

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i4.10626>

Melanoma desmoplásico puro

Pure desmoplastic melanoma.

Aleydi Janeth Gómez Campos,¹ Rosa María Ponce Olivera,² Luis Miguel Moreno López³

Resumen

ANTECEDENTES: El melanoma desmoplásico representa menos del 4% de todos los melanomas, es una de las variantes más infrecuentes. Es más común en el sexo masculino y clínicamente suele manifestarse como una pápula o placa no pigmentada, indurada, de bordes mal definidos, localizada en piel con daño actínico. El elemento distintivo histológico del melanoma desmoplásico es la coexistencia de melanocitos atípicos fusiformes, dispersos en un estroma de colágeno prominente (desmoplasia). Los principales tratamientos incluyen cirugía con márgenes amplios, radioterapia e inmunoterapia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 75 años con antecedentes clínicos patológicos de carcinomas basocelulares y melanoma de extensión superficial, que tenía una placa atrófica localizada en la frente, de evolución crónica, de bordes mal definidos de 2 x 1.5 cm de diámetro, asintomática. El reporte del estudio de la biopsia de piel e inmunohistoquímica fue: melanoma desmoplásico puro, Clark 4, Breslow 5 mm; inmunofenotipo SOX 10+, S100+, HMB45+, índice de proliferación del 30%.

CONCLUSIONES: El melanoma desmoplásico muestra una conducta biológica distinta que requiere estrategias diagnósticas y terapéuticas diferentes a las del melanoma convencional, por lo que debe sospecharse y diagnosticarse tempranamente para el beneficio del paciente, lo que representa un reto para el dermatólogo y dermatopatólogo.

PALABRAS CLAVE: Melanoma; desmoplásico; biopsia.

Abstract

BACKGROUND: Desmoplastic melanoma represents less than 4% of all melanomas, being one of the rarest variants. It is more common in males, and clinically it usually presents as a papule or not pigmented hardened plaque, with poorly defined edges, located on skin with actinic damage. The histological distinguishing element of desmoplastic melanoma is the presence of atypical fusiform melanocytes, dispersed in a prominent collagen stroma (desmoplasia). The main treatments include surgery with wide margins, radiotherapy and immunotherapy.

CLINICAL CASE: A 75-year-old male patient with a pathological clinical history of basal cell carcinomas and superficial melanoma, who had an atrophic plaque located in forehead of chronic evolution, with poorly defined edges of 2 x 1.5 cm in diameter, asymptomatic. The report of skin and immunohistochemical biopsy was: pure desmoplastic melanoma; Clark 4, Breslow 5 mm. Immunophenotype SOX 10+, S100+, HMB45+, proliferation rate 30%.

CONCLUSIONS: Desmoplastic melanoma has a different biological behavior that requires diagnostic and therapeutic strategies different from those of conventional melanoma, which is why it must be suspected and diagnosed early for the patients benefit, which represents a challenge for the dermatologist and dermatopathologist.

KEYWORDS: Melanoma; Desmoplastic; Biopsy.

¹ Residente de segundo año de Dermatopatología.

² Médico de base adscrita al servicio de Dermatología.

³ Jefe del servicio de Dermatopatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0003-2838-0885>

Recibido: marzo 2023

Aceptado: noviembre 2023

Correspondencia

Aleydi Janeth Gómez Campos
aleydigc@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Gómez-Campos AJ, Ponce-Olivera RM, Moreno-López LM. Melanoma desmoplásico puro. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (4): 519-526.

ANTECEDENTES

En 1972 Conley describió al melanoma desmoplásico como una variante poco frecuente de melanoma,¹ que representa menos del 4% de esta neoplasia maligna, con incidencia de 0.2 por cada 100,000 habitantes-año, con incremento de un 4.6% anual.² Es más frecuente en el sexo masculino, se manifiesta en edades avanzadas. El elemento distintivo histológico del melanoma desmoplásico es la coexistencia de melanocitos atípicos fusiformes, dispersos en un estroma de colágeno prominente (desmoplasia), suelen ser no pigmentados y el grado de atipia y mitosis es variable.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 75 años, de tez blanca, campesino. Tenía el antecedente de melanoma de extensión superficial en el lado izquierdo del cuello en 2011 y melanoma *in situ* de la región anterior del tórax, diagnosticado en 2013.

Acudió a consulta dermatológica en el Hospital General de México (HGM) el 15 de febrero de 2022 por padecer múltiples lesiones en la región facial, de evolución crónica, caracterizadas por máculas y pápulas pigmentadas, de bordes mal delimitados, color marrón oscuro, correspondientes a carcinomas basocelulares. Además, tenía una lesión tipo placa atrófica deprimida en la región frontal de bordes mal definidos e indurados de aproximadamente 2 x 1.5 cm de diámetro, asintomática. **Figura 1**

Con la sospecha clínica de carcinoma basocelular se envió a estudio histopatológico de piel, que reveló células melanocíticas atípicas de aspecto fusiforme, nucléolo discreto, escaso citoplasma, localizadas en la unión dermoepidérmica, así como en todo el espesor de la dermis, que infiltraban tejido celular subcutáneo, dentro de un estroma francamente desmoplásico (**Figura 2**),

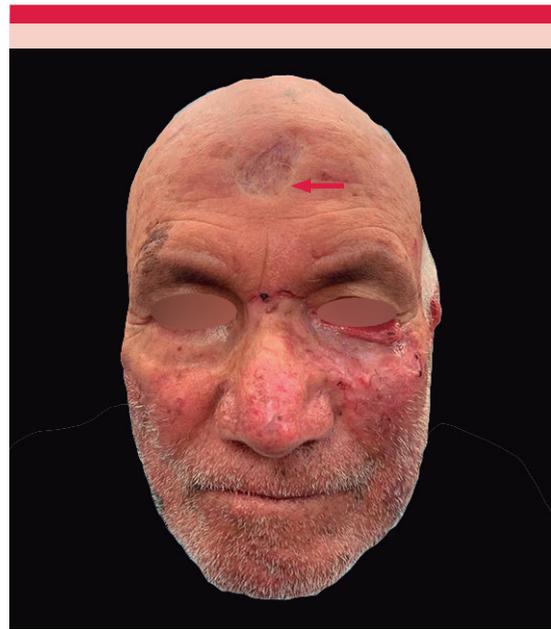


Figura 1. Imagen clínica. Masculino de 75 años con una placa atrófica cicatricial deprimida en la región frontal, de bordes mal definidos e indurados, que mide aproximadamente 2 x 1.5 cm de diámetro, asintomática (flecha). Nótese el destacado daño actínico en toda la región facial con lentigos y telangiectasias.

que se caracterizaba por mostrar fibras de colágeno engrosadas, eosinófilas y hialinizadas. **Figura 3**

El estudio inmunohistoquímico fue positivo para marcadores melanocíticos como SOX 10, S100 (**Figura 4**) con positividad variable para HMB45 e índice de proliferación Ki67 del 30% (**Figura 5**). Además, se observaron células neoplásicas dentro de los vasos sanguíneos (invasión linfovascular), los melanocitos atípicos fueron positivos para SOX 10 (**Figura 6**) que se evidenció con marcador vascular CD31. **Figura 7**

En conjunto con la histopatología e inmunohistoquímica se concluyó el diagnóstico de

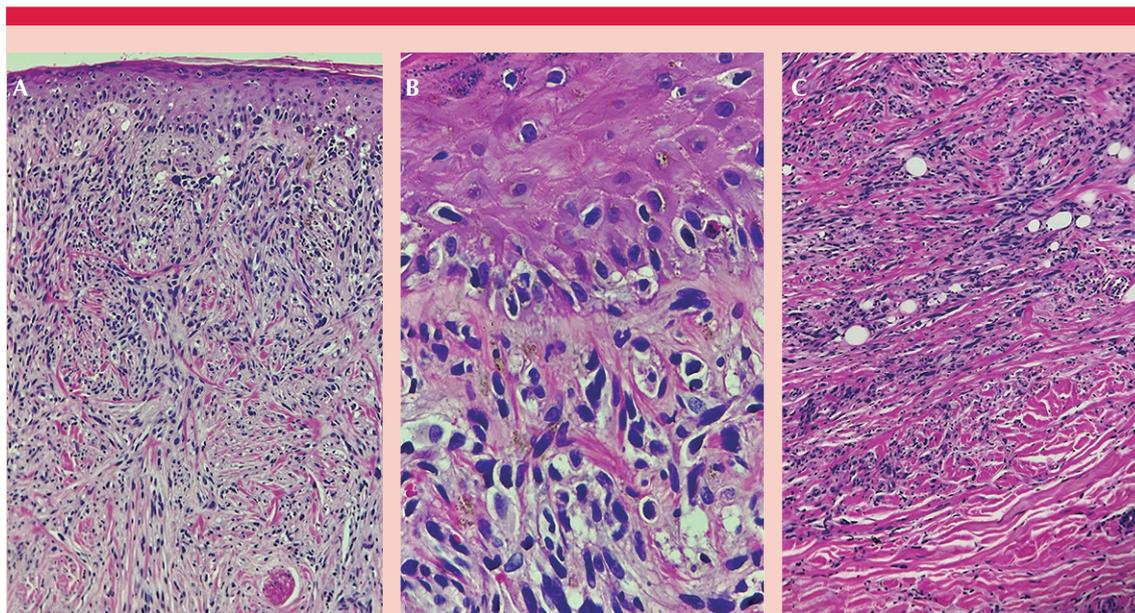


Figura 2. Estudio histopatológico de piel, H&E (40x). **A y B.** Epidermis con acantosis leve irregular, en la unión dermoepidérmica y en todo el espesor de la dermis se observan células fusiformes correspondientes a melanocitos atípicos malignos que se caracterizan por una forma alargada y ondulada con escaso citoplasma, nucléolos discretos, que se extienden hasta el tejido celular subcutáneo y rodean los anexos. **C.** Esas células se encuentran dentro de un estroma francamente desmoplásico.

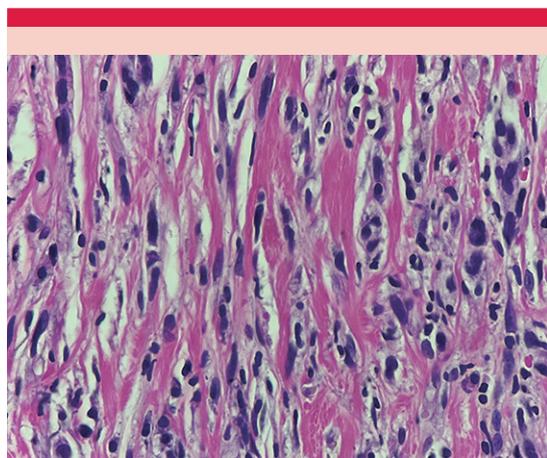


Figura 3. Acercamiento, H&E (100x). Nótese la prominente desmoplasia que se distingue por fibras de colágeno engrosadas, eosinofílicas y hialinizadas, entremezcladas con melanocitos fusiformes atípicos.

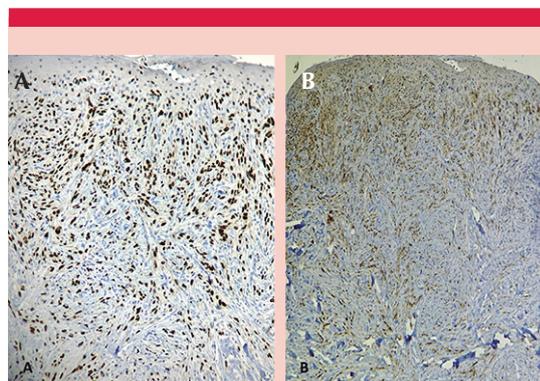


Figura 4. Inmunohistoquímica (40x). Las células neoplásicas fueron positivas para marcadores melanocíticos. **A.** SOX 10. **B.** S100.

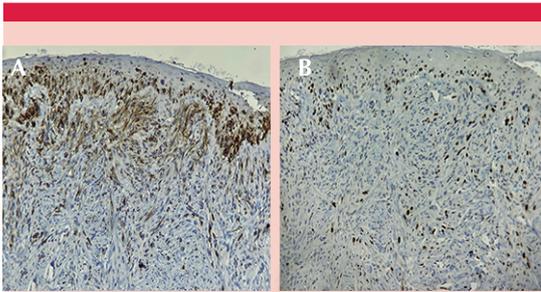


Figura 5. Inmunohistoquímica (40x). **A.** Los melanocitos atípicos fueron parcialmente positivos para el marcador HMB45. **B.** Índice de proliferación Ki67 del 30%.

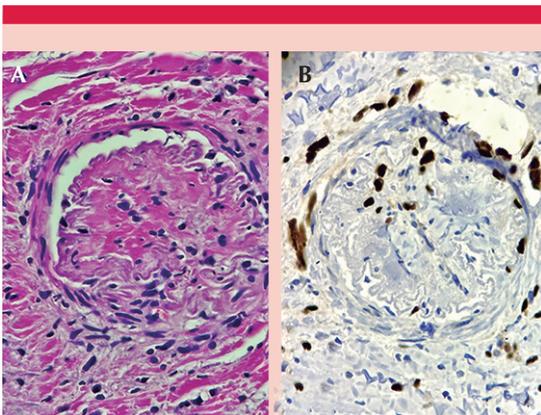


Figura 6. Invasión linfovascular. **A.** H&E (100x) que muestra células neoplásicas dentro del vaso sanguíneo. **B.** Misma imagen que evidencia los melanocitos atípicos, positivos para el inmunomarcador SOX 10.

melanoma desmoplásico puro, Clark 4, Breslow 5 mm. Inmunofenotipo SOX 10+, S100+, HMB45+, índice de proliferación del 30%.

El paciente fue referido a consulta externa de dermatología del mismo hospital para resección quirúrgica total, además de valoración de terapia inmunológica con el servicio de oncología debido a que en este caso en particular se confirmó invasión vascular y el pronóstico era reservado.

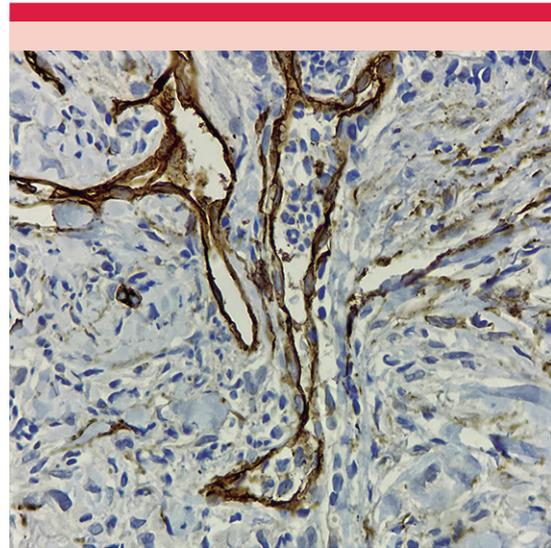


Figura 7. Inmunohistoquímica. Invasión linfovascular (100x). Las células endoteliales son positivas para el marcador vascular CD31. Observe las células neoplásicas en el interior del vaso sanguíneo.

DISCUSIÓN

El melanoma desmoplásico se caracteriza por ser una neoplasia paucicelular, constituido, en términos generales, por células fusiformes con poca atipia y abundante estroma colagenizado.³

Es ligeramente más frecuente en el sexo masculino, con una proporción hombre:mujer de aproximadamente 1.7-2:1.² La edad media al momento del diagnóstico se sitúa entre 66 y 69 años;³ sin embargo, diversos autores consideran que puede sobrevenir en edades más avanzadas debido al retraso en la sospecha y diagnóstico clínico e histológico.⁴

Patogenia

En la actualidad los melanomas se dividen según su perfil genético y la asociación con la radiación ultravioleta (UV), por tanto, el melanoma desmo-

plásico se clasifica dentro del grupo de melanomas asociados con el daño crónico inducido por el sol.⁵ Gran parte de los melanomas desmoplásicos tienen una carga de mutaciones extremadamente alta (mediana: más de 60 mutaciones/Mb) debido a la radiación UV como mutágeno principal. En el melanoma desmoplásico suelen estar ausentes las mutaciones activadoras en la vía de señalización de las MAPK más frecuentes en otros tipos de melanomas (como la mutación de BRAFV600E o NRAS). En cambio, son frecuentes las mutaciones en los genes NF1 (55%),⁶ incluida la amplificación de los genes del receptor de tirosina cinasa (ejemplo: *EGFR*, *MET* y *ERBB2*) y la inactivación de CBL. TP53 (48%) y CDKN2A (47%), lo que llevaría a pensar que varias de estas alteraciones son posibles dianas terapéuticas para este tipo de melanoma.^{3,7}

En términos clínicos el melanoma desmoplásico suele manifestarse como un nódulo, pápula o placa no pigmentada, indurada y de bordes mal definidos, localizada en piel con fotodaño, con predilección por la cabeza y el cuello en aproximadamente un 50% de los casos, el tronco (20-25%) y las extremidades (20-25%).³ Existen escasos reportes de casos con afectación en la mucosa oral y áreas acrales.⁸

La dermatoscopia puede ser de utilidad en el diagnóstico del melanoma desmoplásico. La ausencia de un retículo pigmentado junto con la coexistencia de estructuras de regresión con áreas blanquecinas cicatriciales y gránulos (*peppering*), así como patrones vasculares atípicos, deben alertar acerca de un posible melanoma desmoplásico.

En un estudio de 37 casos de melanoma desmoplásico se describieron las características dermatoscópicas más frecuentes: color rosado vascular, vasos polimorfos, gránulos e hiperpigmentación asimétrica perifolicular. Sólo el 43% de las lesiones tenían estructuras específicas de lesión melanocítica, como glóbulos (44%), reti-

culo pigmentado (38%), pseudoretículo (25%) o un retículo invertido (6%).^{3,5}

Sólo en menos de un tercio de los casos (27%) se sospecha el diagnóstico de melanoma debido a la falta de pigmento y manifestación clínica variable. En la gran mayoría de los casos el diagnóstico clínico se confunde con lesiones cutáneas benignas: cicatrices, dermatofibroma, neurofibroma, nevo melanocítico intradérmico o tumores cutáneos malignos no melanocíticos, como el carcinoma basocelular, carcinoma escamoso poco diferenciado o esclerosante, fibrosarcoma, mixofibrosarcoma, leiomiomasarcoma y tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos, entre otros.^{3,8}

Histopatología

La descripción antigua del melanoma desmoplásico describía el tumor como una “variante del melanoma de células fusiformes que producía o provocaba la proliferación de abundante colágeno”. La definición actual lo describe como una proliferación paucicelular de melanocitos malignos fusiformes dentro de un abundante estroma desmoplásico.⁸

En 2004, Busam y colegas propusieron que el melanoma desmoplásico podría clasificarse como puro o mixto y demostraron que esta clasificación se correlacionaba con los resultados clínicos. Los melanomas desmoplásicos puros se definieron como aquellos en los que la mayor parte del tumor invasivo (más del 90%) era desmoplásico, mientras que los melanomas desmoplásicos mixtos se definieron como tumores en los que las áreas típicas de melanoma desmoplásico se mezclaban con focos de melanoma no desmoplásico; las áreas de melanoma desmoplásico corresponden al 10-90% del melanoma invasivo.⁹ **Cuadro 1**

Lawrence y Kraft fueron más específicos y clasificaron al subtipo mixto sólo si el compo-

Cuadro 1. Características histopatológicas del melanoma desmoplásico

Tipo histológico	Características
Melanoma desmoplásico puro	Más del 90% del componente del tumor invasivo es desmoplásico
Melanoma desmoplásico mixto	El componente desmoplásico que corresponde al 10-90% del tumor se entremezcla con focos de melanoma convencional

nente desmoplásico era, al menos, del 50%, pero inferior al 90%. La celularidad limítrofe fue un término utilizado para las regiones de densidad celular entre la citomorfología de melanoma convencional y melanoma desmoplásico clásico. El melanoma neurotrópico fue un término utilizado para casos compuestos, predominantemente, de elementos de apariencia neuromatosa.¹⁰

En los casos que mostraron más de un patrón histopatológico, los investigadores determinaron las proporciones de melanoma desmoplásico clásico, melanoma convencional, melanoma neurotrópico y celularidad limítrofe. En particular, las áreas con citomorfología neurotrópica se colocaron en la categoría de melanoma desmoplásico clásico. Con estas pautas los investigadores lo dividieron en tres subtipos: melanoma desmoplásico puro (al menos 90% clásico), mixto con componente melanoma desmoplásico predominante: 50%-90% clásico y mixto con predominio de melanoma convencional: 10-50% melanoma desmoplásico clásico. En la bibliografía actual, pocos estudios utilizan esta subclasificación detallada.¹⁰

El melanoma desmoplásico puro y mixto se caracterizan por mayor espesor al momento del diagnóstico que el del melanoma convencional, con índices de Breslow medio entre 2.5 y 6.5 mm y nivel de Clark IV y V en la mayoría de los casos, por lo que esta variante de melanoma es una de las más agresivas y recurrentes.³

El perfil inmunohistoquímico habitual del melanoma desmoplásico se caracteriza por la positividad para marcadores melanocíticos como SOX 10, S100 y Receptor de factor de crecimiento nervioso. El SOX 10 es el inmunomarcador que parece tener la más alta sensibilidad y especificidad, lo que ayudaría a distinguir esta variante de melanoma de otras neoplasias imitadoras.¹¹ Además, el melanoma desmoplásico muestra positividad variable para HMB45 y negatividad para los marcadores tirosinasa, MITF y Melan-A/MART1.³

Si bien este panel de inmunohistoquímica es el más utilizado, existe un reporte en la bibliografía de melanoma desmoplásico con nula expresión de marcadores melanocíticos, específicamente SOX 10 y S100. Por lo que los autores concluyeron que debe tenerse en cuenta la posibilidad de este perfil de inmunohistoquímica.¹²

En cuanto al tratamiento, la cirugía en caso de melanoma desmoplásico puro debe considerar un margen quirúrgico de 2 cm, incluso, en lesiones menores de 2 mm de grosor (es controvertido establecer márgenes de 1 cm en lesiones de grosor menor a 1 mm, debido a la falta de reportes de casos).⁸

Debido a las altas tasas de recurrencia local reportadas en los melanomas desmoplásicos, el tratamiento con radioterapia se ha planteado como una opción terapéutica prometedora, a diferencia del melanoma convencional, que es relativamente resistente a la misma a causa de la diferencia de mutaciones genéticas descritas.

Existen varios trabajos que exponen el potencial beneficio de la radioterapia como tratamiento coadyuvante cuando el melanoma desmoplásico tiene factores de riesgo asociados: invasión perineural, desmoplasia extensa, márgenes positivos o enfermedad recurrente. Dos estudios más recientes afianzan esta asociación entre la

radioterapia coadyuvante y la mejoría del control local en los melanomas desmoplásicos.¹³

Los pacientes con márgenes de resección positivos tuvieron, particularmente, mayor reducción de la tasa de recurrencia local, un 54% de recidiva sin radioterapia coadyuvante vs 14% de pacientes a los que se le practicó cirugía y recibieron radioterapia coadyuvante. Además, estos autores describen factores de pronóstico para seleccionar los melanomas desmoplásicos con márgenes negativos que se beneficiarían de la radioterapia coadyuvante: tumores localizados en la cabeza y el cuello, grosos de Breslow mayor de 4 mm y nivel V de Clark.¹³

Otra opción terapéutica innovadora es la inmunoterapia mediante fármacos anti-PD1, que ha demostrado eficacia en el tratamiento del melanoma desmoplásico metastásico.¹⁴ En un estudio multicéntrico retrospectivo de 22 meses de duración se analizaron 60 casos de melanoma desmoplásico metastásico tratados con fármacos anti-PD1 y se evidenció una respuesta objetiva en el 70% de ellos, con un 32% de respuestas completas.¹⁵

En la actualidad existe un ensayo en fase II (NCT02775851) en periodo de reclutamiento de la eficacia de pembrolizumab en el melanoma desmoplásico.¹⁶

La supervivencia global en función del subtipo de melanoma desmoplásico es del 61.3% *versus* 79.5% en el puro.³

El melanoma desmoplásico puro tiene mayor riesgo de recurrencia local y menor tasa de metástasis ganglionar.¹⁷ El riesgo de afectación ganglionar es menor al del melanoma desmoplásico mixto de similar grosor, con riesgo de afectación del ganglio centinela que varía, en función de la serie, entre 0 y 18%.³

CONCLUSIONES

El melanoma desmoplásico representa una variante poco frecuente de melanoma con una conducta biológica distinta que requiere estrategias diagnósticas y terapéuticas diferentes al del melanoma convencional. La cirugía con márgenes amplios es decisiva para prevenir futuras recaídas, así como el tratamiento coadyuvante con radioterapia. En caso de metástasis, la evidencia actual sugiere buenas tasas de respuesta con los inhibidores de puntos de control inmunológico, como el pembrolizumab. El subtipo melanoma desmoplásico puro tiene mayor riesgo de recurrencia debido a sus características histopatológicas, lo que representa un reto terapéutico que repercute en el dermatólogo, dermatopatólogo y cirujanos.

REFERENCIAS

1. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971; 28 (4): 914-936. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1971\)28:4<914::aid-cnrcr2820280415>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1971)28:4<914::aid-cnrcr2820280415>3.0.co;2-e)
2. Huayllani MT, Sisti A, Restrepo DJ, Boczar D, et al. Desmoplastic Melanoma: Clinical Characteristics and Survival in the US Population. *Cureus* 2019; 18; 11 (6): e4931. <https://doi.org/10.7759/cureus.4931>
3. Boada Garcia A, Quer Pi-Sunyer A, Richarz N, Jaka-Moreno A. Update on the diagnosis and management of desmoplastic melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2022; 113 (1): 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.06.004>
4. Shi P, Xu Z, Lei X, et al. Desmoplastic melanoma: Demographic and clinicopathological features and disease-specific prognostic factors. *Oncol Lett* 2019; 17 (6): 5619-5627. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10259>
5. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, et al. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81 (3): 823-833. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.066>
6. Kadokura A, Frydenlund N, Leone DA, et al. Neurofibromin protein loss in desmoplastic melanoma subtypes: implicating NF1 allelic loss as a distinct genetic driver? *Hum Pathol* 2016; 53: 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.02.012>
7. Teixido C, Castillo P, Martínez-Vila C, et al. Molecular markers and targets in melanoma. *Cells* 2021; 10 (9): 2320. <https://doi.org/10.3390/cells10092320>

8. Nicolson NG, Han D. Desmoplastic melanoma. *J Surg Oncol* 2019; 119 (2): 208-215. <https://doi.org.10.1002/jso.25317>
9. Simionato C, Minaudo C, Mosquera T, et al. Melanoma desmoplásico mixto [Mixed desmoplastic melanoma]. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (3): 280-284.
10. Yang K, Mahalingam M. Differing biologic behaviors of desmoplastic melanoma subtypes: Insights based on histopathologic, immunohistochemical, and genetic analyses. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (2): 523-531. <https://doi.org.10.1016/j.jaad.2020.02.014>
11. Palla B, Su A, Binder S, Dry S. SOX10 expression distinguishes desmoplastic melanoma from its histologic mimics. *Am J Dermatopathol* 2013; 35 (5): 576-81. <https://doi.org.10.1097/DAD.0b013e31827a0b98>
12. Kooper-Johnson S, Mahalingam M, Loo DS. SOX-10 and S100 Negative desmoplastic melanoma: apropos a diagnostically challenging case. *Am J Dermatopathol* 2020; 42 (9): 697-699. <https://doi.org.10.1097/DAD.0000000000001626>
13. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J, Parker D, et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. *Melanoma Res* 2016; 26 (1): 35-41. <https://doi.org.10.1097/CMR.0000000000000201>
14. Gellrich FF, Schmitz M, Beissert S, Meier F. Anti-PD-1 and novel combinations in the treatment of melanoma-an update. *J Clin Med* 2020; 9 (1): 223. <https://doi.org.10.3390/jcm9010223>
15. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature* 2018; 553 (7688): 347-350. <https://doi.org.10.1038/nature25187>
16. Kendra KL. Pembrolizumab in treating patients with desmoplastic melanoma that can or cannot be removed by surgery. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775851>
17. Hughes TM, Williams GJ, Gyorki DE, Kelly JW, et al. Desmoplastic melanoma: a review of its pathology and clinical behaviour, and of management recommendations in published guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (6): 1290-1298. <https://doi.org.10.1111/jdv.17154>

Los artículos publicados, recibidos a través de la plataforma de la revista, con fines de evaluación para publicación, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (**Cartas al editor**) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello, es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.