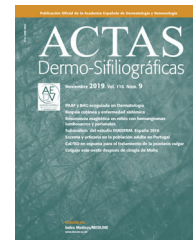




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

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[☆]



A. Tejera-Vaquerizo^{a,b,*}, M.T. Fernández-Figueras^c, A. Santos-Briz^d,
J.J. Ríos-Martín^e, C. Monteagudo^f, A. Fernández-Flores^{g,h}, C. Requenaⁱ, V. Traves^j,
M.A. Descalzo-Gallego^k y J.L. Rodríguez-Peralto^l

^a Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España

^b Unidad de Oncología Cutánea, Hospital San Juan de Dios, Córdoba, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari General de Catalunya, Grupo Quironsalud, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^e Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^f Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España

^g Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España

^h Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Reina, Ponferrada, León, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^j Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^k Unidad de Investigación, Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

^l Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 23 de julio de 2020; aceptado el 19 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Consenso;
Histología;
Registros;
Método Delphi;
Pronóstico

Resumen El presente texto es una propuesta de protocolo de diagnóstico histológico para el melanoma cutáneo realizada a instancias del Registro Nacional de Melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Tras una búsqueda bibliográfica, un grupo de ocho panelistas (siete patólogos) decidieron entre 36 variables del tumor primario, el ganglio centinela y la linfadenectomía incluir un total de 30 variables mediante el método de Delphi modificado. Se han consensado las variables que deberían contener un informe histológico

[☆] De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica simultáneamente y de forma íntegra en las siguientes publicaciones: Actas Dermosifiliográficas (<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.002>) y Revista Española de Patología (<https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.10.004>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniotejera@aedv.es (A. Tejera-Vaquerizo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.002>

0001-7310/© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

de melanoma cutáneo para que puedan ser utilizadas en el Registro de Melanoma o servir de modelo para los distintos Servicios de Anatomía Patológica a la hora de elaborar sus propios informes de forma rutinaria.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Melanoma;
Consensus;
Histology;
Registries;
Delphi technique;
Prognosis

Protocol for the Histologic Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Consensus Statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) for the National Cutaneous Melanoma Registry

Abstract This article describes a proposed protocol for the histologic diagnosis of cutaneous melanoma developed for the National Cutaneous Melanoma Registry managed by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). Following a review of the literature, 36 variables relating to primary tumors, sentinel lymph nodes, and lymph node dissection were evaluated using the modified Delphi method by a panel of 8 specialists (including 7 pathologists). Consensus was reached on the 30 variables that should be included in all pathology reports for cutaneous melanoma and submitted to the Melanoma Registry. This list can also serve as a model to guide routine reporting in pathology departments.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La tasa de incidencia en España del melanoma cutáneo se sitúa en el 8,7 por cada 100.000 personas-año¹. Esto se traduce en que cada año hay más de 4.000 casos nuevos de melanoma en nuestro país. Conocer la incidencia y la mortalidad y tener un sistema homogéneo para poder realizar estudios de investigación de melanoma en España nos permitiría disponer de unos datos epidemiológicos valiosos. Estos datos están disponibles en algunas provincias donde existen registros de cáncer. En 1997 se creó en España un Registro de Melanoma auspiciado por la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). A lo largo de estos años ha tenido dos fases en su organización².

Uno de los problemas fundamentales es la ausencia de un protocolo común para aportar datos para este registro por parte de los investigadores colaboradores. Facilitar esta tarea mediante la homogeneización de la información a recolectar, junto con el uso de herramientas de captura de datos flexibles³, podría permitir una mayor participación en el Registro de Melanoma. Por otro lado, contar con una estandarización de la información necesaria puede servir de modelo para los distintos Servicios de Anatomía Patológica a la hora de elaborar sus propios informes de forma rutinaria.

Hoy en día no existe un consenso a la hora de determinar qué variables histopatológicas deben ser recogidas en un informe histológico en el melanoma cutáneo. Algunas asociaciones, como el *College of American Pathologists*, emiten sus propias recomendaciones en forma de listas de verificación⁴ que se van actualizando anualmente. A nivel nacional se ha publicado una propuesta previamente desde la Comunidad Valenciana⁵.

El objetivo del presente estudio es consensuar las variables que debe contener un informe histológico de melanoma cutáneo para que puedan ser utilizados en el Registro de Melanoma.

Material y método

Este documento de consenso es una iniciativa del coordinador del Registro Nacional de Melanoma (A.T.-V.) y ha sido gestionado desde la Fundación Piel Sana de la AEDV y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). El proceso se representa en la [figura 1 suplementaria](#).

Se contactó con el Grupo Español de Dermatopatología de la AEDV para que propusieran participantes con especial interés en el melanoma cutáneo. También se consultó a varios expertos en melanoma para proponer panelistas. En total se consiguieron ocho panelistas para la elaboración del documento (siete patólogos y un dermatólogo), todos ellos con dilatada experiencia y numerosas publicaciones sobre el tema.

En primer lugar se realizó una revisión bibliográfica de las variables que usualmente se encuentran en otros documentos similares basada principalmente en las guías más usadas⁵⁻⁹. Estas variables se complementaron con otras tras una revisión de la literatura que se consideraron relevantes para ser evaluadas por el panel de expertos. Se buscaron en PubMed potenciales factores pronósticos utilizando los términos («Melanoma/pathology»[MAJR]) AND «Prognosis»[MeSH] AND «Skin Neoplasms/pathology»[MAJR]).

Se dividieron las variables en base a si se relacionaban con el tumor primario, el ganglio centinela (GC) o la linfadenectomía (LF).

En la siguiente fase se utilizó un método Delphi modificado de dos rondas¹⁰ para la obtención del consenso de los indicadores propuestos. Durante el proceso cada panelista puntuó tanto la relevancia como la factibilidad de cada variable propuesta. Se consideró que la relevancia hace referencia al impacto de la variable en la toma de decisiones o en un posible papel pronóstico, y la factibilidad, a la posibilidad de medir o valorar el indicador en

el examen histopatológico. A cada indicador se le asignó una puntuación según una escala de 1 (nada relevante/nada factible) a 9 (muy relevante/muy factible). En la primera ronda los panelistas también podían sugerir otras variables que les parecieran relevantes y factibles y cuyo contenido no estuviese reflejado adecuadamente en los indicadores previamente revisados. En la segunda ronda los participantes podían ver las calificaciones propias y los resultados agregados generados por todos los panelistas en la primera fase del método (medias, medianas, modas, máximos y mínimos), para posteriormente reevaluar de nuevo los indicadores si así lo consideraran necesario. Después de finalizar las dos rondas, los indicadores fueron clasificados en función de sus puntuaciones en: indicador con consenso a favor de incluirlo si la mediana y la moda estaban por encima de 7; indicador con consenso en contra si la mediana y la moda estaban por debajo de 3; indicador con consenso ni a favor ni en contra si la mediana y la moda estaban por encima de 3 y por debajo de 6; indicador sin consenso se consideró cuando la mediana ni la moda estaban ambas en los rangos anteriores.

Posteriormente, los indicadores con consenso ni a favor ni en contra se discutieron en una reunión para decidir si finalmente se incluían o se rechazaban del documento. Se descartaron los indicadores sin consenso o con consenso en contra. Finalmente, tras una revisión externa, se discutieron algunos puntos.

Resultados

Se evaluaron 36 variables tras la revisión de la literatura y de los protocolos usuales (22 del tumor primario, 10 del GC y 5 de la LF). Con la realización del método Delphi modificado se obtuvo un consenso en la primera ronda a favor en 20 variables (8 variables del tumor primario, 6 variables del GC y 6 variables de la LF) (tabla 1 suplementaria). En este paso se añadió otra variable del tumor primario como sugerencia de los panelistas (angiotropismo). Se realizó una segunda ronda a los panelistas, alcanzándose un consenso adicional en 5 y en total en 25 variables (13 variables del tumor primario y los mismos en el GC y LF) (tabla 2 suplementaria). Una última reunión virtual llevó finalmente al consenso de 30 variables (tabla 3 suplementaria) (18 variables del tumor primario, 7 variables del GC y 5 variables de LF) que son la propuesta final de protocolo histológico reflejado en la tabla 1.

Discusión

En este estudio se proponen un conjunto de variables para incluir sistemáticamente en la emisión de un informe histopatológico de melanoma que engloba tanto la biopsia del tumor primario como la biopsia selectiva del GC o las precedentes de una LF en estos pacientes.

Pese a que el objetivo primario de la recogida de datos es disponer en el ámbito nacional de una homogeneización de los datos para el Registro Nacional de Melanomas, no cabe duda de que estas recomendaciones sirven para cualquier servicio de Anatomía Patológica o Dermatopatología a la hora de la emisión de informes de melanoma cutáneo.

Cabe destacar que las variables incluidas en el presente protocolo no son solo las variables necesarias para una

correcta estadificación del melanoma basado en la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)¹¹ sino que incluye una serie de variables adicionales, en su mayoría también presentes en otros protocolos^{7,8}, que el grupo de panelistas han considerado útiles para su potencial uso pronóstico o en la toma de decisiones futuras en el melanoma cutáneo. Sin embargo, no recoge todas las variables inicialmente propuestas porque no se alcanzó el consenso suficiente de su relevancia o factibilidad por parte de los panelistas, como por ejemplo la anchura de la ulceración (presente en el protocolo del *College of American Pathologists*⁷), debido a la gran subjetividad en la interpretación de esta variable. Tampoco se incluyó la presencia de células névicas en el GC (presente en el protocolo para el GC de la EORTC⁸), ya que se distingue adecuadamente.

Otras variables propuestas se han rechazado por no conseguir consenso suficiente bien porque esa información ya está recogida en otras variables como la clasificación S de la metástasis del GC¹² o bien por la dificultad y la falta de evidencia atribuible a la presencia de mitosis en la metástasis linfática regional¹³.

Por otro lado, la evaluación de la densidad del infiltrado inflamatorio puede ser objeto de interpretación subjetiva. No obstante, esta variable sí consiguió un consenso suficiente para ser incluida, principalmente por su potencial relevancia en la era de los nuevos tratamientos de inmunoterapia del melanoma¹⁴.

A continuación se comentan las definiciones y algunos comentarios de las variables incluidas en el protocolo histológico:

Variables del tumor primario

Localización

Es una información que se debe proporcionar al patólogo y debe estar recogida en el informe, ya que un mismo paciente puede tener varios melanomas. Además, existe diferencia en el pronóstico de los pacientes en función de su localización. La localización en extremidades, salvo manos y pies, se relaciona con un mejor pronóstico^{15,16}.

Tipo de procedimiento para la biopsia

La recomendación general es la de realizar una biopsia escisional¹⁷. Aunque no se ha demostrado una diferencia en la supervivencia con el tipo de biopsia (escisional, incisional, afeitado o sacabocados), sí se ha relacionado con diferencias en la medida del Breslow y una mayor frecuencia de afectación de márgenes, sobre todo con el afeitado¹⁸.

Tamaño macroscópico del tumor.

El diámetro actualmente no representa un factor pronóstico del melanoma como en el caso del carcinoma cutáneo de células escamosas; sin embargo, existen trabajos que relacionan un mayor diámetro con un peor pronóstico^{19,20}. También se ha utilizado para calcular el volumen tumoral como factor pronóstico²¹, al igual que se comienza a usar para el cálculo de la tasa de crecimiento del tumor²².

Melanoma in situ vs. invasor

Se considera melanoma in situ aquel que está confinado al epitelio y que, por lo tanto, no atraviesa la membrana basal.

Tabla 1 Consenso de informe histológico de melanoma cutáneo

Protocolo de melanoma cutáneo	
I. Biopsia del tumor primario	
1. Localización	—
2. Tipo de procedimiento	→ Biopsia escisional → Biopsia incisional → Biopsia por afeitado → Biopsia sacabocados → Otras:
3. Tamaño macroscópico del tumor (mm)	—
4. Melanoma	→ In situ → Invasor
5. Grosor del tumor primario (Breslow) (mm)	— ____ mm Al menos: ____ mm
6. Ulceración	→ No → Sí
7. Nivel del Clark	→ I → II → III → IV → V → Al menos → No se puede determinar.
8. Índice mitótico	— ____ Mitosis/mm ²
9. Tipo histológico	— Melanoma extensión superficial — Melanoma tipo/sobre lentigo maligno — Melanoma desmoplásico — Melanoma Spitzoide — Melanoma lentiginoso acral. — Melanoma de mucosas. — Melanoma sobre nevus congénito. — Melanoma sobre nevus azul — Melanoma uveal. — Melanoma nodular.
10. Linfocitos infiltrantes de tumor	→ Intensidad → Denso → No denso → Ausente → Localización → Intratumoral → Peritumoral → Ambas → Ninguno
11. Neurotropismo	— Ausente — Presente
12. Invasión linfovascular	— Ausente — Presente
13. Angiotropismo	— Ausente — Presente
14. Microsatelitosis	— Ausente — Presente
15. Regresión	— Ausente — Presente: — <75% — >75%
16. Asociación a nevus:	— No — Congénito — Azul — Adquirido — Displásico — Otros:

Tabla 1 (continuación)

Protocolo de melanoma cutáneo	
17. Afectación de márgenes	<ul style="list-style-type: none"> —No —Margen lateral: distancia_____ mm Al menos_____ mm No evaluable: _____ —Margen profundo: distancia_____ mm Al menos_____ mm No evaluable:_____
18. Estadio patológico	<ul style="list-style-type: none"> ___ pTX:Grosor del tumor primario no puede ser evaluado (ejemplo, diagnóstico por curetaje). ___ pT0: No hay evidencia de tumor primario. (ej. Melanoma con regresión total). ___ pTis: Melanoma in situ. ___ pT1: Melanoma 1.0 mm o menos de grosor, ulceración desconocida o no especificada. ___ pT1a: Melanoma <0.8 mm de grosor, no ulcerado. ___ pT1b: Melanoma <0.8 mm de grosor ulcerado, o melanoma 0.8 - 1.0 mm de grosor con o sin ulceración. ___ pT2: Melanoma >1.0 - 2.0 mm de grosor, ulceración desconocida o no especificada. ___ pT2a: Melanoma >1.0 -2.0 mm de grosor, no ulcerada. ___ pT2b: Melanoma >1.0 - 2.0 mm de grosor. ulcerada. ___ pT3: Melanoma >2.0 - 4.0 mm de grosor, ulceración desconocida o no especificada. ___ pT3a: Melanoma >2.0 - 4.0 mm de grosor, no ulcerado. ___ pT3b: Melanoma >2.0 - 4.0 mm de grosor, con ulceración. ___ pT4: Melanoma >4.0 mm de grosor, ulceración desconocida o no especificada. ___ pT4a: Melanoma >4.0 mm in thickness, no ulceration ___ pT4b: Melanoma >4.0 mm de grosor, con ulceración.
II. Biopsia del ganglio centinela	
1. Número de ganglios enviados o encontrados	—ganglios.
2. Número de ganglios linfáticos afectados:	—ganglios.
3. Diámetro de la metástasis de mayor tamaño:	—mm.
4. Localización de la metástasis en el ganglio centinela	<ul style="list-style-type: none"> —Subcapsular —Parenquimatosa —Combinada —Multifocal —Extensiva —No puede determinarse
5. Extensión extranodal:	<ul style="list-style-type: none"> —Presente —Ausente —No puede determinarse
6. Número de depósitos metastásicos:	<ul style="list-style-type: none"> —1 —2-5 —6-10 —11-20 —>20 —No puede determinarse
7. Presencia de conglomerado adenopático:	<ul style="list-style-type: none"> —Ausente —Presente
III. Linfadenectomía	
1. Número de ganglios enviados o encontrados	—ganglios.

Tabla 1 (continuación)

Protocolo de melanoma cutáneo	
2. Número de ganglios con depósitos metastásicos:	—ganglios.
3. Tasa de ganglios linfáticos positivos / ganglios analizados:	—
4. Conglomerado adenopático	—Ausente —Presente
5. Estadio patológico	—pN0: no se detectan metástasis regionales. —pN1: un ganglio afectado o microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. —pN1a: un ganglio linfático afectado (ej. Detectado por biopsia selectiva del ganglio centinela) sin microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito satelitosis. —pN1b: Un ganglio linfático detectado clínicamente sin satelitosis o metástasis en tránsito. —pN1c: Presencia de microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito sin afectación de ganglios linfáticos regionales. —pN2: metástasis en dos o tres ganglios linfáticos o microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito con un solo ganglio linfático con metástasis. —pN2a: dos o tres ganglios linfáticos afectados clínicamente ocultos (ej. Detectado por la biopsia selectiva del ganglio centinela) sin microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito. —pN2b: dos o tres ganglios linfáticos regionales en el que al menos uno de los cuales se ha detectado clínicamente sin microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito. —pN2c: un ganglio afectado clínicamente oculto o aparente con presencia de microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito. —pN3: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales o microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito con dos o más ganglios regionales afectados o cualquier número de ganglios afectados con presencia de conglomerado. —pN3a: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales clínicamente ocultos (ej detectados por biopsia selectiva del ganglio centinela) sin microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito. —pN3b: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos con al menos uno detectado clínicamente sin microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito. —pN3c: metástasis en dos o más ganglios linfáticos clínicamente ocultos o aparentes con microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito o cualquier número de ganglios afectados con presencia de conglomerado con microsatélites y/o satélites o metástasis en tránsito.

Aunque virtualmente se considera el melanoma in situ como potencialmente curable, en algunas series se describe cierta mortalidad asociada²³.

Grosor tumoral (índice de Breslow)

El máximo grosor tumoral debe ser medido con un micrómetro ocular calibrado. Se debe medir desde el límite superior de la capa granulosa (o del estrato espinoso en ausencia de capa granulosa) hasta el punto más profundo del tumor. Si el tumor estuviera ulcerado se debe comenzar a medir desde la base de la úlcera.

El grosor tumoral es el factor pronóstico más importante e incluido en todas las clasificaciones de la AJCC¹¹. La medición se debe redondear a las décimas de milímetros, lo más cercano a 0,1 mm y no a 0,01 mm, como se

recomendaba en anteriores versiones. De esta forma, para melanomas con un grosor entre 0,75-0,84 mm se debe redondear a 0,8 mm e informados como T1b, y, por ejemplo, grosores de entre 1,01 y 1,04 mm deben ser informados como 1,0 mm²⁴.

El espesor de Breslow puede presentar dificultad a la hora de medir la presencia de un nevus preexistente o variantes como melanomas nevoides por la apariencia de maduración de estas células en la dermis. Puede ser también difícil de valorar en presencia de extensión perianexial. Sin embargo, esta extensión no debe tenerse en cuenta para la medición del grosor²⁵.

Si el nivel más profundo estuviera seccionado por el tumor, se deba especificar que el grosor es «... de al menos ---- mm».

En melanomas polipoides el espesor de Breslow sigue midiéndose desde la granulosa hasta el punto más profundo del melanoma. En estos melanomas polipoides el nivel de Clark no es válido y no se debe incluir.

El espesor de Breslow no es sumatorio: el espesor de un melanoma que alcanza el borde de la biopsia no se puede sumar al espesor evidenciado en la biopsia de ampliación de márgenes.

La medición del espesor de melanomas que se disponen en torno a folículos pilosos puede ser compleja. En tales casos nos podemos encontrar tres situaciones:

Un melanoma que se extiende por un folículo e infiltra después la dermis perifolicular.

Un melanoma foliculotropo que infiltra el folículo desde la dermis.

Un melanoma folicular primario que se extiende a la dermis.

En el caso B, el Breslow se mediría desde la granulosa epidérmica hasta el punto más profundo de melanoma, como en condiciones normales. Sin embargo, en los casos A y C sería más correcto medir desde el punto más interno de la vaina radicular externa, en perpendicular al eje principal del folículo, hasta el punto más alejado de melanoma⁹.

Para evitar estos problemas, la presencia de melanoma perifolicular se suele evaluar con tres parámetros:

- A) Espesor de Breslow: medido desde la granulosa epidérmica hasta el punto más profundo de melanoma no perifolicular.
- B) Espesor folicular de Breslow: medido desde la granulosa epidérmica hasta el punto más profundo de melanoma perifolicular.
- C) Grosor folicular: medido desde el punto más interno de la vaina radicular externa, en perpendicular al eje principal del folículo, hasta el punto más alejado de melanoma.

Otro problema es la medición del Breslow en piel acral, en donde puede existir una gran hiperplasia epidérmica acompañante. En estos casos conviene añadir una nota diciendo que gran parte del espesor es debido a la hiperplasia epidérmica, e incluso medir el grosor de esta última y ponerlo en el informe.

Por último, otro problema adicional son los melanomas de morfología «verrucosa» o «papilomatosa», en los que el espesor de Breslow varía enormemente de las papilas a los valles. En estos casos se sugiere dar la media de dos valores, es decir, medir el Breslow desde un punto a mitad de distancia desde la base a la punta de una papila²⁶.

Ulceración

La presencia de ulceración, es decir, la desaparición completa del epitelio, empeora el pronóstico en el melanoma. Está incluida en la clasificación de la AJCC¹¹. Su presencia empeora el pronóstico y por tanto aumenta la estadificación del melanoma de «a» a «b» para cualquier grosor (T). La verdadera ulceración se caracteriza por una reacción tisular a la pérdida de la epidermis con fibrina e inflamación aguda²⁷. Aunque se ha descrito que la anchura de la ulceración puede tener implicaciones pronósticas, este factor no se ha incluido en el presente protocolo.²⁸

Nivel de Clark (profundidad)

Evalúa los niveles de profundidad que alcanza el melanoma desde la epidermis hasta el tejido celular subcutáneo (I-V). En anteriores clasificaciones de la AJCC era un criterio para estadificar en los melanomas finos^{29,30}. Los panelistas consideran que puede influir en la toma de decisiones en algunos casos, sobre todo de melanomas finos.

Índice mitótico dérmico

Aunque actualmente no es un factor que se tenga en cuenta en la clasificación de la AJCC, ha demostrado una utilidad pronóstica^{31,32}. La forma correcta de medirlo es mediante la identificación del área de la dermis de la zona con mayor actividad mitótica denominada «hot spot». Desde ahí se realiza un recuento de las mitosis en una superficie de 1 mm². Se debe reflejar como un número entero, especificando si no se encuentra mitosis como «0 mitosis/mm²» en vez de «no identificadas» o «< 1 mitosis/mm²».

Un alto índice mitótico es criterio según la NCCN para indicar BSGC en pacientes con melanoma fino¹⁷. Se ha relacionado un índice mitótico de más de 2 mitosis/mm² en melanoma fino como criterio de alto riesgo para tener una BSGC positiva³³.

Subtipo histológico

Se basa en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los tumores cutáneos, que los clasifica en función de los patrones de exposición a la radiación ultravioleta, el origen celular, sus características genéticas o su vía de evolución³⁴.

Linfocitos infiltrantes de tumor

La presencia de infiltrado linfocítico se interpreta como la respuesta del huésped frente al tumor. En la literatura se ha relacionado la intensidad del infiltrado con el pronóstico del paciente³⁵.

Se clasifica como «ausente» cuando no se identifica infiltrado o este existe pero no está en contacto con el tumor; «intenso» cuando el infiltrado infiltra completamente la base del tumor (fig. 1) o infiltra difusamente el tumor (fig. 2); por último, es «no intenso» cuando el infiltrado está en el tumor

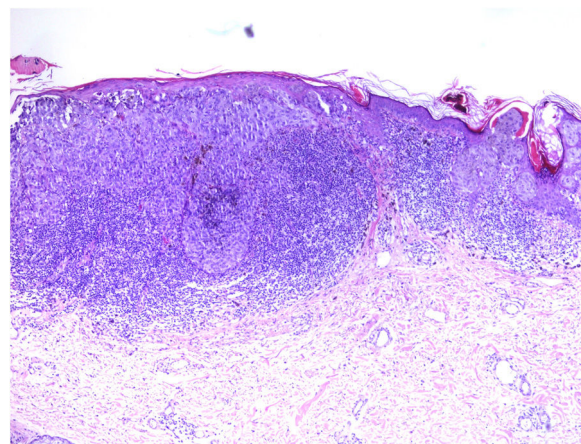


Figura 1 Presencia de intenso infiltrado linfocitario en toda la base del melanoma cutáneo. Hematoxilina y eosina, $\times 40$.

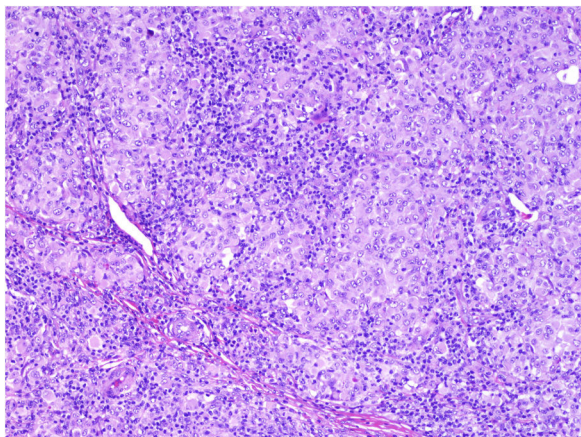


Figura 2 Detalle de intenso infiltrado linfocitario intratumoral. Hematoxilina y eosina, $\times 100$.

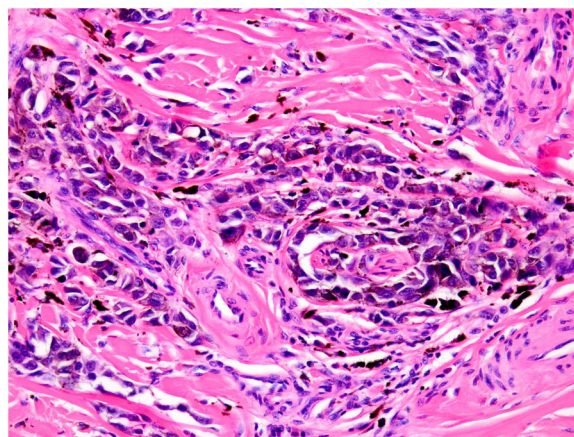


Figura 4 Invasión intraneural (neurotropismo) por células de melanoma. Hematoxilina y eosina, $\times 200$.

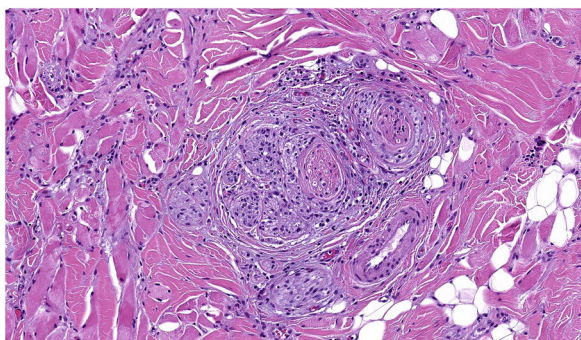


Figura 3 Invasión perineural (neurotropismo) por células de melanoma. Hematoxilina y eosina, $\times 200$.

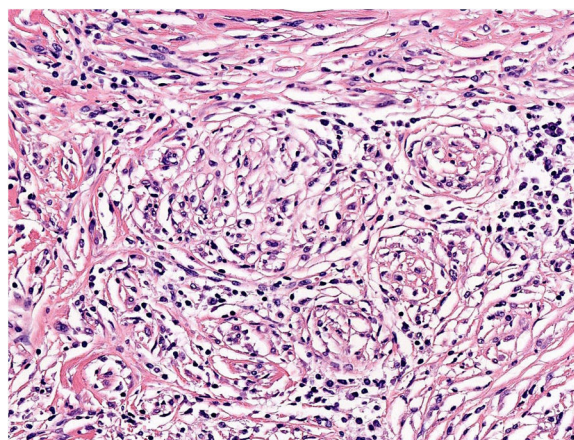


Figura 5 Transformación neural de un melanoma, también denominado neurotropismo. Hematoxilina y eosina, $\times 200$.

solo de forma focal o afecta a la base del tumor pero no en toda su longitud.

Además, se debe especificar si es intratumoral, peritumoral o ambos.

Neurotropismo

Se define como la presencia de células de melanoma colindantes con las vainas nerviosas de una forma circunferencial (invasión perineural) (fig. 3) o bien en el interior del nervio (invasión intraneural) (fig. 4). Se suele observar con mayor frecuencia en la periferia del tumor. La presencia de atrapamiento del nervio por el crecimiento tumoral no debe ser considerada como neurotropismo. Está asociado frecuentemente al melanoma desmoplásico. A veces se extiende más allá de los límites del tumor primario, lo que se asocia a una mayor posibilidad de recidiva local³⁶. Se considera actualmente también neurotropismo la diferenciación neural presente en melanomas, generalmente desmoplásicos (fig. 5)¹⁰.

Invasión linfovascular

Se define como la presencia inequívoca de células tumorales en el interior de las luces vasculares (linfáticas o sanguíneas) y adheridas al endotelio. A veces se realiza inmunohistoquímica como D2-40 y CD31 junto con marcadores de células melanocíticas para una mejor visualización. Su presencia se relaciona con un peor pronóstico^{37,38}.

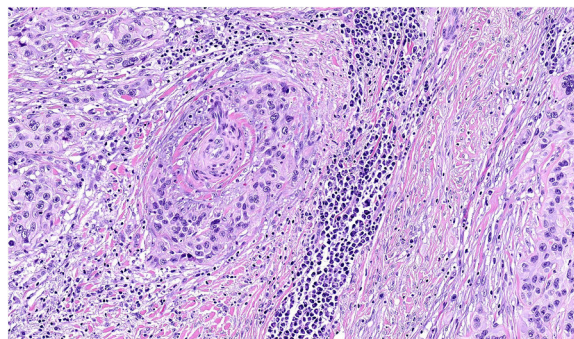


Figura 6 Presencia de células de melanoma en el espacio perivascular (angiotropismo). Hematoxilina y eosina, $\times 400$.

Angiotropismo

Se define como la presencia de células de melanoma en el espacio perivascular, similar a la invasión perineural en lo que se ha denominado mimetismo pericítico sin presencia de intravasación (fig. 6). Su presencia se ha relacionado con un mayor riesgo de metástasis³⁹.

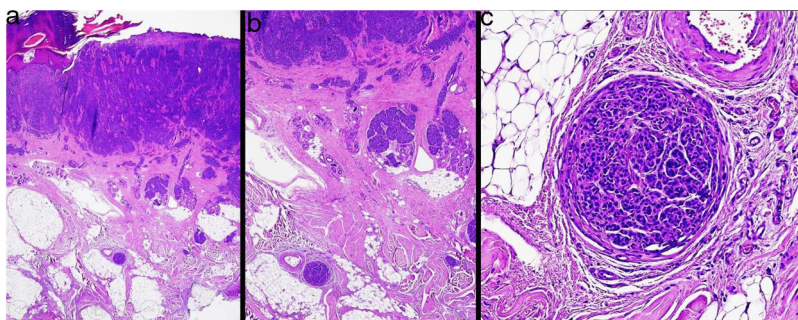


Figura 7 Presencia de micrometástasis (microsatelitosis) de melanoma profundo al tumor primario. Hematoxilina y eosina, a) $\times 40$, b) $\times 100$, c) $\times 200$.

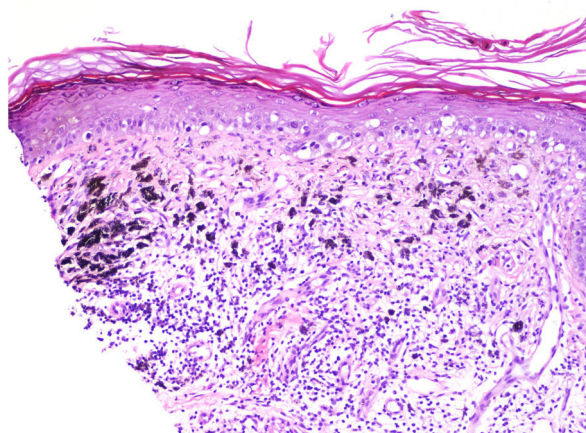


Figura 8 Reemplazo de las células tumorales por inflamación linfocitaria, atenuación de la epidermis y melanofagia y numerosos vasos telangiectásicos en área de regresión de melanoma. Hematoxilina y eosina, $\times 100$.

Microsatelitosis

Se define como la presencia de micrometástasis adyacentes o profundas al tumor primario. Debe identificarse como un nido discontinuo al tumor primario separado por piel normal (fig. 7a-c). Ya no se considera un tamaño mínimo y una distancia mínima, como se indicaba en la 7.^a edición de la AJCC. Se recomienda evaluar otros cortes histológicos para comprobar que es una verdadera microsatelitosis y no una continuación del tumor o extensión glandular ecrina²⁴.

Regresión tumoral

Se considera que es una forma de reacción del huésped frente al melanoma. Las características de la regresión incluyen el reemplazo de las células tumorales por inflamación linfocitaria, así como la atenuación de la epidermis y la fibrosis dérmica no laminada con células inflamatorias, melanofagia y aumento de la densidad microvascular (fig. 8). Se ha aconsejado la determinación del porcentaje de regresión en su superficie horizontal. Se debe especificar una regresión de más o menos el 75%^{40,41}.

Margen de escisión y distancia a los márgenes lateral y profundo

Es imprescindible conocer la afectación o no de los márgenes y la distancia del melanoma al margen lateral y profundo de

resección, ya que hoy en día se recomienda una ampliación quirúrgica proporcional al grosor de la lesión de 0,5 y 2 cm¹⁷. No existe una gran correlación entre el margen clínico y el histopatológico en el melanoma. También se ha demostrado que las lesiones con más diámetro van a necesitar más margen para aclarar los bordes^{17,42,43}.

Variables de las metástasis linfáticas regionales

Número de ganglios centinelas analizados

El número de ganglios extraídos se ha asociado al pronóstico y a la tasa de falsos negativos⁴⁴.

Número de ganglios centinelas positivos

Establecido como factor pronóstico por la 8.^a versión de la AJCC¹¹.

Diámetro mayor de la metástasis linfática

Pese a que actualmente no es un criterio de estadificación en la AJCC, se recomienda recoger esta variable, ya que se ha correlacionado con la supervivencia de estos pacientes (fig. 9)^{24,45}.

Localización de la metástasis linfática regional

Se ha propuesto la clasificación de Dewar para la descripción de la localización de la micrometástasis (subcapsular, combinada, parenquimatosa, multifocal y difusa)^{46,47}.

Extensión extranodal

Aunque es relativamente poco frecuente, su presencia en un GC confiere un peor pronóstico⁴⁸.

Número de depósitos metastásicos

Aunque puede variar dependiendo del corte histológico, se recoge el número de depósitos metastásicos en el GC como lo recomienda la EORTC categorizados como 1, 2-5, 6-10, 11-20, > 20 depósitos⁸.

Ratio de ganglios positivos/ganglios analizados tras la linfadenectomía

Denominada tasa ganglionar, ha sido propuesta como un factor de mal pronóstico⁴⁹.

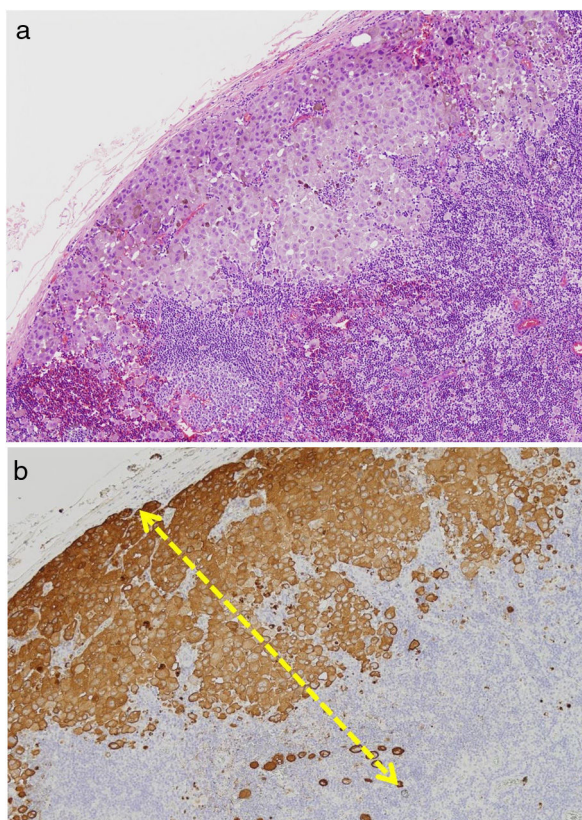


Figura 9 a) Metástasis combinada (subcapsular y parenquimatosa); b) cóctel de melanoma (MelanA, HMB-45 y tirosinasa) y medición del diámetro mayor de la misma.

Conclusiones

La fortaleza del presente estudio radica en la metodología empleada, el método Delphi, una metodología estandarizada y validada en medicina en la elaboración de guías o indicadores de calidad⁵⁰.

Por otro lado, este método puede tener ciertos sesgos dependientes de los participantes elegidos o la falta de evidencia relevante actual en las distintas variables excluidas. Para algunas variables han existido importantes discrepancias, y finalmente no se han incluido por falta de consenso; por tanto, en futuras actualizaciones pudieran ser tenidas en cuenta. Tal es el caso del grosor de Breslow con dos decimales, que aunque la AJCC recomienda comunicar el grosor con un solo decimal, aún se mantiene en la medición de dos decimales si es práctico y factible en algunos casos concretos⁵¹; la presencia o no de elastosas solar, que se relaciona con una mayor o menor exposición solar, base de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los tumores cutáneos⁵² o la dificultad y la falta de evidencia para la cuantificación exacta de los depósitos metastásicos en el GC.

Como conclusión, creemos que una mejor clasificación pronóstica en el melanoma cutáneo mejorará el manejo de estos pacientes en el futuro. Para ello es indispensable una homogeneización de los datos registrados para una correcta interpretación de los mismos una vez analizados. De ahí el esfuerzo de proponer un protocolo histológico homogéneo

de recogida de datos para todos los centros que quieran participar en el Registro Nacional de Melanoma.

Financiación

Este estudio está promovido y financiado por la Fundación Piel Sana de la AEDV. Ninguna entidad ajena ha aportado ayuda financiera ni ha participado en la elaboración y ejecución del proyecto.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.002).

Bibliografía

1. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.008>.
2. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Marti RM, Fernandez de Misa R, et al. Registro Nacional de Melanoma Cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:789–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.02.003>.
3. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>.
4. Renshaw AA, Mena-Allauca M, Gould EW, Sirintrapun SJ. Synoptic reporting: Evidence-based review and future directions. *JCO Clin Cancer Informatics.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1200/cci.17.00088>.
5. Nagore E, Monteagudo C, Pinazo MI, Botella-Estrada R, Oliver V, Bañuls J, et al. Propuesta de protocolo para el informe histológico del tumor primario de los pacientes con un melanoma cutáneo del Grupo de Trabajo para el Melanoma Cutáneo de la Comunidad Valenciana. *Actas Dermosifiliogr.* 2007, [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-7310\(07\)70108-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-7310(07)70108-4).
6. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-019-0402-x>.
7. Shon W, Frishberg D, Gershenwald JE, Pavandeep G, North J, Prieto V, et al. Cancer Protocol Templates | College of American Pathologists. [consultado 26 May 2020]. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
8. Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, Van del Oord J, Blockx 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.010>.
9. Slater D, Walsh M. Dataset for the Histological Reporting of Primary Cutaneous Malignant Melanoma and Regional Lymph Nodes. 2019. Disponible en: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/fb177728-072d-4b8a-97ae94319eaac5fd/Dataset-for-the-histological-reporting-of-primary-cutaneous-malignant-melanoma-and-regional-lymph-nodes.pdf>.

10. Valera Ruiz M, Díaz Bravo L, García Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Investig Educ Medica*. 2012;1:90–5.
11. Amin M, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed New York: Springer; 2017.
12. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: A successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004, <http://dx.doi.org/10.1245/aso.2004.12.920>.
13. Baum C, Weiss C, Gebhardt C, Utikal J, Marx A, Koenen W, et al. Sentinel node metastasis mitotic rate (SN-MMR) as a prognostic indicator of rapidly progressing disease in patients with sentinel node-positive melanomas. *Int J Cancer*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30563>.
14. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2015.12.006>.
15. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Shultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/81.24.1893>.
16. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622–34, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504744>.
17. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (Version 1.2019) [consultado 15 Ene 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf.
18. Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.01.023>.
19. Moreno-Ramírez D, Ojeda-Vila T, Riós-Martín JJ, Nieto-García A, Ferrándiz L. Association between tumor size and Breslow's thickness in malignant melanoma: A cross-sectional, multicenter study. *Melanoma Res*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.000000000000184>.
20. Crocetti E, Fancelli L, Caldarella A, Buzzoni C. Thickness and diameter in melanoma: Is there a relation? *Tumori*. 2016, <http://dx.doi.org/10.5301/tj.5000369>.
21. Voss B, Wilop S, Jonas S, El-Komy MHE, Schaller J, von Felbert V, et al. Tumor volume as a prognostic factor in resectable malignant melanoma. *Dermatology*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1159/000356121>.
22. Tejera-Vaquerizo A, Cañueto J, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, Ferrandiz-Pulido C, et al. Estimación del efecto en el tamaño y la supervivencia de los tumores cutáneos debido al confinamiento por COVID-19: Modelo basado en un crecimiento exponencial. *Actas Dermosifiliogr*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.001>.
23. Nosrati A, Berliner JG, Goel S, McGuire J, Morhenn V, de Souza JR, et al. Outcomes of melanoma in situ treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *JAMA Dermatol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.6138>.
24. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21409>.
25. Dodds TJ, Lo S, Jackett L, Nieweg O, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic significance of periadnexal extension in cutaneous melanoma and its implications for pathologic reporting and staging. *Am J Surg Pathol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000999>.
26. Ferrara G. The histopathological diagnosis. En: Argenziano G, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Kyrgidis A, Ferrara G, editores. *Cutaneous Melanoma: A Pocket Guide for Diagnosis and Management*. Oxford: Academy Press; 2017. p. 63–80.
27. In't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012;255:1165–70, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318244b0b>.
28. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: A retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1320>.
29. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705–27, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5773814>.
30. Balch CM, Buzaid A C, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20011916.3635>.
31. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97:1488–98, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11196>.
32. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:426–33, <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2004.07014>.
33. Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradelo S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2358>.
34. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-ra>.
35. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:2678–83, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8539>.
36. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, Fitzgerald P, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: A clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. 2008, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23895>.
37. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: High value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005, <http://dx.doi.org/10.1097/00008390-200506000-00005>.
38. Petersson F, Diwan AH, Ivan D, Gershenwald JE, Johnson MM, Harrell R, et al. Immunohistochemical detection of lymphovascular invasion with D2-40 in melanoma correlates with sentinel lymph node status, metastasis and survival. *J Cutan Pathol*. 2009, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01242.x>.

39. Landsberg J, Tüting T, Barnhill RL, Lugassy C. The role of neutrophilic inflammation, angiotropism, and pericytic mimicry in melanoma progression and metastasis. *J Invest Dermatol.* 2016;136:372–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.013>.
40. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: Etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2017.8>.
41. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: Problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:759–66, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889297>.
42. Friedman EB, Dodds TJ, Lo S, Ferguson PM, Beck M, Saw RPM, et al. Correlation between surgical and histologic margins in melanoma wide excision specimens. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:25–32, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-6858-y>.
43. Ellison PM, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for melanoma: A prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.057>.
44. Puza CJ, Josyula S, Terando AM, Howard JH, Agnese DM, Mosca PJ, et al. Does the number of sentinel lymph nodes removed affect the false negative rate for head and neck melanoma? *J Surg Oncol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25025>.
45. Van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitrajulia A, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol.* 2011;29:2206–14, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6760>.
46. Van Akkooi ACJ, Spatz A, Eggermont AMM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: The sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer.* 2009, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.015>.
47. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BWEM, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol.* 2004, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.12.177>.
48. Crookes TR, Scolyer RA, Lo S, Drummond M, Spillane AJ. Extracapsular spread is associated with recurrence and poor survival in stage III cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5723-0>.
49. Sandro P, Andrea M, Nicola M, Simone M, Giuseppe M, Lorenzo B, et al. Lymph-node ratio in patients with cutaneous melanoma: A multi-institution prognostic study. *Ann Surg Oncol.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4132-5>.
50. Poveda-Montoyo I, García-Doval I, Descalzo M, Betlloch-Mas I, Miquel-Miquel FJ, Serrano-Manzano M, et al. Indicadores de calidad en la atención dermatológica a pacientes con dermatitis atópica. Documento de consenso de la AEDV. *Actas Dermosifiliogr.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.06.007>.
51. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472–92, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21409>.
52. Elder DE, Massi D, Scolyer RWR. WHO classification of skin tumours. En: *Skin Tumours. Pathology and Genetics. Volume 11.* Lyon (France): IARC Press; 2018.