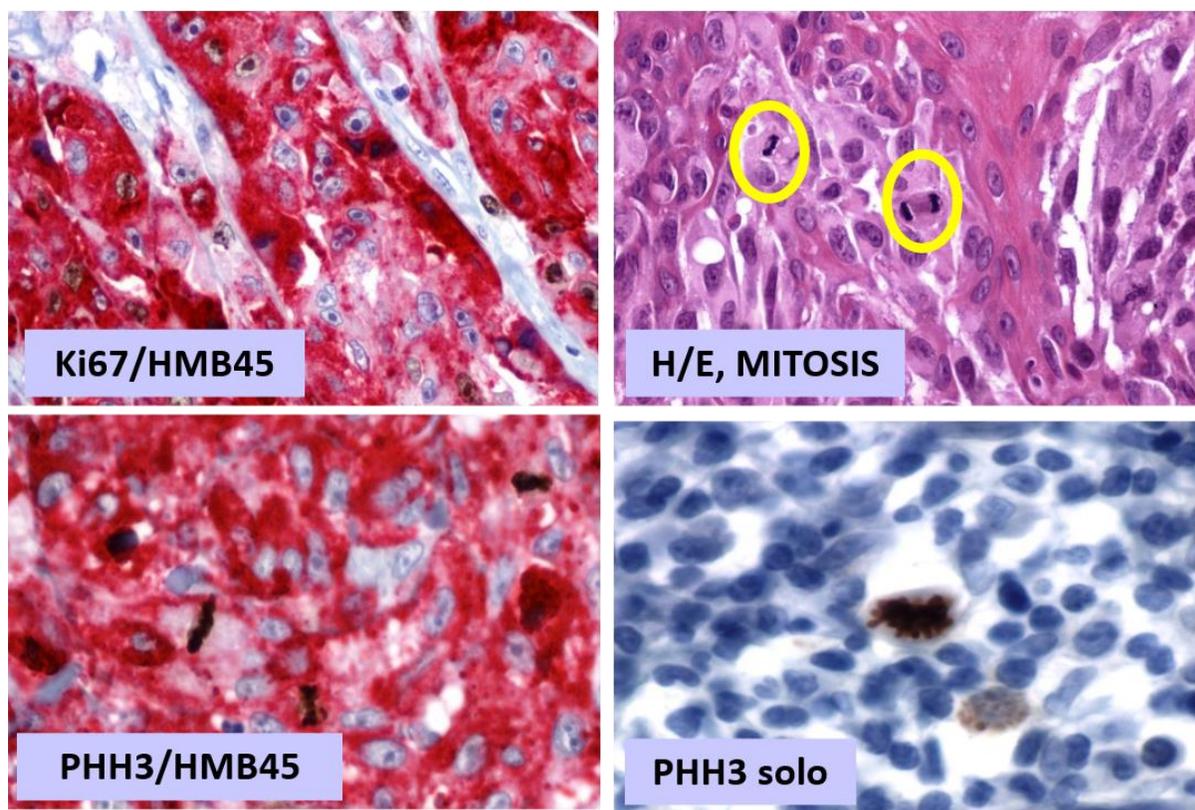


Figura 5.- Índice mitótico dérmico.

2.8.- Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs): presencia de linfocitos rodeando la zona profunda de la fase de crecimiento vertical o dispuestos entre las células tumorales de todo el componente invasivo. Debe de evaluarse de manera semicuantitativa (figura 6):



- Ausente: no hay linfocitos o, si los hay, son muy escasos.
- Escaso o no intenso: los linfocitos infiltran focalmente el componente intradérmico o rodean de forma incompleta el frente de crecimiento tumoral.
- Intenso: los linfocitos infiltran de forma difusa el componente intradérmico o rodean de forma completa el frente de crecimiento tumoral.



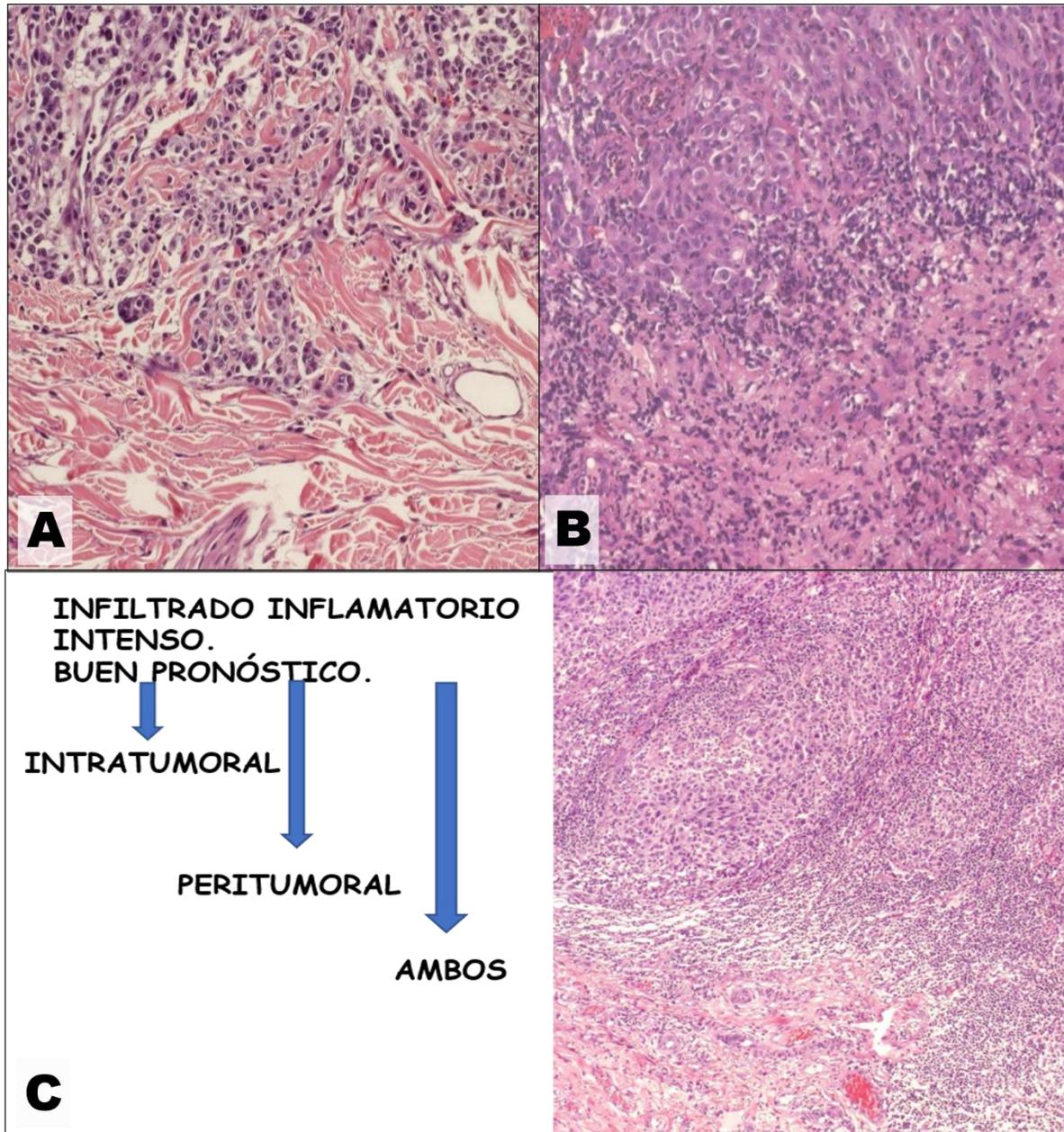


Figura 6.- Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs): Ausente (A). Escaso (B). Intenso (C).



2.9.- Invasión linfo-vascular: presencia de grupos tumorales en el interior de las luces vasculares y/o linfáticas y adheridas al endotelio.

La invasión vascular incierta / angiotropismo, es un concepto de similar valor pronóstico adverso en la que las células tumorales se encuentran adyacentes al endotelio vascular sin penetrar en su luz.

2.10.- Infiltración perineural (neurotropismo): presencia de células del melanoma en el perineuro, endoneuro de los nervios, o ambos. Se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencias locales.

2.11.- Microsatelitosis o satelitosis microscópica: presencia discontinua de micrometástasis adyacentes o profundas al tumor primario, separadas de este por un tejido conjuntivo dérmico normal, e independientemente del tamaño de la metástasis y la distancia a la que se encuentre. Si lo que separa al nódulo del tumor primario es tejido fibroso-cicatricial o inflamatorio, no se puede considerar una microsatelitosis porque podría ser una zona de regresión tumoral. La presencia de microsatelitosis influye directamente en la clasificación pN de la pTNM de la 8ª Edición (figura 7).

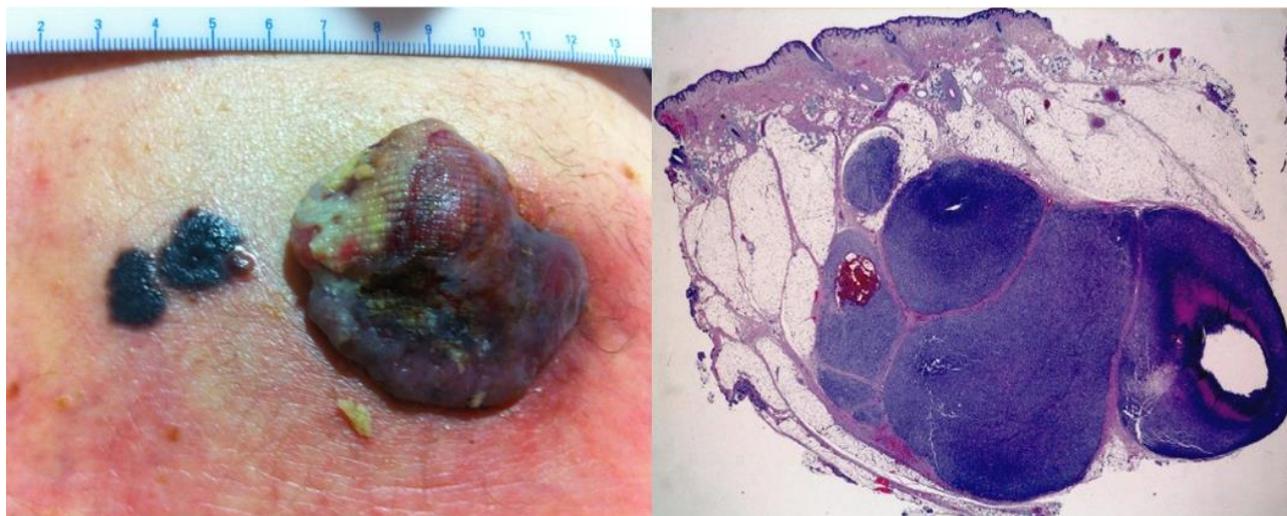


Figura 7.- Satelitosis.

2.12.- Márgenes de la lesión: se debe reseñar la distancia del tumor a los límites quirúrgicos laterales y profundo, de los componentes in situ e invasor, y por separado.

2.13.- Lesión melanocítica asociada: pueden ser de tipo displásico, común, o más raramente nevus melanocíticos congénitos o azules (figura 8).



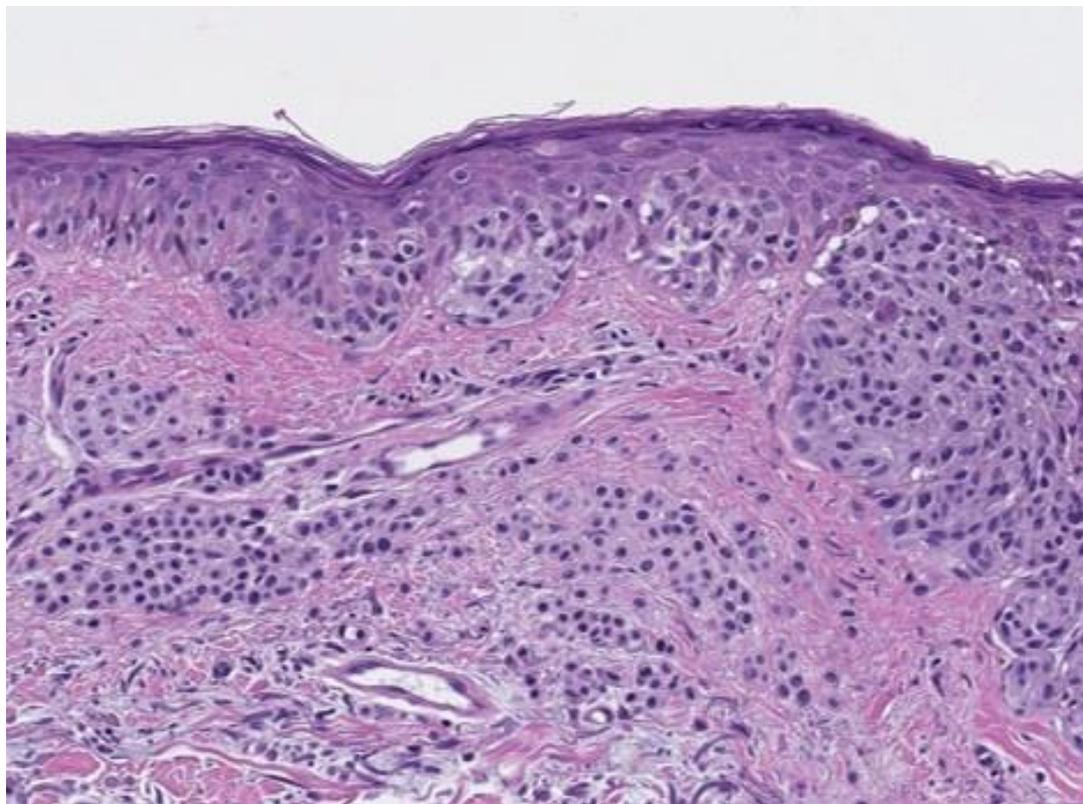


Figura 8.- Melanoma sobre nevus melanocítico intradérmico.

2.14.- Estadio Patológico pTNM: actualmente se emplea la 8ª Edición del sistema de clasificación patológico TNM (pTNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicado en el año 2017. En la 8ª edición el índice mitótico deja de influir en la clasificación T, siendo el espesor de Breslow y la ulceración los únicos parámetros que influyen en la clasificación de este.



Categoría T (tabla 1).

pTx	Tumor primario no puede determinarse	
pT0	No hay evidencia de tumor primario (primario desconocido o melanoma en regresión completa)	
pTis	Melanoma in situ	
pT1	Breslow \leq 1 mm	a. $<$ 0,8 mm sin ulceración
		b. $<$ 0,8 mm con ulceración
		0,8-1 mm con o sin ulceración
pT2	Breslow 1-2 mm	a. sin ulceración
		b. con ulceración
pT3	Breslow 2-4 mm	a. sin ulceración
		b. con ulceración
pT4	Breslow $>$ 4 mm	a. sin ulceración
		b. con ulceración



Categoría N (tabla 2).

Hace referencia a la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Si no se aporta información clínica, necesaria para la subcategorización de pN, se empleará la clasificación general pN1, pN2 o pN3.

pNx	Invasión ganglionar no puede determinarse	
pN0	No hay invasión ganglionar	
pN1*	1 ganglio invadido	pN1a: 1 ganglio invadido clínicamente oculto (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN1b: 1 ganglio invadido clínicamente detectado sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) sin invasión tumoral ganglionar	pN1c: Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) sin invasión tumoral ganglionar
pN2*	2-3 ganglios invadidos	pN2a: 2 o 3 ganglios invadidos clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN2b: 2 o 3 ganglios invadidos, con al menos uno clínicamente detectado, sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) con invasión de 1 ganglio	pN2c: 1 ganglio invadido clínicamente oculto o detectado con metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
pN3*	4 o más ganglios invadidos	pN3a: 4 o más ganglios invadidos clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN3b: 4 o más ganglios invadidos, con al menos uno clínicamente detectado, sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)



	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) con invasión de 2 o más ganglios	pN3c: 2 o más ganglios invadidos, clínicamente ocultos o detectados, con metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
--	--	--

Categoría M (tabla 3).

pM1a	Metástasis a distancia en piel, tejido subcutáneo, partes blandas incluyendo músculo, o ganglios linfáticos no regionales
pM1b	Metástasis a distancia a pulmón con o sin afectación de las localizaciones pM1a
pM1c	Metástasis a distancia a vísceras no SNC con o sin afectación de localizaciones pM1a o pM1b
pM1d	Metástasis a distancia a SNC con o sin afectación de localizaciones pM1a, pM1b o pM1c

3.- BIOPSIA SELECTIVA GANGLIO CENTINELA

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), pretende estudiar los ganglios linfáticos regionales con más probabilidad de diseminación metastásica. Se estima que aproximadamente el 20% de los melanomas presentan metástasis en su ganglio centinela. En el laboratorio de Anatomía Patológica se sigue un protocolo de estudio de la BSGC en melanoma, que presenta una fase preanalítica y una analítica muy complejas, cuyos pasos hay que seguir con atención para lograr un buen manejo y optimización del tejido a estudio y para lograr el éxito de la técnica. Este apartado se desarrolla de manera detallada en el artículo *“Manejo de la biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma en el laboratorio de anatomía patológica: preanalítica y analítica”*, publicado en esta misma revista (Archivos de Patología 1, no. 3 (junio 20, 2020): 8–22).

A lo largo de los años se ha procurado unificar criterios sobre el manejo de la muestra para la realización de la BSGC en melanoma, encontrándose grandes dificultades para establecer un consenso. La guía de mayor peso publicada hasta la fecha es la que propone el documento de Consenso de la Organización Europea del tratamiento e Investigación del Cáncer (EORTC) de 2019, que expone un protocolo que incluye tanto la fase preanalítica como la analítica.



3.1.- Fase preanalítica

El ganglio centinela debe llegar al Servicio de Anatomía Patológica en fresco o en suero salino desde el quirófano. El patólogo o técnico responsable, realizará la medición del ganglio haciendo hincapié en el eje corto del ganglio cuyo resultado condicionará el posterior protocolo de corte al microtomo en el laboratorio al determinar las micras a las que se ha de profundizar en el bloque de tejido a la hora de realizar los cortes en 6 niveles de profundidad. Tras seccionar el ganglio en bivalva en fresco, se incluirá en un bloque para su procesamiento en el laboratorio. De rutina, se cortarán niveles que se teñirán con hematoxilina-eosina y con alguna técnica adicional que revele la presencia de nevomelanocitos en el ganglio linfático (HMB45, Melan A, SOX 10 o S100), dejando cortes sin teñir reservados por si es necesario realizar técnicas adicionales (figura 9).

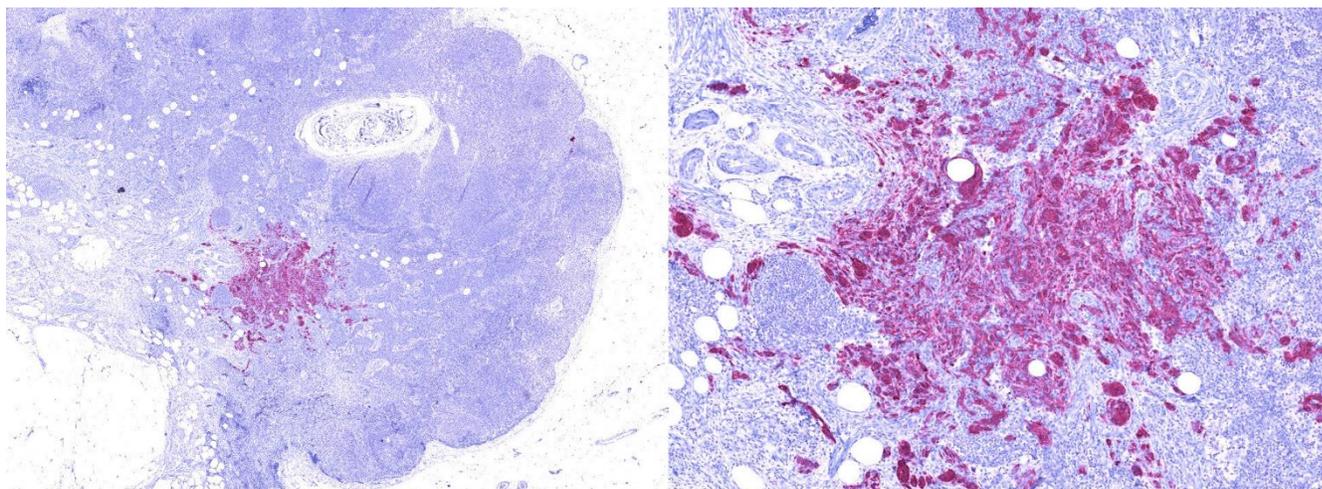


Figura 9.- Metástasis de melanoma en ganglio centinela, teñida con HMB45.

3.2.- Fase analítica

Una vez concluido todo el proceso, el patólogo estudiará los cortes de cada ganglio centinela en busca de focos de metástasis de melanoma. Al contrario que en otro tipo de neoplasias, en el melanoma la presencia de una única célula tumoral es suficiente para considerar el centinela como positivo para metástasis. No se utilizan los términos de macrometástasis, células tumorales aisladas o micrometástasis como en otras localizaciones. La metástasis de melanoma en el ganglio linfático puede tener una disposición en células sueltas o nidos, puede presentar un hábito fusocelular o epitelioides, y puede estar pigmentada o no. Se recomienda revisar la morfología del tumor primario pues la metástasis suele mostrar



un aspecto similar y puede servirnos de ayuda para diferenciarla de lesiones melánicas benignas, como nevus subcapsulares y/o melanófagos.

Según Dewar D.J. y otros, las metástasis en el ganglio centinela en melanoma pueden ser (figura 10):

- Metástasis subcapsular: depósito de células de melanoma debajo de la cápsula del ganglio que a poco aumento tiene bordes lisos y redondeados. Las metástasis paratrabeculares del ganglio se incluyen en esta categoría.
- Metástasis parenquimatosa: nidos de células de melanoma que ocupan una extensión <70% de la superficie del ganglio.
- Metástasis combinada: combina las dos anteriores. Es una metástasis originalmente subcapsular que continúa introduciéndose en el parénquima ganglionar. A poco aumento, el borde externo es liso y redondeado, y el interno que se dirige hacia el espesor del ganglio es irregular.
- Metástasis extensiva multifocal: múltiples nidos de células tumorales dentro del ganglio que ocupan una extensión >70% de la superficie del ganglio.
- Metástasis extensiva confluyente: todos los nidos confluyen en uno mayor que se dispone “en sábana”.



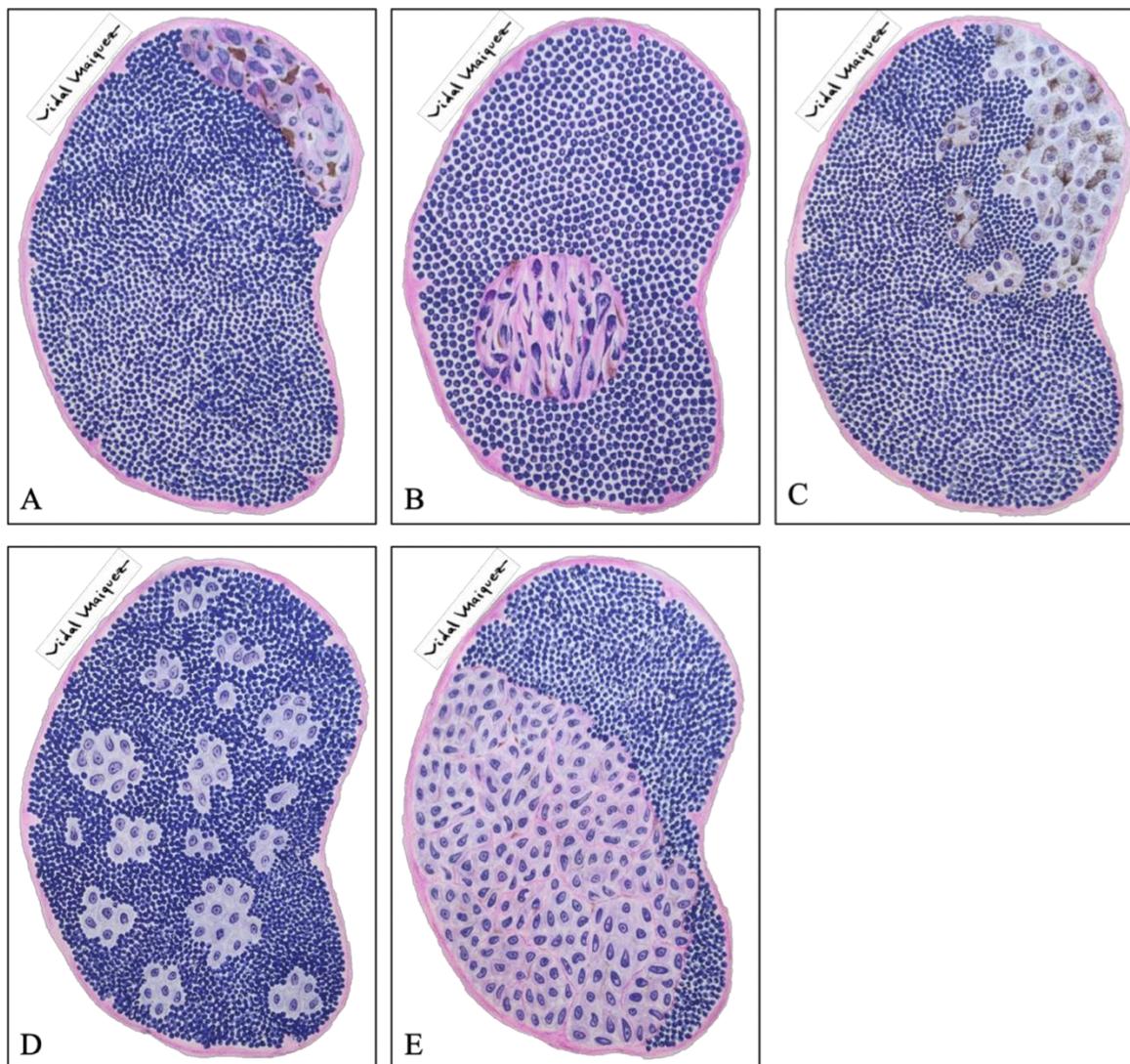


Figura 10.- Localización de las metástasis de la BSGC en melanoma: metástasis subcapsular (A); metástasis intraparenquimatoso (B); metástasis combinada (C); metástasis extensiva multifocal (D) y metástasis extensiva confluyente (E). Ilustraciones hechas a acuarela, cortesía de D. Antonio Vidal Máiquez.



Los hallazgos histopatológicos imprescindibles que deben reflejarse en el diagnóstico final en el estudio de la BSGC en melanoma son:

- La presencia de metástasis ganglionar regional.
- Localización intranodal de las metástasis.
- Número de focos metastásicos.
- Diámetro mayor del foco metastásico más grande (en milímetros).
- Extensión extracapsular.

Otro detalle importante que reseñar al examen microscópico, es que podemos encontrar una afectación del vaso linfático aferente sin afectación del ganglio centinela que debe informarse como ganglio centinela positivo para metástasis. También, es importante no confundir las metástasis ganglionares con nevus capsulares en el ganglio (presentes en el 10-20% de las BSGC en melanoma), pues las células névicas benignas no tendrán las alteraciones citológicas del melanoma primario, además son HMB45 negativas y tendrán una expresión de ki67 baja.

4.- DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las determinaciones de biología molecular aplicadas a las lesiones melánicas han ido en aumento en las últimas dos décadas. Pese a que la determinación del tipo histológico se basa en el examen de las características propias de la lesión, el avance de las técnicas de biología molecular, incluyendo el desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), han permitido una mejora tanto en el diagnóstico de lesiones como en terapias dirigidas específicas.

En la última clasificación de la WHO de 2018 para lesiones melánicas, se han identificado como relevantes numerosas mutaciones, algunas de las cuales únicamente están presentes en rutas específicas de carcinogénesis o “*pathway*”. La carga mutacional tumoral varía según el grado de exposición ultravioleta de las lesiones, siendo mayor en aquellas lesiones relacionadas con la exposición ultravioleta y menor en lesiones con escasa fotoexposición (como ocurre en los melanomas uveales).

Las principales rutas moleculares afectadas son las siguientes:

- Alteraciones en la activación de MAPK.
- Puntos de control del ciclo celular (G1/S).
- Alteraciones en la vía de p53.
- Alteraciones en proteínas moduladoras de la cromatina (comúnmente SWI/SNF).
- Otras menos frecuentes: alteraciones en el gen de la telomerasa (TERT).



Independientemente de las rutas afectas, el espectro de las alteraciones genómicas observadas consiste principalmente en deleciones genómicas, pérdidas o cambios de función, reordenamientos y activación de promotores. Esto conlleva que las técnicas moleculares clásicas, como la pirosecuenciación, no sean suficientes para la determinación de todas las alteraciones moleculares observadas en estas lesiones, precisándose técnicas más modernas como la NGS que permitan el diagnóstico de alteraciones más complejas como serían la pérdida de brazos y cromosomas enteros, amplificaciones y deleciones múltiples.

Bastian et al en 2003, determinaron que las aberraciones cromosómicas más frecuentes en melanomas eran: pérdidas del 6q, 8p, 9p, y 10q; y ganancias en 1q, 6p, 7, 8q, 17q, y 20q. Con este patrón de alteraciones, se desarrollaron sondas FISH combinadas para la determinación de: RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13), que permiten diferenciar entre lesiones melanocíticas malignas y benignas, con una sensibilidad mayor del 86 % y una especificidad mayor del 95%.

Si antes hemos manifestado que la exposición a rayos ultravioletas modifica la carga mutacional tumoral, las alteraciones moleculares principales también varían en función de la ruta molecular afecta. Concretamente, las mutaciones de BRAF pV600E son más frecuentes en lesiones con exposición ultravioleta baja, siendo el resto de las mutaciones de BRAF pV600 más frecuentes en lesiones con alta exposición ultravioleta. Los melanomas de mucosas muestran mayor afectación del gen KIT, y la afectación del gen GNAQ es más frecuente en melanomas uveales o derivados de nevus azules.

Como regla general, podríamos considerar las siguientes alteraciones en los siguientes supuestos:

- Melanomas asociados a bajos índices de radiación ultravioleta: alteraciones de BRAF, seguidas de NRAS.
- Melanomas asociados a altos índices de radiación ultravioleta: NRAS y BRAF distinta a V600E.
- Melanomas de mucosas: KIT, seguidas de NRAS, KRAS y, menos frecuentemente, BRAF.
- Melanomas acrales: alto porcentaje en mutaciones KIT y NF1 y en menor cuantía BRAF y NRAS.
- Melanomas uveales: GNAQ y GNA11.

Los protocolos del CAP (Colegio Americano de Patólogos, en inglés), accesibles gratuitamente por vía web en el siguiente enlace (www.cap.org) aconsejan la determinación de los siguientes biomarcadores para melanomas:

- **BRAF:** Mutaciones V600E (c.1799T>A), V600K (c.1798_1799GT>AA), V600R (c.1798_1799GT>AG) y V600D (c.1799_1800TG>AT)



- **Vía RAS:** Mutaciones NRAS Q61R (c.182A>G), Q61K (c.181C>A), Q61L (c.182A>T), Q61H (c.183A>T), G12R (c.34G>C), G12S (c.34G>A), G12D (c.35G>A), G12V (c.35G>T), G13R (c.37G>C) y G13S (c.37G>A)
- **KIT:** Mutaciones KIT L576P (c.1727T>C), K642E (c.1924A>G), V559A (c.1676T>C) y W557R (c.1669T>A).

La aparición de nuevas dianas moleculares como PRAME que pueden determinarse mediante técnicas inmunohistoquímicas, está siendo muy útil en el diagnóstico de melanoma.

La determinación molecular en el seguimiento post-diagnóstico mediante el análisis del DNA circulante (ctDNA, en inglés) está adquiriendo cada vez un uso más habitual para valorar tanto la respuesta al tratamiento como la resistencia a fármacos inhibidores de BRAF o MEK.

En la práctica diaria habitual, donde no se disponga de un laboratorio de patología molecular, se recomienda la realización sobre la lesión principal o metastásica de estudios inmunohistoquímicos para la determinación de BRAFV600E en lesiones melánicas cutáneas de alta y baja exposición ultravioleta, y de CKIT en lesiones melánicas de mucosas, cuya positividad necesariamente ha de ser confirmada mediante técnicas moleculares en laboratorios de referencia y/o plataformas nacionales.

En un futuro cada vez más próximo, la implantación de paneles específicos para melanomas mediante NGS permitirá realizar la determinación de múltiples genes, obteniendo gran cantidad de información en un mismo procedimiento, con un mayor beneficio para los pacientes.

5.- EJEMPLO DE INFORME HISTOPATOLÓGICO DE LOS FACTORES DE VALOR PRONÓSTICO DEL MELANOMA (tabla 4)

A. Melanoma primario

- Tipo histológico: melanoma de extensión superficial; melanoma nodular; lentigo maligno; melanoma lentigo maligno; melanoma lentiginoso acral; otros.
- Localización: ...
- Tipo de procedimiento: biopsia escisional; biopsia incisional; biopsia por afeitado; biopsia por sacabocados; no especificada.
- Tamaño macroscópico del tumor (cm): ... mm.
- Infiltración: melanoma invasor; melanoma in situ.
- Fase de crecimiento: vertical; radial.
- Grosor del tumor primario (Breslow): ... mm; grosor de, al menos, ... mm.
- Ulceración: sí; no.



- Nivel del Clark: ...
- Índice mitótico (mitosis/mm²): ...
- Linfocitos infiltrantes del tumor (TILs):
 - o Intensidad: ausente; denso; no denso.
 - o Localización: peritumoral; intratumoral; ambos.
- Neurotropismo: ausente; presente.
- Invasión linfovascular: ausente; presente.
- Angiotropismo: ausente; presente.
- Microsatelitosis: ausente; presente.
- Regresión: ausente; presente; afecta a <75% de la lesión; afecta a >75% de la lesión.
- Asociación a nevus: no; a nevus azul, congénito; adquirido; displásico; otros.
- Afectación de márgenes: no; sí.
 - o Margen lateral: ... mm.
 - o Margen profundo: ... mm.
- Estadio patológico (pTNM 8ª Edición): ...

B. Biopsia del ganglio centinela

- Número de ganglios enviados o encontrados: ...
- Número de ganglios linfáticos afectados: ...
- Diámetro de la metástasis de mayor tamaño (mm): ...
- Localización de la metástasis en el ganglio centinela (Clasificación de Dewar): subcapsular; parenquimatoso; combinado; multifocal; extensivo...
- Extensión extranodal: ausente; presente
- Número de depósitos metastásicos: 1; 2-5; 6-10; 11-20; >20.
- Presencia de conglomerado adenopático: ausente; presente.

C. Linfadenectomía

- Número de ganglios enviados o encontrados: ...
- Número de ganglios con depósitos metastásicos: ...
- Tasa de ganglios positivos / ganglios analizados: ...
- Conglomerado adenopático: ausente; presente.
- Estadio patológico (pTNM): ...



COMO CITAR: Ortiz González, A., Sánchez Espinosa, A., Pérez Parra, D., Capozzi Cárdenas, C. A., & Ortiz Reina, S. Guía práctica para informar un melanoma cutáneo. *Archivos De Patología*, 4(1). <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20839>

6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Bastian, B. C., Olshen, A. B., LeBoit, P. E., & Pinkel, D. (2003). Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *The American journal of pathology*, 163(5), 1765–1770. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63536-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63536-5).
2. College of American Pathologists-CAP Reference Resources and Publications. <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
3. Cook M. G, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, Van den Oord J, Blokx W, van Kempen LC, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur. J. Cancer*. 2019; 114: 1-7.
4. Dewar, DJ, Newell, B, Green, MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22(16): 3345-3349.
5. Elder, D.E., D. Massi, R.A. Scolyer, y R. Willemze. WHO Classification of Skin Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 11. World Health Organization classification of tumours. World Health Organization, 2018. <https://books.google.es/books?id=aVAltgEACAAJ>.
6. Gerami, P., Jewell, S. S., Pouryazdanparast, P., Wayne, J. D., Haghghat, Z., Busam, K. J., Rademaker, A., & Morrison, L. (2011). Copy number gains in 11q13 and 8q24 [corrected] are highly linked to prognosis in cutaneous malignant melanoma. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 13(3), 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.01.011>.
7. Keung, E. Z., & Gershenwald, J. E. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert review of anticancer therapy*, 18(8), 775-784.
8. Lertsbarapa, T., Boone, S., LeBoit, P. E., & Bastian, B. C. (2009). Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *The American journal of surgical pathology*, 33(8), 1146–1156. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a1ef36>.
9. Ortiz González, Ana, Ana Isabel Coll Martínez, y Tamara Ibarra Selva. «Manejo De La Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela En Melanoma En El Laboratorio De anatomía patológica: Preanalítica Y analítica». *Archivos de Patologia* 1, no. 3 (junio 2020): 8–22.
10. Rodríguez-Peralto et al., «Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el melanoma metastásico. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica».
11. Swetter, S. M., Thompson, J. A., Albertini, M. R., Barker, C. A., Baumgartner, J., Boland, G., ... & Engh, A. M. (2021). NCCN Guidelines® insights: melanoma: cutaneous, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(4), 364-376.



12. Tejera-Vaquerizo, A., Fernández-Figueras, M. T., Santos-Briz, Á., Ríos-Martín, J. J., Monteagudo, C., Fernández-Flores, Á., ... & Rodríguez-Peralto, J. L. (2021). Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma. *Revista Española de Patología*, 54(1), 29-40.
13. Yeh, I. et al. Targeted genomic profiling of acral melanoma. *J. Natl Cancer Inst.* 111, 1068–1077 (2019).

