

REVISIÓN

Actualización en el diagnóstico y manejo del melanoma desmoplásico

A. Boada Garcia^{a,b,c,*}, A. Quer Pi-Sunyer^d, N. Richarz^{a,b,c} y A. Jaka-Moreno^{a,b,c}

^a Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona, España

^b Institut d'investigació Germans Trias. Badalona, Barcelona, España

^c Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona, España

Recibido el 15 de enero de 2021; aceptado el 5 de junio de 2021

Disponible en Internet el 1 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

Melanoma desmoplásico;
Melanoma desmoplásico puro;
Melanoma desmoplásico mixto;
Biopsia selectiva del ganglio centinela;
Pronóstico;
Inmunoterapia

Resumen El melanoma desmoplásico (MD) representa entre el 0,4-4% de todos los melanomas. Se presenta como un tumor constituido predominantemente por melanocitos fusiformes amelanóticos inmersos en un estroma colágeno abundante. Se clasifica en MD puro o mixto, basándose en la proporción de melanoma desmoplásico frente a la del melanoma no desmoplásico presente en el tumor infiltrante. En el MD puro el componente desmoplásico representa más del 90% del melanoma infiltrante mientras que, en el MD combinado o mixto, el componente desmoplásico representa menos del 90%.

El MD es más frecuente en varones (ratio 1,7-2:1); la edad media al diagnóstico oscila entre 66-69 años y suele localizarse en áreas de fotoexposición crónica, a menudo asociado a un lentigo maligno. Su reconocimiento clínico es difícil ya que se presenta como una pápula o placa no pigmentada, indurada y de bordes mal definidos, que recuerda a una cicatriz.

El MD es un tumor con una alta tendencia a la recurrencia local y en el caso del MD puro, una baja tendencia a la diseminación ganglionar. Sin embargo, en las series más contemporáneas, su pronóstico global parece ser similar al de melanomas no desmoplásicos (MND) del mismo grosor. Su abordaje clínico posee algunos matices diferenciales, en comparación al resto de melanomas, que se revisan en el presente trabajo.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aboada.germanstrias@gencat.cat (A. Boada Garcia).

KEYWORDS

Desmoplastic melanoma;
 Pure desmoplastic melanoma;
 Mixed desmoplastic melanoma;
 Sentinel lymph node biopsy;
 Prognosis;
 Immunotherapy

Update on the Diagnosis and Management of Desmoplastic Melanoma

Abstract Desmoplastic melanoma (DM) accounts for 0.4% to 4% of all melanomas. These skin tumors are mainly formed by amelanotic spindled melanocytes immersed in an abundant collagen stroma and are classified as pure when the desmoplastic component accounts for at least 90% of the invasive tumor and as mixed or combined otherwise. DMs are more common in men (male to female ratio, 1.7 to 2:1), and the mean age at diagnosis is 66 to 69 years. The tumors tend to occur in chronically sun-exposed areas, often in association with lentigo maligna, and are difficult to recognize because they can resemble a scar, presenting as a firm, unpigmented papule or plaque with poorly defined borders. DMs also have a strong tendency to recur locally, and pure variants rarely spread to the lymph nodes. Nonetheless, recently published series suggest that patients with DM have a similar prognosis to those with nondesmoplastic melanoma of the same thickness. The clinical management of DM varies in certain aspects from that of other melanomas and is reviewed in this article.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El melanoma desmoplásico (MD) es una variante infrecuente de melanoma caracterizado tanto por su peculiar histología como por su comportamiento biológico distinto. Fue descrito por Conley en 1971 como un tumor paucicelular constituido por células fusiformes con poca atipia y un abundante estroma colagenizado¹. En cuanto a su pronóstico, es controvertido tanto en lo que se refiere al riesgo de diseminación ganglionar como a su impacto en la supervivencia²⁻⁴. El objetivo de esta revisión narrativa es ofrecer al lector una información actualizada y práctica del manejo de este tumor.

Material y método

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en Pubmed, EMBASE y Google Académico. La estrategia utilizada fue «*desmoplastic melanoma*», añadiendo diferentes términos en función del subapartado estudiado. Las referencias de los artículos elegidos fueron revisadas con el fin de identificar otros artículos relevantes.

Epidemiología

El MD es una variante poco frecuente de melanoma representando menos del 4% de todos los melanomas^{5,6}. En un estudio retrospectivo reciente basado en los casos de MD diagnosticados en Holanda entre los años 2000 a 2014 se determinó que solo el 0,4% de todos los melanomas eran MD⁷. En un trabajo basado en datos de la *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), se estimó una incidencia de 0,2 por cada 100.000 habitantes-año, con un incremento de un 4,6% anual⁵. Este incremento se atribuyó a la relación del MD con la fotoexposición, al envejecimiento de la población y a la mejora en su diagnóstico.

El MD es más frecuente en varones, con una ratio hombre:mujer de aproximadamente 1,7-2:1^{5,8,9}. La edad media al diagnóstico se sitúa entre 66-69 años, edad sensiblemente

superior a la considerada para los melanomas no desmoplásicos (MND) que se sitúa alrededor de los 60 años^{5,8-10}.

De forma similar al lentigo maligno (LM) y al lentigo maligno melanoma (LMM), el MD tiende a aparecer en áreas de exposición solar crónica, siendo las localizaciones más frecuentes la cabeza y el cuello (50% de los casos), seguido del tronco (20-25%) y las extremidades (20-25%). No obstante, han sido comunicados casos de MD tanto en las mucosas¹¹ como en localización acral¹², donde la fotoexposición crónica no influiría como factor desencadenante.

Histopatología

El MD es un tipo de melanoma infiltrante constituido predominantemente por melanocitos fusiformes amelanóticos inmersos en un estroma muy colagenizado^{1,8}. Su aspecto morfológico característico es el de una neoplasia dérmica de silueta irregular, contorno mal definido y paucicelular, en la que la densidad melanocitaria es escasa o moderada y predomina el estroma de colágeno (fig. 1A). Típicamente, las células tumorales se disponen entre los haces de colágeno de forma aislada y desorganizada¹³. Los melanocitos suelen ser fusiformes y no pigmentados, parecidos a los fibroblastos, con citoplasmas y membranas citoplasmáticas mal definidas. La atipia citológica puede variar de mínima a moderada y las mitosis son infrecuentes (fig. 1B).

En casi la mitad de los casos, la epidermis suprayacente no muestra alteraciones o estas son mínimas¹⁴, y la apariencia es la de una neoplasia fibrosa o mesenquimal. En el 50% restante, se identifica una proliferación melanocítica atípica en la unión dermoepidérmica o un melanoma *in situ*, habitualmente tipo LM¹⁵ (fig. 1C). En estos casos, el aspecto puede ser el de un melanoma *in situ* o el de una lesión melanocítica juncional con una cicatriz prominente subyacente^{16,17}.

El diagnóstico histológico del MD es difícil. La apariencia inocente y engañosa del tumor y la superficialidad de algunas biopsias hacen que este pueda pasar desapercibido o que sea confundido con otros procesos. El MD debe distinguirse de procesos o neoplasias benignas como una

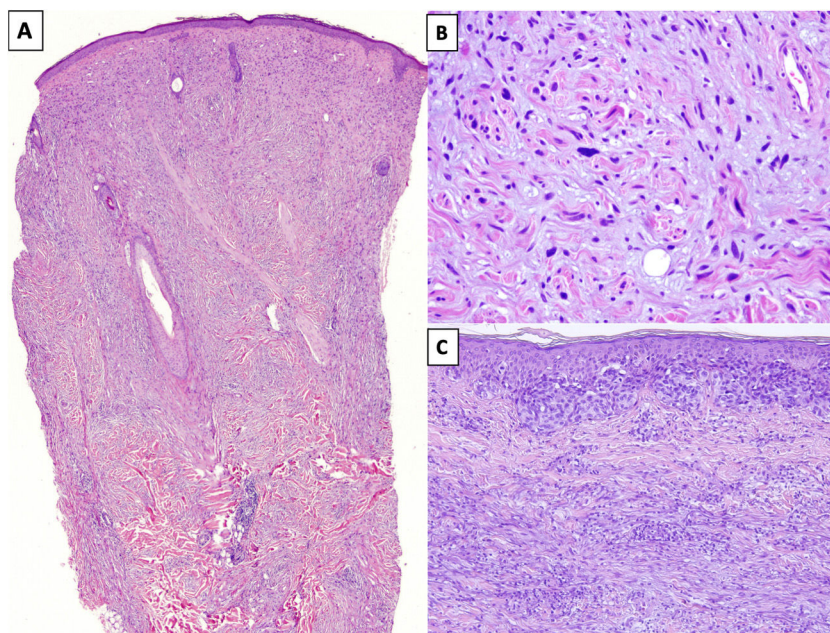


Figura 1 A) Melanoma desmoplásico (MD) infiltrando en profundidad, alcanzando la dermis reticular profunda (HEX20). B) MD con melanocitos fusiformes con algunos núcleos grandes e hiper cromáticos, dispuestos de forma aislada y desorganizada en un estroma ligeramente fibromixoide (HEX200). C) MD asociado a un melanoma *in situ* (HEX200).

cicatriz, un dermatofibroma, un neurofibroma o un nevus desmoplásico, pero también de neoplasias malignas como un carcinoma sarcomatoide desmoplásico, un fibroxantoma atípico, un dermatofibrosarcoma protuberans, un fibrosarcoma, un leiomioma o un tumor maligno de la vaina del nervio periférico, entre otros.

Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ser muy útiles en el diagnóstico diferencial, pero en algunos casos no nos ayudan. En esta última situación es importante fijarse en las características morfológicas que son frecuentes en los MD, aunque no específicas, para poder llegar al diagnóstico, y son las siguientes:

- El MD suele extenderse en profundidad, en muchos casos infiltra toda la dermis y alcanza el tejido subcutáneo¹⁸.
- Es frecuente la presencia de estroma fibromixoide¹⁹.
- En un 80% de los casos se observa elastosis actínica en la dermis superficial²⁰, reflejo del daño solar en zonas fotoexpuestas. Una buena clave diagnóstica es identificar agregados de material elastótico atrapado en el seno del tumor, incluso en su porción profunda, lo que no ocurre en las lesiones con las que nos podemos plantear el diagnóstico diferencial (fig. 2A)¹⁶.
- La presencia de pequeños agregados de linfocitos en el tumor, en el borde de infiltración y alrededor de los nervios, puede ser muy útil para sospechar un MD en los casos más paucicelulares y con atipia mínima (fig. 2B)²¹.
- Es frecuente el neurotropismo (invasión perineural o intraneural), presente en un 30% de los MD (fig. 2C)²². En ocasiones, también pueden mostrar transformación neural, considerada en la actualidad como una forma de neurotropismo²³.
- Siempre se podrán identificar, aunque sea de forma muy focal, algunos melanocitos con núcleos grandes e hiper cromáticos.

- Se trata de un tumor predominantemente amelanótico y es muy inusual la pigmentación difusa.

En 2004 Busam et al.¹³ propusieron clasificar el melanoma desmoplásico en MD puro o mixto, basándose en la proporción de melanoma desmoplásico frente a la del melanoma no desmoplásico en el tumor infiltrante. En el MD puro se requería que, por lo menos, el 90% del componente infiltrante fuera desmoplásico (asociado a un estroma fibroso). Sin embargo, en el MD mixto, el componente desmoplásico representaba menos del 90% del tumor infiltrante, y se acompañaba de un componente de melanoma no desmoplásico, constituido por grupos cohesivos de melanocitos epitelioides y/o fusocelulares sin estroma fibroso intercelular (fig. 2D).

Los subtipos histológicos del MD muestran, además, otras diferencias microscópicas. Los MD mixtos suelen ser más celulares, revelan más atipia citológica y presentan mayor índice mitótico y proliferativo (Ki67) que los MD puros. Por el contrario, es más frecuente observar neurotropismo y diferenciación neural en los MD puros que en los MD mixtos^{13,24}.

Además, los autores demostraron que la clasificación histológica del MD en puro y mixto podría tener implicaciones pronósticas, de lo que se derivaban manejos diferentes, lo que pone de relieve la importancia de clasificarlos correctamente. En algunos casos, especialmente en MD más celulares, identificar el componente desmoplásico con la tinción de hematoxilina-eosina puede ser difícil y conducir a errores en su tipificación.

El perfil inmunohistoquímico más habitual del MD es que los melanocitos muestren positividad para S100, SOX10 y Nerve Growth Factor Receptor (NGFR) (75%), y negatividad para los marcadores de diferenciación melanocítica HMB45, tirosinasa, MiTF y melan-A (MART1) (fig. 3)²⁵. Es importante correlacionar la positividad observada con la morfología,

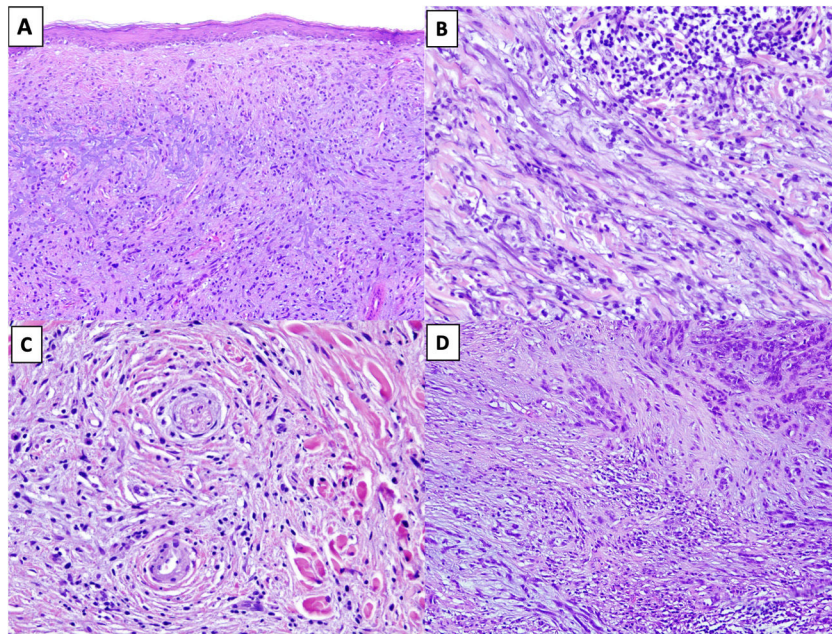


Figura 2 A) MD con elastosis actínica y atrapamiento de material elástico (HEx100). B) MD con un agregado nodular de linfocitos (HEx200). C) MD con invasión perineural. (HEx200). D) MD combinado. En el extremo superior derecho se identifica el componente de melanoma no desmoplásico formado por nidos compactos de melanocitos epitelioides. En la región inferior, se observa el componente desmoplásico que representa menos del 90% del tumor infiltrante (HEx100).

especialmente en piezas de re-exéresis, dado que la positividad para S100²⁶ y SOX-10²⁷ también puede observarse en células estromales e inflamatorias, y NGFR también se expresa en las células mioepiteliales, fibroblastos, miofibroblastos reactivos y fibras nerviosas²⁸. Debe tenerse

en cuenta que, en algunos casos, la positividad para SOX10 y/o S100 logra ser mínima o estar ausente, y no por ello debe descartarse la posibilidad de un MD²⁹. A diferencia del MD, los melanocitos del melanoma *in situ* o del componente no desmoplásico de un MD mixto muestran positividad para

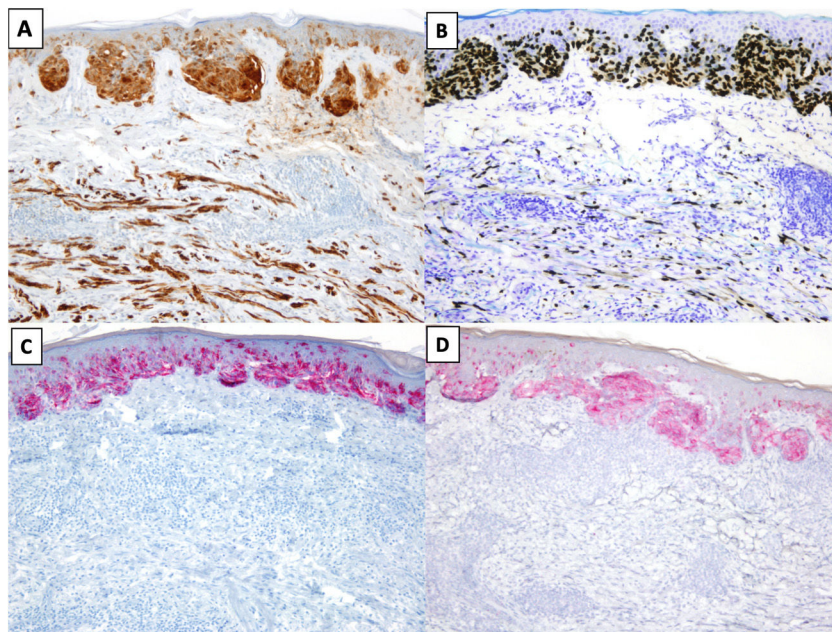


Figura 3 MD asociado a un melanoma *in situ* de extensión superficial. A) y B). Tinciones inmunohistoquímicas de S100 (x100) y SOX10 (x100): en ambas tinciones se observa positividad en las células del MD y del melanoma *in situ*. C) y D) Tinciones inmunohistoquímicas de melanA (x100) y HMB-45 (x100): en ambas tinciones se identifica expresión en el melanoma *in situ* y ausencia de expresión en el MD.

HMB-45, tirosinasa, MITF y melan-A (Mart1), y no muestran expresión de NGFR. A diferencia de otros subtipos de melanoma donde su expresión es más frecuente, solo el 35% de los MD expresa *PReferentially expressed Antigen in MElanoma* (PRAME)³⁰.

La mayoría de los MD localizados en zonas con severo daño actínico tienen cargas mutacionales muy elevadas con una fuerte firma de radiación UV. En el MD 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 BRAF V600E). En cambio, son frecuentes las mutaciones en los genes NF1 (55%)³¹, TP53 (48%) y CDKN2A (47%), y pueden observarse mutaciones activadoras en la vía de las MAPK menos frecuentes, como la amplificación del gen del receptor de la tirosina quinasa (EGFR, MET y ERBB2) y la inactivación de CBL³². Algunas de estas alteraciones podrían ser potenciales dianas terapéuticas.

Presentación clínica

El MD suele presentarse como una pápula o placa no pigmentada, indurada y de bordes mal definidos, localizada en piel con daño actínico (fig. 4). Solo en menos de un tercio (27%) de los casos el diagnóstico de sospecha inicial es el de melanoma maligno²⁰. Clínicamente se confunde con frecuencia con lesiones cutáneas benignas como tejido cicatrizal, dermatofibroma, neurofibroma, nevus melanocítico intradérmico o tumores cutáneos malignos no melanocíticos como el carcinoma basocelular o el carcinoma escamoso (fig. 5).

La diferenciación del MD en los subtipos mixto y puro también conlleva diferencias en su presentación clínica¹³. Así, la presencia de un componente epidérmico en forma de LM, LMM o melanoma de extensión superficial parece estar presente en el 80-100% de los casos de subtipo combinado. Por este motivo, con el fin de descartar la presencia de un nódulo subcutáneo indurado sugestivo de DM, se recomienda la palpación de lesiones sospechosas de LMM (fig. 6)¹⁵.

La lesión epidérmica asociada es menos frecuente en el MD puro (63-80% de los casos) que suele presentarse en forma de nódulo o placa subcutánea indurada sin cambios



Figura 4 Imagen clínica de un MD. Varón de 62 años que consultó por lesión de crecimiento progresivo en mejilla. Se apreció una lesión en forma de placa marrón clara, indurada de aspecto cicatricial. Se correspondió con un MD puro de 5 mm de espesor.



Figura 5 Imagen clínica de un MD. Mujer de 53 años con tumoración interescapular en forma de tumor rosado de tacto firme. Había sido inicialmente orientada de queloide. La biopsia reveló un MD puro de 8,5 mm de espesor.



Figura 6 Imagen clínica de un MD asociado a un lentigo maligno (LM). Mujer de 89 años con una lesión en la frente sugestiva de LM. Su exéresis reveló la existencia de un MD asociado que alcanzaba 2,95 mm de grosor.

en superficie lo que explica que el diagnóstico del MD puro se retrase, en general, y a la vez tenga un grosor mayor que el MD mixto^{20,33}. Tanto el MD puro como el combinado se caracterizan por un mayor espesor al diagnóstico que el del melanoma convencional, con un índice de Breslow medio entre 2,5-6,5 mm y un nivel de Clark IV y V en la mayoría de los casos^{5,10,20,34}.

La utilización de la dermatoscopia puede ser de utilidad en el diagnóstico de MD. La ausencia de un retículo pigmentado junto con la presencia de estructuras de regresión con áreas blanquecinas cicatrizales y gránulos (peppering), así como patrones vasculares atípicos deberían alertar sobre un posible MD³⁵. Jaimes et al. describieron en un estudio de 37 casos que la presencia de color rosado vascular, los vasos polimorfos, la presencia de gránulos y la hiperpigmentación asimétrica perifolicular eran las características dermatoscópicas más frecuentes del MD³³. Solo el 43% de las lesiones presentaban estructuras específicas de lesión melanocítica como glóbulos (44%), retículo pigmentado (38%), pseudoretículo (25%) o un retículo invertido (6%) (fig. 7). No obstante, en otras series, todos los casos analizados presentaban al menos una característica específica de melanoma^{15,33,36}. Lógicamente en el subtipo de MD mixto, asociado con mayor

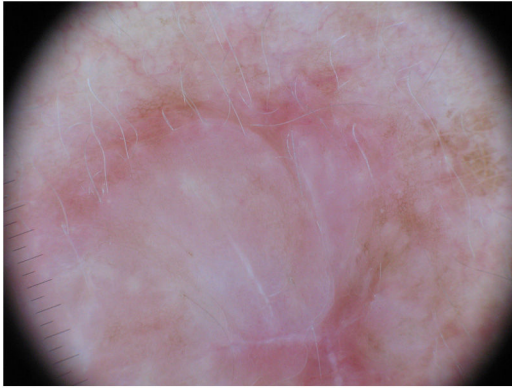


Figura 7 Imagen dermatoscópica de la tumoración de la Figura 4. Se trata de una tumoración con un componente palpable de coloración rosada. En este caso la presencia de retículo pigmentado en varias áreas de la lesión debe orientar el diagnóstico hacia una lesión melanocítica.

frecuencia a un componente epidérmico, se evidenció un mayor número y variedad de características específicas de melanoma y hallazgos dermatoscópicos asociados a LM como el patrón anular-granular y las líneas poligonales³³.

Aún hay pocos datos que apoyen la utilidad de la microscopia confocal de reflectancia (MCR) en el diagnóstico del MD. En un estudio de 14 casos de MD con exploración mediante MCR y posterior análisis histopatológico, Maher et al. observaron la presencia de características específicas de melanoma en la MCR (células pagetoides, células con atipia y células nucleadas en dermis) con una frecuencia similar a la que encontraríamos en otros subtipos de melanoma³⁶. Por el contrario, la detección de abundantes células fusiformes entremezcladas con fibras de colágeno en la dermis superficial parece relacionarse con el diagnóstico específico del MD³⁶.

Pronóstico

La evidencia actual sugeriría que el comportamiento del MD es distinto al del melanoma convencional^{3,37}. El MD presentaría un mayor riesgo de recurrencia local a la vez que una menor tasa de metástasis ganglionar^{3,34,38}. Así el riesgo de afectación ganglionar sería menor al de MND de similar grosor^{3,37}, con un riesgo de afectación del ganglio centinela que varía en función de la serie entre 0 y 18,2%³. Es difícil establecer el pronóstico real del MD, existen conclusiones contradictorias entre los distintos estudios y muchos de ellos no distinguen entre los subtipos de MD. No obstante, la mayoría de los trabajos recientes no encuentran diferencias significativas en la supervivencia respecto a los MND del mismo grosor^{3,6,20,37,39,40}. La impresión de que el MD puro tendría una menor tendencia a las metástasis a distancia que el MD mixto, y por tanto una mejor supervivencia, no ha sido demostrada de forma constante. Si bien Maurichi et al. encontraron diferencias significativas entre la supervivencia global en función del subtipo de MD (61,3% para el MD mixto vs. 79,5% para el MD puro)³⁹, trabajos posteriores no han corroborado estos hallazgos^{7,41}. Cuando ocurren, las metástasis a distancia se han relacionado con recurrencias previas

y lesiones profundas, siendo el pulmón la localización más frecuente para las mismas³⁴.

La mayoría de los trabajos coinciden que los MD tienen un riesgo elevado de recurrencia local, de entre un 10-14% aproximadamente^{37,39,42,43}, y esta diferencia es mayor en los MD puros que en los MD mixtos³⁹. Algunos autores atribuyen esta mayor agresividad local de los MD puros al retraso en el diagnóstico dada la rareza y la presentación atípica de estos tumores y otros factores como su frecuente invasión perineural y la extirpación con márgenes quirúrgicos insuficientes en muchos de los casos^{20,37}.

Existen algunos factores que podrían condicionar un comportamiento más agresivo del MD. Shi et al.³⁸, en un estudio retrospectivo de 3.657 casos de MD, encontraron que una edad superior a 68 años y el sexo masculino son factores pronóstico independientes relacionados con una peor supervivencia tanto global como libre de enfermedad. Aunque algunos trabajos respaldan estos hallazgos^{31,36,40}, otras series no encuentran diferencias para la supervivencia libre de enfermedad^{37,44,45}. Otro factor de mal pronóstico descrito en los MD es la invasión perineural^{6,46}, encontrando una correlación significativa con un mayor espesor de Breslow en los casos que presentan invasión perineural²⁰.

Estrategias terapéuticas en el melanoma desmoplásico

Cirugía

Múltiples estudios han demostrado que en el melanoma cutáneo primario la exéresis amplia (2 o más cm) en melanomas ≤ 2 mm de grosor no aumenta la supervivencia^{39,47}. Sin embargo, los MD suelen tener en el momento del diagnóstico un grosor mayor que los melanomas convencionales, por lo que requieren márgenes amplios de 2 cm con mayor frecuencia. Este hecho tiene una especial importancia teniendo en cuenta la mayor tasa de recurrencia local descrita en los MD^{6,34,42}.

Una serie australiana⁶ mostró una tasa menor de recurrencia en lesiones extirpadas con ≥ 2 cm frente a lesiones extirpadas con < 1 cm. En la misma línea Maurichi et al.³⁹ evaluaron el pronóstico basándose en los diferentes subtipos de MD y los diversos márgenes quirúrgicos utilizados. Los pacientes con MD puro con Breslow ≤ 2 mm extirpados con 1 cm de margen tuvieron un peor pronóstico, con tasas de recurrencia más altas y peor supervivencia global a los cinco años, comparado con los que fueron tratados con 2 cm de margen quirúrgico. Sin embargo, el pronóstico fue similar entre pacientes con MD puro y Breslow ≤ 2 mm y MD puro con Breslow > 2 mm que fueron tratados con 2 cm de margen quirúrgico. Para los MD mixtos, no hubo diferencias significativas en el pronóstico en función del margen quirúrgico otorgado.

Por todo ello, en MD puros se debe considerar un margen quirúrgico de 2 cm incluso en lesiones < 2 mm de grosor (más controvertido parecería en lesiones de grosor < 1 mm para los que no hay estudios que evalúen la posibilidad de establecer un margen de 1 cm³). Es decir, el margen quirúrgico amplio debería priorizarse siempre que sea posible en MD puros para evitar recurrencias locales, pero se debe tener en cuenta que en muchos casos esto puede verse

condicionado porque las lesiones frecuentemente se localizan en cabeza y cuello, en áreas anatómicas complejas¹⁵.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

La indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el MD es controvertida. Actualmente la utilidad de la BSGC en melanoma es identificar aquellos pacientes con un peor pronóstico y a los que se podría ofrecer un tratamiento adyuvante. La evidencia de su utilidad en el MD se obtiene de series de casos retrospectivas. En varias de ellas se evidencian claras diferencias en la supervivencia específica del melanoma en función del estado del ganglio centinela (GC)^{5,37,40,44}.

Una probabilidad del 5% de afectación del GC es el umbral a partir del cual suele considerar la indicación de la BSGC⁴⁸. En las series más recientes sobre melanoma desmoplásico el porcentaje de afectación del GC varía entre 0–18,2%^{7,37,39–43,49–58} (tabla 1). Debe destacarse que los cinco trabajos que reportan un 0% de afectación del GC son series de menos de 25 pacientes^{42,43,49,50,55}. En la revisión sistemática realizada por Dunne et al. publicada en 2017 y que recogía los estudios publicados hasta la fecha la tasa de afectación del GC fue del 6,5%⁵⁹.

La distinción entre las variantes histológicas de melanoma desmoplásico parece útil para establecer el riesgo de afectación del GC y la propia indicación de la BSGC. Así, el riesgo de afectación del GC es mayor en la variante mixta (8,5–25%) que en el melanoma desmoplásico puro (0–18,2%)^{7,39,41,52,54–56,58,60}. En la revisión de Dunne et al. se evidenció una afectación del GC en el 13,8% de los MD mixtos y del 5,4% de los puros⁵⁹. Solo un estudio ha señalado un riesgo mayor de afectación del GC en la variante pura que en la variante mixta⁴¹.

En definitiva, la indicación de la BSGC en el MD es más clara en la variante mixta y controvertida en los MD puros. Sin embargo, deben valorarse otros factores como la edad del paciente, sus comorbilidades y la localización del tumor primario. En este sentido, tanto la localización del tumor primario en cabeza y cuello como la edad avanzada que suelen presentar los pacientes con MD, son dos factores que clásicamente se asocian a una menor afectación del GC⁶¹.

Pocos estudios señalan la tasa de afectación de los ganglios no centinela (GNC) en una disección ganglionar completa tras una BSGC positiva en el MD. Dos estudios con más de 200 pacientes cada uno han obtenido afectación de los GNC en MD en porcentajes del 16,7% y 23,5%^{37,58}, datos similares a los que se obtienen en MND⁶². En este sentido, con las limitaciones de la evidencia actual, parece sensato aplicar el mismo algoritmo de manejo del paciente con GC positivo que se utiliza en el melanoma convencional⁶³.

Radioterapia

Teniendo en cuenta las altas tasas de recurrencia local descritas en los MD^{37,64}, la adyuvancia con radioterapia (RDT) se ha planteado como una opción terapéutica interesante. A diferencia del melanoma convencional, que es relativamente resistente a la radioterapia, en el MD hay varios estudios que demuestran que su uso como

tratamiento adyuvante puede ser eficaz en el control local de la enfermedad^{3,34,65}.

Hay varios trabajos que exponen el potencial beneficio de la RDT adyuvante cuando el MD presenta factores de riesgo asociados (invasión perineural, desmoplasia extensa, márgenes positivos o enfermedad recurrente)^{38,66,67}. Dos estudios más recientes afianzan esta asociación entre la RDT adyuvante y la mejoría del control local en los MD. Por un lado, Guadagnolo et al.⁶⁸ evaluaron 130 pacientes con MD que habían sido tratados exclusivamente con cirugía o con cirugía más radioterapia adyuvante. Los autores encontraron que el 24% de los pacientes que se sometieron únicamente a tratamiento quirúrgico y sólo el 7% de los pacientes que se sometieron a cirugía más RDT adyuvante desarrollaron una recurrencia local, demostrando una correlación significativa con un mejor control local en el análisis multivariable. Por otro lado, Strom et al.⁶⁹ también encontraron que el uso de la RDT adyuvante mejoraba significativamente el control local en el análisis multivariable. Los pacientes con márgenes de resección positivos tuvieron particularmente una mayor reducción de la tasa de recurrencia local, 54% sin el uso de RDT adyuvante frente al 14% con cirugía más RDT adyuvante. Además, estos autores describen factores pronósticos para seleccionar los MD con márgenes negativos que se beneficiarían de la RDT adyuvante: tumores localizados en cabeza y cuello, Breslow > 4 mm, y nivel V de Clark. También Oliver et al.⁷⁰, en un estudio retrospectivo más reciente, evaluaron a 100 pacientes con MD tratados únicamente con cirugía, cirugía más RDT adyuvante o RDT radical en recurrencias post-cirugía. En este estudio evalúan el valor de la RDT como tratamiento radical en recurrencias, así como el de la adyuvancia post-intervención, encontrando un control local del 100% de los casos tanto en los 10 pacientes tratados con RDT adyuvante como en los siete pacientes tratados con RDT radical.

Sin embargo, la evidencia actual se basa en estudios retrospectivos y se precisan estudios prospectivos randomizados para afianzar estas conclusiones. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico (NCT00975520)⁷¹ que compara el tratamiento exclusivamente quirúrgico frente a cirugía más radioterapia adyuvante en pacientes con MD extirpados con márgenes amplios negativos.

Tratamiento sistémico

La inmunoterapia mediante fármacos anti-PD1 ha demostrado su eficacia en el tratamiento del MD metastásico. En un reciente estudio multicéntrico retrospectivo donde se analizaron 60 casos de MD metastásico tratados con fármacos anti-PD1 se evidenció una respuesta objetiva en el 70% de ellos, con un 32% de respuestas completas con un seguimiento medio de 22 meses⁷². Esta respuesta, incluso superior a la observada en el MND, podría explicarse por la alta carga de mutaciones inducidas por la radiación ultravioleta que presenta el MD. Se estima que la inmunoterapia podría ser más eficaz en neoplasias como el MD que presentan una alta carga mutacional⁷³. Estos prometedores resultados deben ser confirmados en ensayos clínicos prospectivos. En la actualidad existe un ensayo en fase II (NCT02775851)⁷⁴ en periodo de reclutamiento sobre la eficacia de pembrolizumab en el MD. La ausencia de mutaciones

Tabla 1 Series de casos que evalúan la BSGC en el MD

Estudio	Año	Diseño	Origen	Periodo (años)	numero pacientes	Edad media	Relación H:M	Breslow medio	Localización	Casos BSGC	Positividad GC	Casos MD mixto	Positividad GC MD mixto	Casos MD puro	Positividad GC MD puro
Jaroszewski	2001	Serie de casos	EE. UU.	15	59	62,8	1,7:1	6,5	Todas	12	0				
Thelmo	2001	Serie de casos	EE. UU.	6	16	57,5	2,2	3,9	Todas	16	0				
Gyorki	2003	Serie de casos	EE. UU.	5	27	64	2,8:1	2,2	Todas	24	0				
Su	2004	Serie de casos	EE. UU.	5	33	61	3,1:1	2,8	Todas	33	12,1%				
Livestro	2005	Casos- controles	EE. UU.	32	89	63,9	1,7:1	2,6	Todas	25	8%				
Pawlik	2006	Serie de casos	EE. UU.	11	65	61	1,3:1	2,9	Todas	65	6,2%	19	15,8%	46	2,2%
Posther	2006	Serie de casos	EE. UU.	23	129	55,2	1,7:1	4,4	Todas	11	0				
Cummins	2007	Serie de casos	EE. UU.	5	28	64	1:1	2,3	Todas	15	6,7%				
Maurichi	2009	Serie de casos	Italia	25	242	64	1,3:1	2	Todas	100	9%	51	13,7%	49	4%
George	2009	Serie de casos	EE. UU.	26	87	64	1,5:1	4,2	Todas	40	12,5%	23	22%	17	0%
Murali	2010	Serie de casos	Australia	14	252	61	1,9:1	2	Todas	252	6,7%	129	8,5%	123	4,9%
Mohebaty	2012	Serie de casos	EE. UU.	24	47	71	1,4:1	6,1	Cabeza y cuello	23	0%	8	0	15	0%
Broer	2013	Serie de casos	EE. UU.	12	22	64	3:1	3,9	Todas	22	18,2%	8	25%	14	14%
Egger	2013	Serie de casos	EE. UU.	11	47	57	2,1:1	2,6	Todas	47	17%				
Han	2013	Serie de casos	EE. UU.	18	205	66	2,2:1	3,7	Todas	205	13,7%	61	24,6%	67	9%
Conic	2018	Serie de Casos	EE. UU.	17	58			3,4	Todas	35	14,3%	24	12,5%	11	18,2
Laeijendecker	2020	Serie de casos	Holanda	15	239	67,2	1:1	4	Todas	62	9,7%	36	16,7%	26	0%

de BRAF en la mayoría de los melanomas desmoplásicos hace que los inhibidores de BRAF no sean un tratamiento útil en estos pacientes.

Conclusiones

El MD es una variante poco frecuente de melanoma con una conducta biológica distinta que requiere estrategias diagnósticas y terapéuticas diferentes al del melanoma convencional. Su diagnóstico representa un reto tanto para el clínico como para el patólogo. La clasificación histológica del MD en los subtipos puro y mixto parece ofrecer información importante sobre el comportamiento del tumor, que debe tenerse en cuenta para su tratamiento. El MD puro es aquel donde por lo menos el 90% del componente infiltrante es desmoplásico mientras que en el MD mixto, el componente desmoplásico representa menos del 90% del tumor infiltrante, y se acompañaba de un componente de melanoma no desmoplásico.

La cirugía con márgenes amplios es esencial para prevenir futuras recaídas que condicionan una peor supervivencia. El estado del ganglio centinela parece tener valor pronóstico en el MD y debe valorarse su indicación en el subtipo mixto. Más discutible parece ser su indicación en MD puro. La RDT adyuvante sobre el lecho tumoral puede ser útil en algunos casos con factores de riesgo asociados. En caso de desarrollo de metástasis la evidencia actual sugiere unas buenas tasas de respuesta con los inhibidores de puntos de control inmunológico.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Profesor Carlos Ferrándiz por la revisión crítica realizada de esta versión del manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.06.004).

Bibliografía

- Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer*. 1971;28:914–36, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(1971\)28:4<914::aid-cnrcr2820280415>3.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(1971)28:4<914::aid-cnrcr2820280415>3.0.co;2-e).
- Hadfield MJ, Helsing R, Grant-Kels JM. Desmoplastic melanoma: an updated clinical review and the emerging role of genetic markers and immunotherapies. *Melanoma Res*. 2020;30:429–32, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000679>.
- Nicolson NG, Han D. Desmoplastic melanoma. *J Surg Oncol*. 2019;119:208–15, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25317>.
- Hughes TM, Williams GJ, Gyorki DE, Kelly JW, Stretch JR, Varey AHR, 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17154>.
- Feng Z, Wu X, Chen V, Velie E, Zhang Z. Incidence and survival of desmoplastic melanoma in the united states, 1992–2007. *J Cutan Pathol*. 2011;38:616–24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01704.x>.
- Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: Experience with 280 patients. *Cancer*. 1998, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980915\)83:6<1128::AID-CNCR11>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980915)83:6<1128::AID-CNCR11>3.0.CO;2-7).
- Laeijendecker AE, El Sharouni MA, Sigurdsson V, van Diest PJ. Desmoplastic melanoma: The role of pure and mixed subtype in sentinel lymph node biopsy and survival. *Cancer Med*. 2020;9:671–7, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2736>.
- Busam KJ. Desmoplastic melanoma. *Clin Lab Med*. 2011;31:321–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2011.03.009>.
- Xu Z, Yibulayin F, Shi P, Feng L. Desmoplastic melanoma versus spindle cell melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11563, <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000011563>.
- Wasif N, Gray RJ, Pockaj BA. Desmoplastic melanoma - The stepchild in the melanoma family? *J Surg Oncol*. 2011;103:158–62, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21778>.
- Prasad ML, Patel SG, Busam KJ. Primary mucosal desmoplastic melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 2004;26:373–7, <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10384>.
- Chung KC, Calkins ER, Crawford R, Rees RS. Desmoplastic melanoma of the hand: Case reports and review of the literature. *J Hand Surg Am*. 1995;20:873–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0363-5023\(05\)80447-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0363-5023(05)80447-2).
- Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ, Nobrega J, Hawkins WG, Coit DG, et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: Reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1518–25, <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000141391.91677.a4>.
- Massi D, Cree I, Elder D, Kazakov D, Scolyer R. *WHO Classification of Skin tumours Tumours*. 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
- Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:825–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.041>.
- Massi G, LeBoit PE. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. Second Ed. Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014, <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-37311-4>.
- Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer*. 1995;75:478–94, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950115\)75:2<478::AID-CNCR2820750211>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950115)75:2<478::AID-CNCR2820750211>3.0.CO;2-O).
- Busam KJ. Cutaneous desmoplastic melanoma. *Adv Anat Pathol*. 2005;12:92–102, <http://dx.doi.org/10.1097/01.pap.0000155071.86944.a6>.
- McCarthy SW, Scolyer RA, Palmer AA. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology*. 2004;36:445–51, <http://dx.doi.org/10.1080/00313020412331285336>.
- De Almeida LS, Requena L, Rütten A, Kutzner H, Garbe C, Pestana D, et al. Desmoplastic malignant melanoma: A clinicopathologic analysis of 113 cases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:207–15, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181716e6b>.
- Stowman AM, Hickman AW, Mauldin IS, Mahmutovic A, Gru AA, Slingsluff CLJ. Lymphoid aggregates in desmoplastic melanoma have features of tertiary

- lymphoid structures. *Melanoma Res.* 2018;28:237–45, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000439>.
22. Valey AHR, Goumas C, Hong AM, Mann GJ, Fogarty GB, Stretch JR, et al. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol.* 2017;30:1538–50, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.76>.
 23. Tejera-Vaquero A, Fernández-Figueras MT, Santos-Briz A, Ríos-Martín JJ, Monteagudo C, Fernández-Flores A, et al. 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. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:32–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.002>.
 24. Yang K, Mahalingam M. Differing biologic behaviors of desmoplastic melanoma subtypes: Insights based on histopathologic, immunohistochemical, and genetic analyses. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:523–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.014>.
 25. Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, Sanguenza M, MacKinnon A, Suster D, et al. Desmoplastic melanoma: An updated immunohistochemical analysis of 40 cases with a proposal for an additional panel of stains for diagnosis. *J Cutan Pathol.* 2016;43:313–23, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.12654>.
 26. Chorny JA, Barr RJ. S100-positive spindle cells in scars: a diagnostic pitfall in the re-excision of desmoplastic melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2002;24:309–12, <http://dx.doi.org/10.1097/0000372-200208000-00004>.
 27. Behrens EL, Boothe W, D'Silva N, Walterscheid B, Watkins P, Tarbox M. SOX-10 staining in dermal scars. *J Cutan Pathol.* 2019;46:579–85, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.13468>.
 28. Otaibi S, Jukic DM, Drogowski L, Bhawan J, Radfar A. NGFR (p75) expression in cutaneous scars; Further evidence for a potential pitfall in evaluation of reexcision scars of cutaneous neoplasms, in particular desmoplastic melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:65–71, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181dfcb9f>.
 29. Kossard S, Doherty E, Murray E. Neurotropic Melanoma. A variant of desmoplastic melanoma. *Arch Dermatol.* 1987;123:907–12.
 30. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:1456–65, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001134>.
 31. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, Arcila M, Halpern AC, Hollmann T, et al. NF1 Mutations Are Common in Desmoplastic Melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1357–62, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000451>.
 32. Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet.* 2015;47:1194–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3382>.
 33. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatology.* 2013;149:413–21, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.2248>.
 34. Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2005;152:673–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06462.x>.
 35. Debarbieux S, Ronger-Salve S, Dalle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopy of desmoplastic melanoma: Report of six cases. *Br J Dermatol.* 2008;159:360–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08687.x>.
 36. Maher NG, Solinas A, Scolyer RA, Puig S, Pellacani G, Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:2016–24, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14381>.
 37. Murali R, Shaw HM, Lai K, McCarthy SW, Quinn MJ, Stretch JR, et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: A study of 252 patients. *Cancer.* 2010;116:4130–8, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25148>.
 38. Shi P, Xu Z, Lei X, Yibulayin F, Wushou A. Desmoplastic melanoma: Demographic and clinicopathological features and disease-specific prognostic factors. *Oncol Lett.* 2019;17:5619–27, <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2019.10259>.
 39. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, Contiero P, Patuzzo R, Tragni G, et al. Pure desmoplastic melanoma: A melanoma with distinctive clinical behavior. *Ann Surg.* 2010;252:1052–7, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181efc23c>.
 40. Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, Flotte TJ, Sober AJ, Mihm MC, et al. Biology of desmoplastic melanoma: A case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol.* 2005;23:6739–46, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.515>.
 41. Conic RZ, Ko J, Allam SH, Atanaskova-Mesinkovska N, Kovalyshyn I, Bergfeld W, et al. Mixed Versus Pure Variants of Desmoplastic Melanoma: The Cleveland Clinic Experience. *Ann Plast Surg.* 2018;80:277–81, <http://dx.doi.org/10.1097/SAP.0000000000001225>.
 42. Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiCaudo DJ, Bite U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am J Surg.* 2001;182:590–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(01\)00819-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(01)00819-4).
 43. Posther KE, Selim MA, Mosca PJ, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, et al. Histopathologic characteristics, recurrence patterns, and survival of 129 patients with desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:728–39, <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2006.03.091>.
 44. Han D, Han G, Zhao X, Rao NG, Messina JL, Marzban SS, et al. Clinicopathologic predictors of survival in patients with desmoplastic melanoma. *PLoS One.* 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0119716>.
 45. Khan F, Strohl A, Allen PD, Doerr TD. Desmoplastic Melanoma of the Head and Neck: Incidence and Survival, 1992-2013. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2017;157:648–56, <http://dx.doi.org/10.1177/0194599817725696>.
 46. Baer SC, Schultz D, Synnestvedt M, Elder DE. Desmoplasia and neurotropism Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer.* 1995;76:2242–7, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19951201\)76:11<2242::AID-CNCR2820761110>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2242::AID-CNCR2820761110>3.0.CO;2-I).
 47. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:757–66, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa030681>.
 48. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242:302–11.
 49. Thelmo MC, Sagebiel RW, Treseler PA, Morita ET, Nguyen LH, Kashani-Sabet M, et al. Evaluation of sentinel lymph node status in spindle cell melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:451–5, <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.110881>.
 50. Gyorki DE, Busam K, Panageas K, Brady MS, Coit DG. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Cutaneous Desmoplastic Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:403–7, <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2003.04.003>.
 51. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Wang TS, Schwartz JL, Cimmino VM, et al. Desmoplastic and Neurotropic Melanoma: Analysis of 33 Patients with Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Cancer.* 2004;100:598–604, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11947>.

52. Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG, Ballo MT, Johnson MM, Mansfield PF, et al. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2006;106:900–6, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21635>.
53. Cummins DL, Esche C, Barrett TL, Balch CM, Mofid M. Lymph node biopsy results for desmoplastic malignant melanoma. *Cutis*. 2007;79:390–4.
54. George E, McClain SE, Slingsluff CL, Polissar NL, Patterson JW. Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. *J Cutan Pathol*. 2009;36:425–32, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01058.x>.
55. Mohebati A, Ganly I, Busam KJ, Coit D, Kraus DH, Shah JP, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of head and neck desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4307–13, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2468-2>.
56. Broer PN, Walker ME, Goldberg C, Buonocore S, Braddock DT, Lazova R, et al. Desmoplastic melanoma: a 12-year experience with sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:681–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.025>.
57. Egger ME, Huber KM, Dunki-Jacobs EM, Quillo AR, Scoggins CR, Martin RCG 2nd, et al. Incidence of sentinel lymph node involvement in a modern, large series of desmoplastic melanoma. *J Am Coll Surg*. 2013;217:35–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.006>.
58. Han D, Zager JS, Yu D, Zhao X, Walls B, Marzban SS, et al. Desmoplastic melanoma: Is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2345–51, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-2883-z>.
59. Dunne JA, Wormald JCR, Steele J, Woods E, Odili J, Powell BWEM. Is sentinel lymph node biopsy warranted for desmoplastic melanoma? A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2017;70:274–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2016.11.003>.
60. Murali R, Zannino D, Synnott M, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. Clinical and pathological features of metastases of primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Histopathology*. 2011;58:886–95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03808.x>.
61. Tejera-Vaquero A, Martín-Cuevas P, Gallego E, Herrera-Acosta E, Traves V, Herrera-Ceballos E, et al. Predictors of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: A classification and regression tree analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.10.012>.
62. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>.
63. Moreno-Ramírez D, Boada A, Ferrándiz L, Samaniego E, Carretero G, Nagore E, et al. Disección ganglionar en el paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela: propuesta de decisión basada en la evidencia actual. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:390–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.008>.
64. Pace CS, Kapil JP, Wolfe LG, Kaplan BJ, Neifeld JP. *Desmoplastic Melanoma: Clinical Behavior and Management Implications*. *Eplasty*. 2016;16:e3.
65. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcaterra T, Juillard G. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck*. 2003;25:423–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10263>.
66. Arora A, Lowe L, Su L, Rees R, Bradford C, Cimmino VC, et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2005;104:1462–7, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21311>.
67. Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Bayley G, Smithers BM. Desmoplastic melanoma: The role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg*. 2008;78:273–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04436.x>.
68. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, Ross MI, Zagars GK. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120:1361–8, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28415>.
69. Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120:1369–78, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28412>.
70. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J, Parker D, Lawson DH, Delman KA, et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26:35–41, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000201>.
71. Neurotropic Melanoma of the Head and Neck - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. [Consultado 8 Dic 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975520>
72. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskova S, Kim DW, Johnson DB, Liniker E, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*. 2018;553:347–50, <http://dx.doi.org/10.1038/nature25187>.
73. Ochoa CE, Joseph RW. Desmoplastic melanoma: a brief review and the efficacy of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19:205–7, <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2019.1574573>.
74. Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. *ClinicalTrials.gov* n.d. [Consultado 8 Dic 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775851>