

# LESIONES MELANOCITICAS

## Situación Actual



**Facultad de Medicina**  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Dr. Alex Castro Méndez

Profesor Asociado Adjunto de Patología y Dermatopatología  
Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

# Introducción

- La **histopatología** (en conjunto con las **características clínicas**) sigue siendo el “**gold standard**” en el diagnóstico de lesiones melanocíticas
- Criterios diagnósticos y pronósticos derivan del examen histopatológico de la lesión primaria y fueron establecidos hace más de 40 años por Clark, McGovern y Breslow
- **Ningún criterio es enteramente específico** y deben ser aplicados en conjunto para diagnósticos diferenciales definidos

# Crterios diagnósticos

## Crterios de melanoma

- *Características clínicas y dermatoscópicas*
- Gran tamaño
- Asimetría
- Pobre delimitación
- Falta de maduración
- Nidos grandes en la unión
- Nidos confluentes en la unión
- Nódulos expansivos
- Patrón de crecimiento en láminas
- Patrón de crecimiento destructivo
- Necrosis o ulceración
- Atipia celular
- Pleomorfismo
- Figuras mitóticas en la dermis, mitosis profundas, mitosis en células pagetoides
- Extensión suprabasal pagetoide
- Signos cutáneos de daño solar

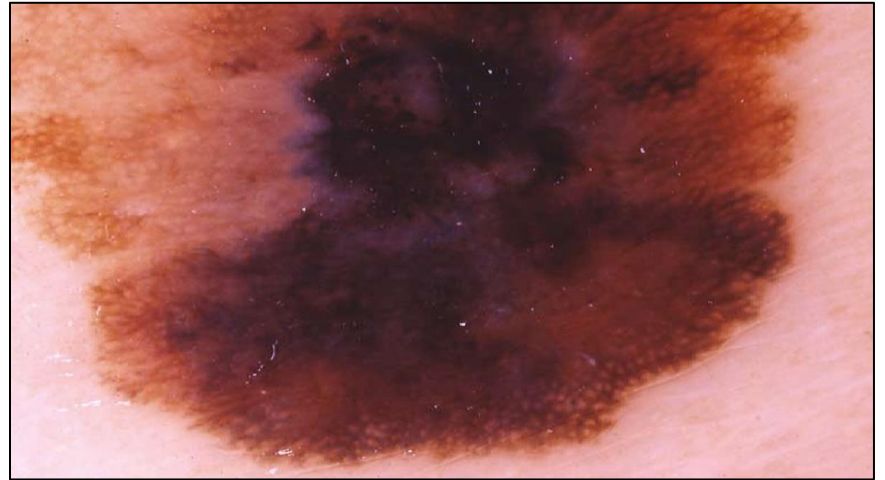
## Crterios de nevo

- *Características clínicas y dermatoscópicas*
- Tamaño pequeño y arquitectura organoide
- Simetría y delimitación
- Densidad celular uniforme
- Maduración
- Formación precoz de nidos
- Ausencia de atipia
- Ausencia de necrosis
- Ausencia de atipia celular
- Baja tasa mitótica

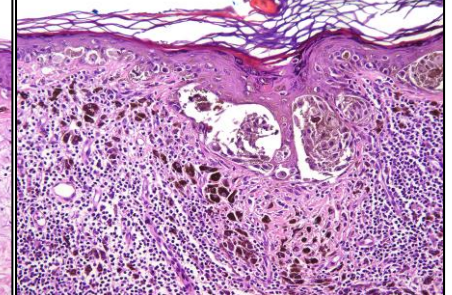
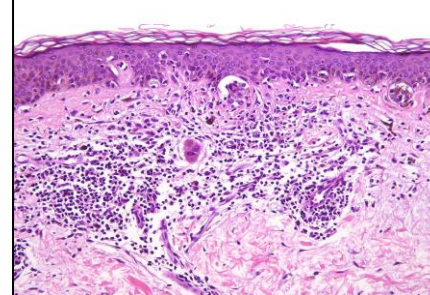
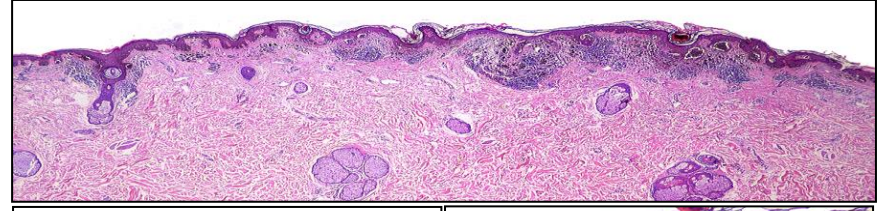
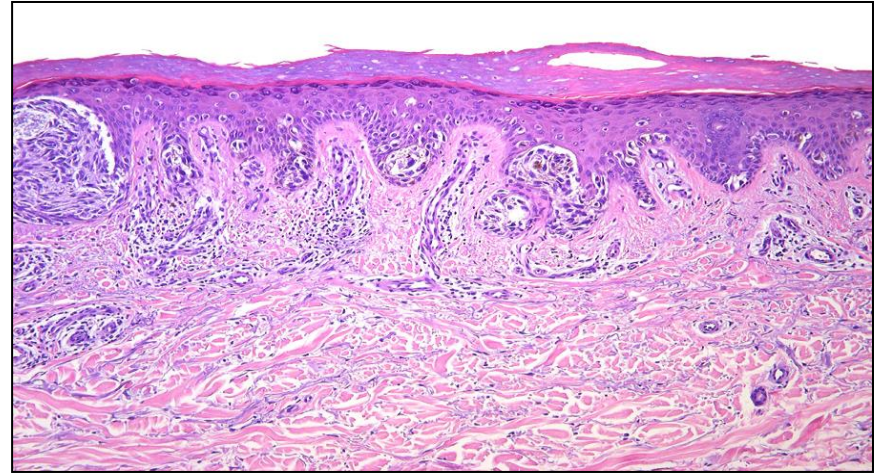
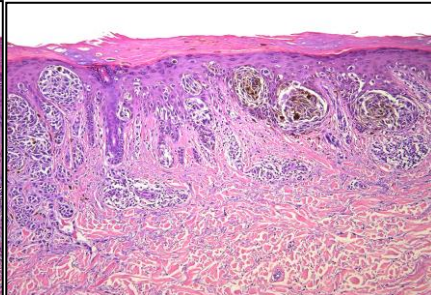
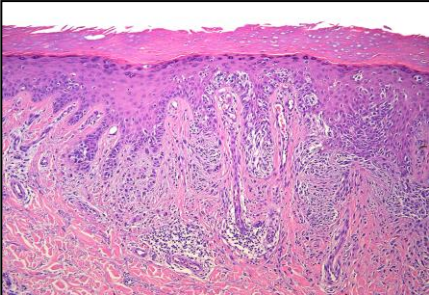
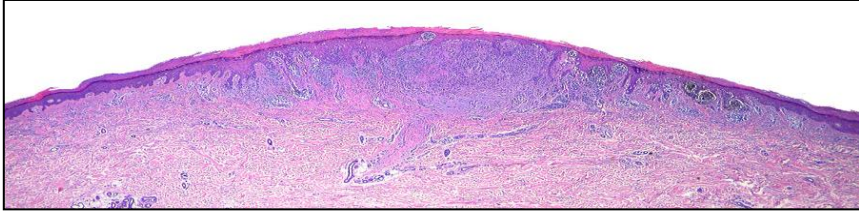
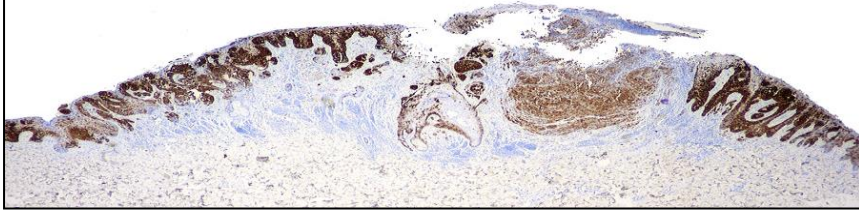
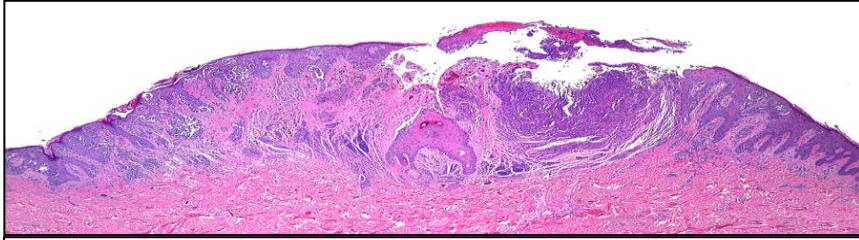
## Melanocitomas

- Características morfológicas equívocas o insuficientes para diagnosticar melanoma

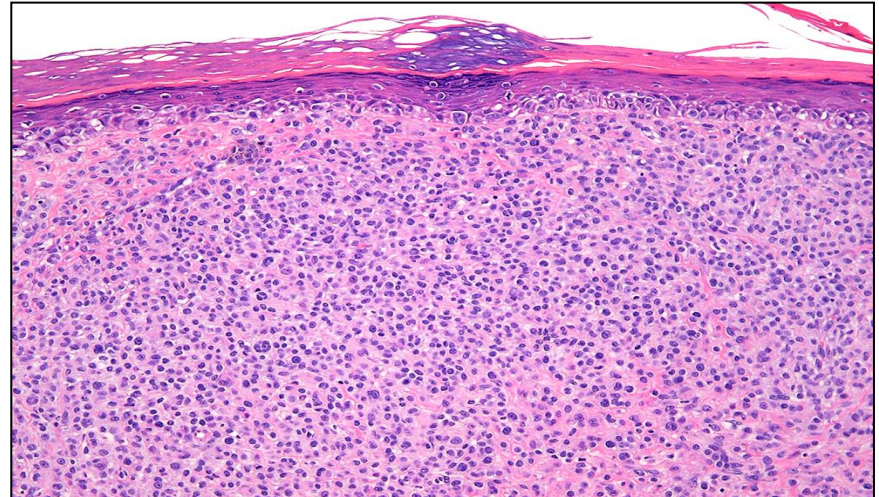
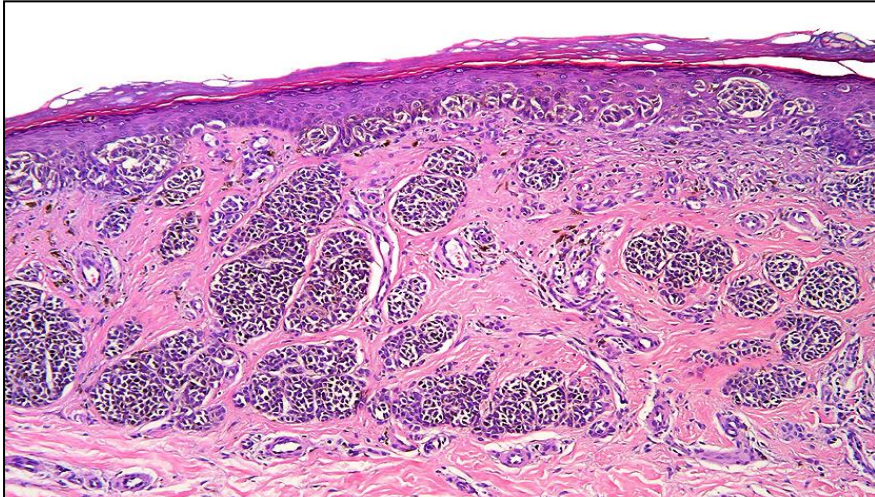
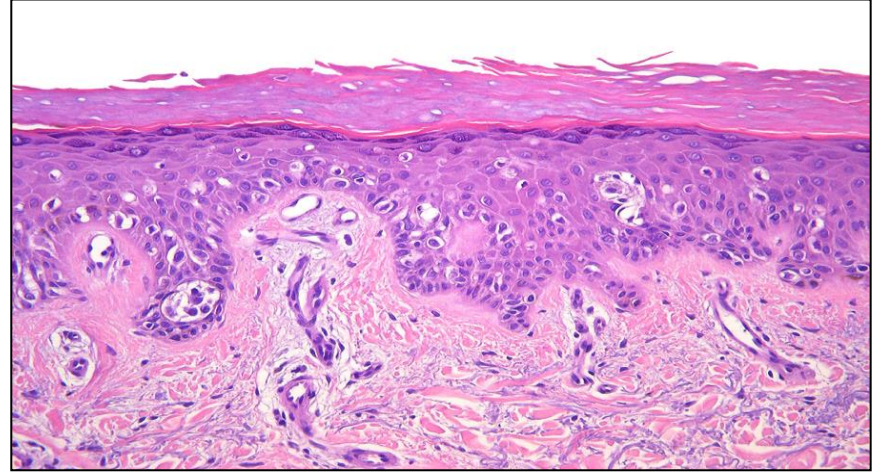
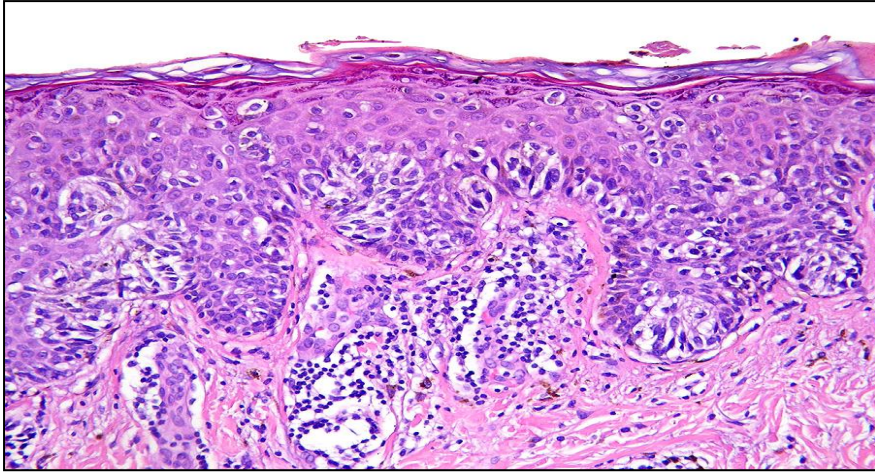
# Criteria diagnósticos



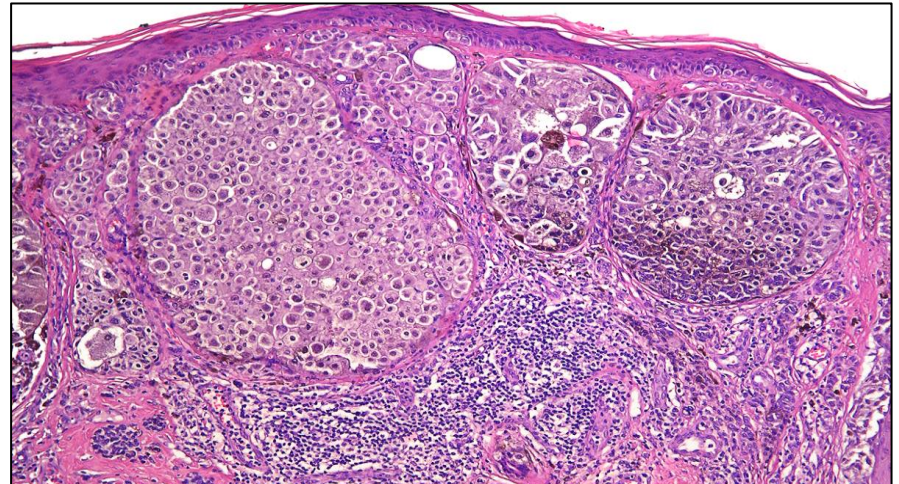
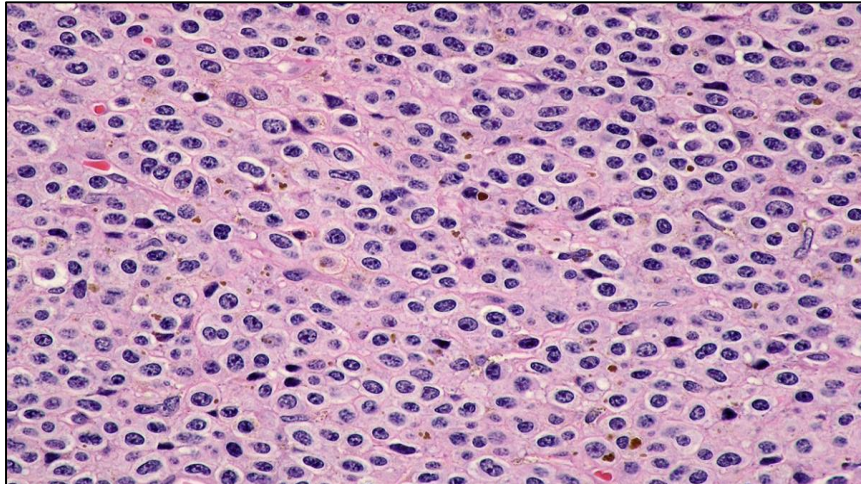
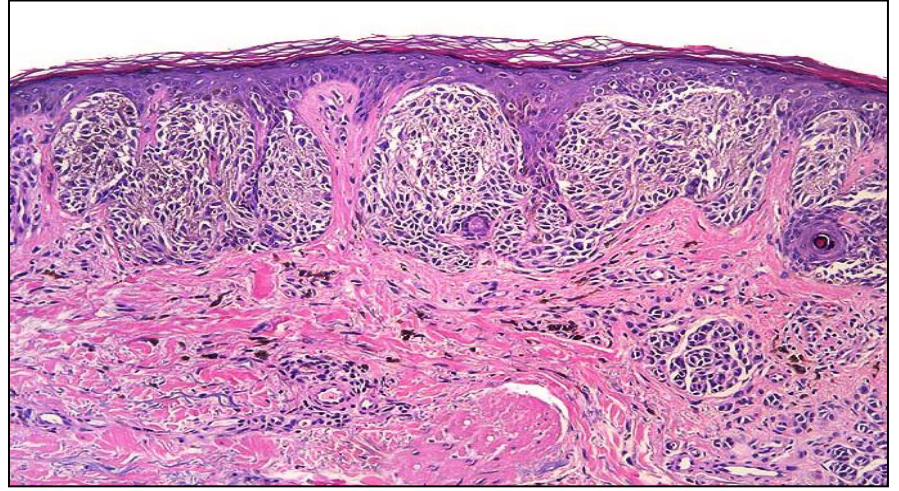
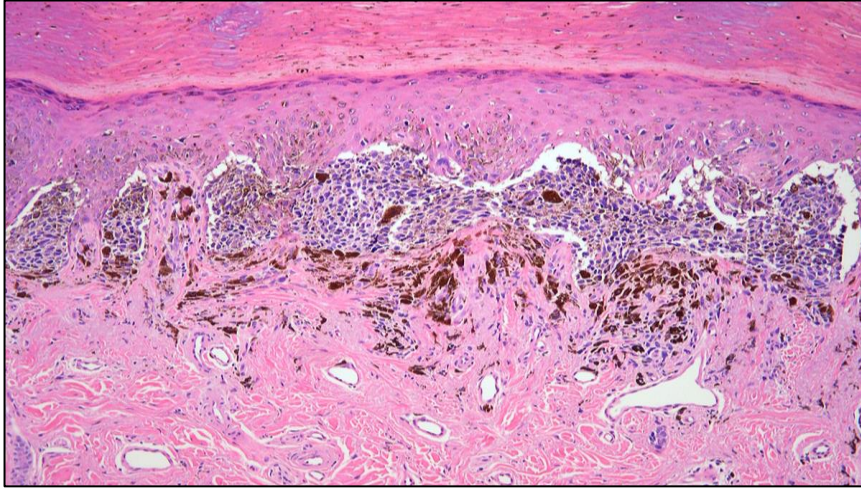
# Criteria diagnósticos



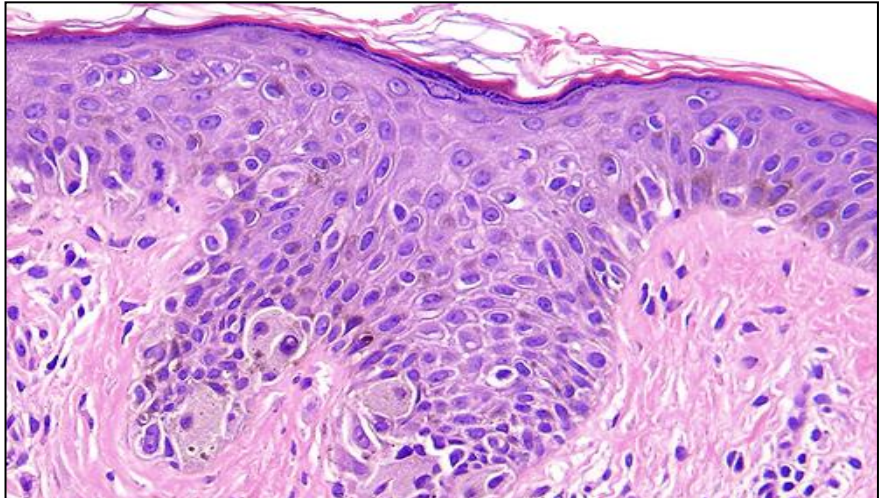
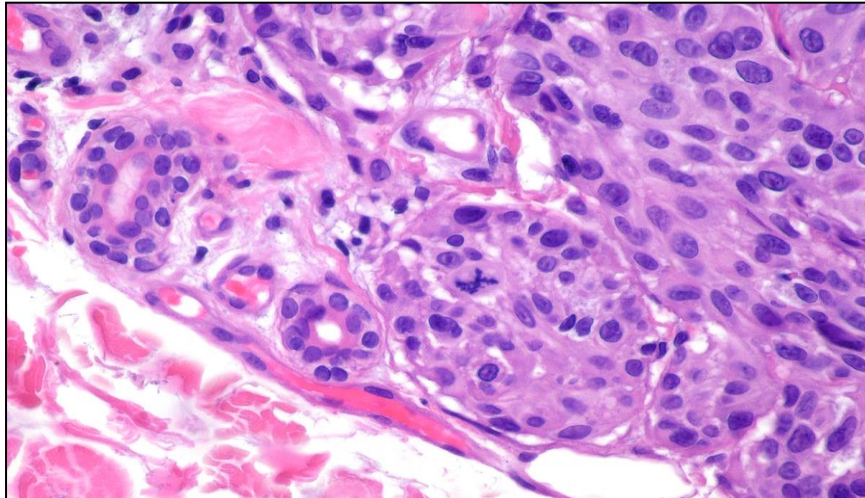
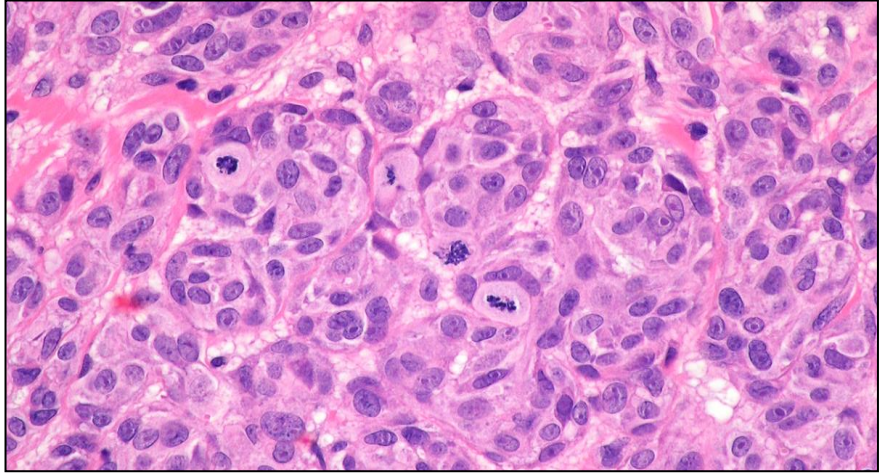
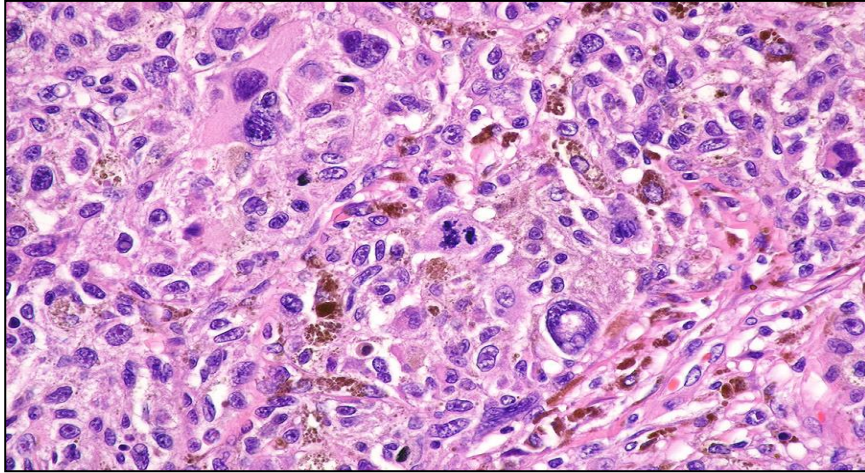
# Criteria diagnósticos



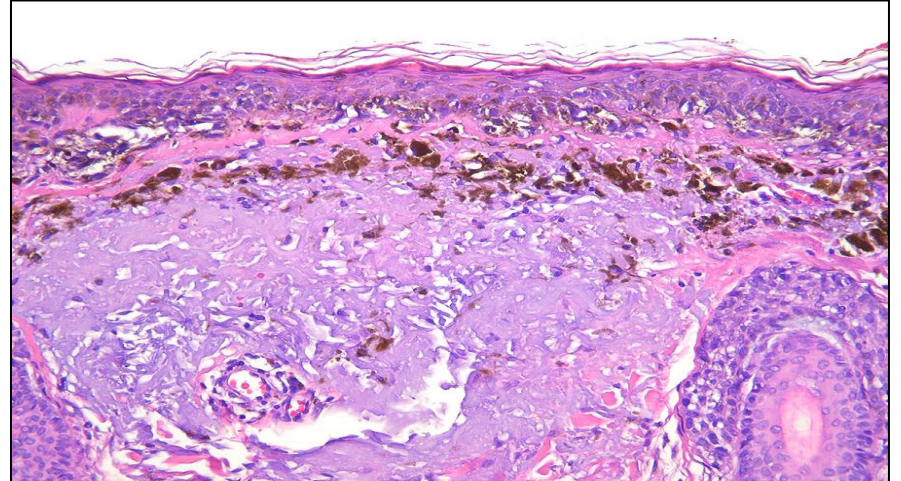
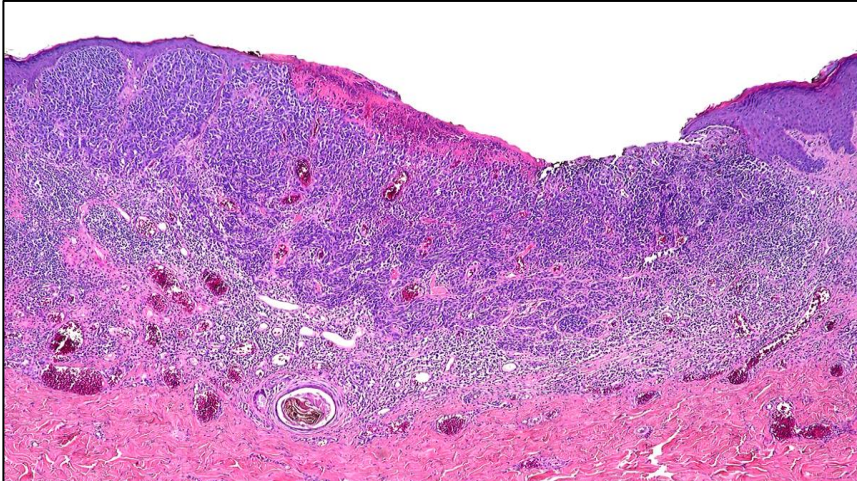
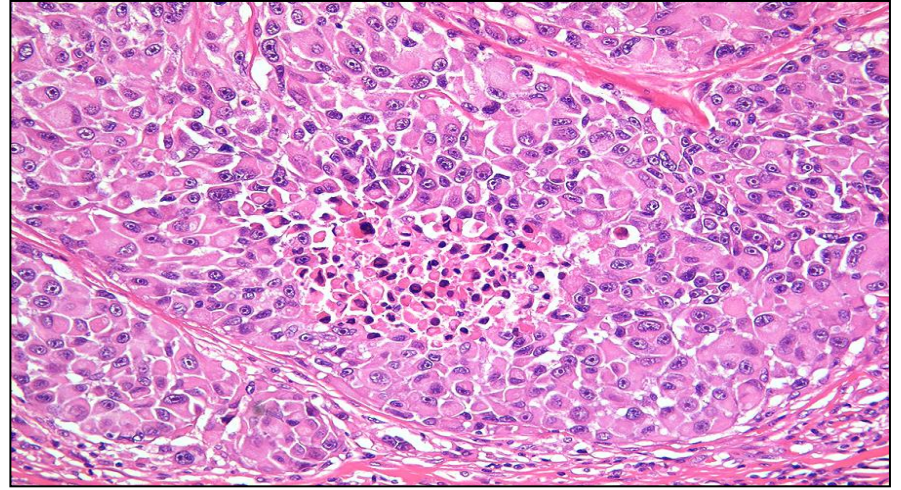
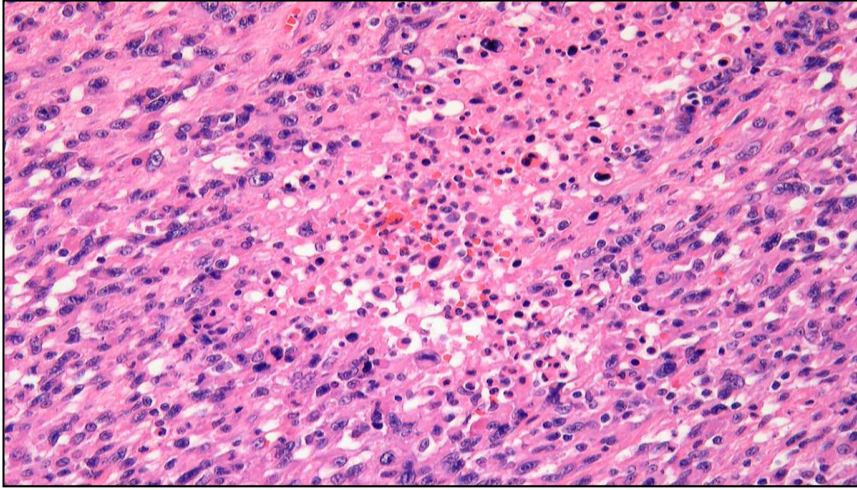
# Criteria diagnósticos



# Criteria diagnósticos



# Criteria diagnósticos



# Aspectos generales

- La mayoría de los melanomas cutáneos se desarrolla de melanocitos epidérmicos y evolucionan a través de 2 estadios de progresión:
  - **Fase de crecimiento radial**
  - **Fase de crecimiento vertical** (componente dérmico tumorogénico y/o mitogénico)
  - Aquellos en los que no se observa una fase radial se denominan **melanomas nodulares** (componente de unión < 3 crestas)
- En 2003 Whiteman et al postulan 2 vías divergentes en relación a la exposición solar, representadas por el **melanoma extensivo superficial** y el **melanoma lentigo maligno**

# Clasificación actual

- El hallazgo de alteraciones genéticas diferentes en estas vías y el reconocimiento de otras vías, sentó las bases de la clasificación actual, que incorpora características histopatológicas, clínicas, epidemiológicas y genéticas
- La 4ta edición de la clasificación de la WHO (2018), separa los tumores melanocíticos en **9 vías patogénicas** y reconoce la existencia de proliferaciones melanocíticas de grado intermedio (*Melanocitomas*)
- Se consideran enfermedades diferentes, con pronóstico diferente

# Clasificación actual

- Vías **I**, **II** y **III** se asocian a exposición UV y daño solar acumulativo
- Vías **IV**, **V**, **VI**, **VII** y **VIII** no se asocian consistentemente a exposición UV
- En las vías **II**, **III**, **V** y **VI**, melanomas se desarrollan a partir de melanocitos intraepiteliales sin nevo asociado
- En las vías **I**, **IV**, **VII** y **VIII**, existen lesiones precursoras benignas (**nevus**) y lesiones intermedias que no cumplen todos los criterios de malignidad (**melanocitomas**)
  - Melanocitomas se separan en 2 grados (alto y bajo) en base a las características citoarquitecturales (criterios dg de melanoma)
  - Nevo preexistente se identifica en 30-50% de los casos

# Clasificación de melanomas y lesiones precursoras en base a características epidemiológicas, clínicas, patológicas y genómicas

Pathway	Low UV Radiation Exposure/CSD				High UV Radiation Exposure/CSD	
	I				II	III
Endpoint of pathway	Low-CSD melanoma/SSM				High-CSD melanoma/LMM	Desmoplastic melanoma
Benign neoplasms (nevi)	Nevus				? IMP	? IMP
Intermediate/low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	<i>BAP1</i> -inactivated nevus	Deep penetrating nevus		? IAMP/dysplasia	? IAMP/dysplasia
Intermediate/high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia/ MIS	<i>BAP1</i> -inactivated melanocytoma/ MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma/ MELTUMP	PEM/MELTUMP	Lentigo maligna (MIS)	MIS
Malignant neoplasms	Low-CSD melanoma/SSM (VGP)	Melanoma in BIN (rare)	Melanoma in DPN (rare)	Melanoma in PEM (rare)	LMM (VGP)	Desmoplastic melanoma
Common mutations	<b><i>BRAF</i> p.V600E or <i>NRAS</i></b>  <i>TERT</i> , <i>CDKN2A</i> ; <i>TP53</i> ; <i>PTEN</i>	<b><i>BRAF</i> or <i>NRAS</i> + <i>BAP1</i></b>	<b><i>BRAF</i> ; <i>MAP2K1</i> ; or <i>NRAS</i> + <i>CTNNB1</i> or <i>APC</i><sup>a</sup></b>	<b><i>BRAF</i> + <i>PRKAR1A</i> or <i>PRKCA</i></b>	<b><i>NRAS</i> ; <i>BRAF</i> (non-p.V600E) ; <i>KIT</i> ; or <i>NF1</i></b>  <i>TERT</i> ; <i>CDKN2A</i> ; <i>TP53</i> ; <i>PTEN</i> ; <i>RAC1</i>	<b><i>NF1</i> ; <i>ERBB2</i> ; <i>MAP2K1</i> ; <i>MAP3K1</i> ; <i>BRAF</i> ; <i>EGFR</i> ; <i>MET</i></b>  <i>TERT</i> ; <i>NFKBIE</i> ; <i>NRAS</i> ; <i>PIK3CA</i> ; <i>PTPN11</i>

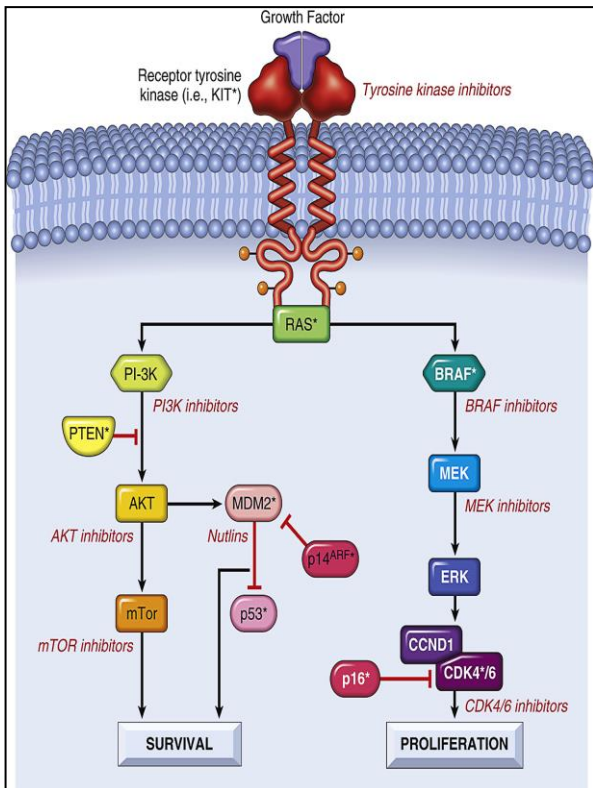
# Clasificación de melanomas y lesiones precursoras en base a características epidemiológicas, clínicas, patológicas y genómicas

Pathway	Low to No (or Variable/Incidental) UV Radiation Exposure/CSD				
	IV	V	VI	VII	VIII
Endpoint of pathway	Malignant Spitz tumor/ Spitz melanoma	Acral melanoma	Mucosal melanoma	Melanoma in CN	Melanoma in BN
Benign neoplasms (nevi)	Spitz nevus	? Acral nevus	? Melanosis	CN	BN
Intermediate/low-grade dysplasias/ melanocytomas	Atypical Spitz tumor (melanocytoma)	IAMPUS/dysplasia	Atypical melanosis/dysplasia/ IAMPUS	Nodule in CN (melanocytoma)	(Atypical) cellular BN (melanocytoma)
Intermediate/high-grade dysplasias	STUMP/MELTUMP	Acral MIS	Mucosal MIS	MIS in CN	Atypical CBN
Malignant neoplasms	Malignant Spitz tumor/ Spitz melanoma (tumorigenic)	Acral melanoma (VGP)	Mucosal lentiginous melanoma (VGP)	Melanoma in CN (tumorigenic)	Melanoma in blue nevus (tumorigenic)
Mutations	<b>HRAS ; ALK ; ROS1 ; RET ; NTRK1 ; NTRK3 ; BRAF ; or MET</b> CDKN2A	<b>KIT ; NRAS ; BRAF ; HRAS ; KRAS ; NTRK3 ; ALK ; or NF1</b> CDKN2A ; TERT ; CCND1 ; GAB2	<b>KIT ; NRAS ; KRAS ; or BRAF</b>  <b>NF1 ; CDKN2A ; SF3B1 ; CCND1 ; CDK4 ; MDM2</b>	<b>NRAS ; BRAF p.V600E</b> (small lesions); or <b>BRAF</b>	<b>GNAQ ; GNA11 ; or CYSLTR2</b>  <b>BAP1 ; EIF1AX ; SF3B1</b>

# Alteraciones genéticas

- Los diferentes subtipos de MM comparten alteraciones genéticas que **desregulan un conjunto de vías de señalización**, pero la forma en que se desregulan difiere
- Proliferación es **iniciada por mutaciones activantes** en genes que promueven el crecimiento, seguidas por pérdida de la función de genes supresores y activación adicional de otros genes promotores del crecimiento y supervivencia
- MM **nodulares** se desarrollarían a partir de melanocitos que han perdido la función de un **gen supresor previo** a la adquisición de alteraciones oncogénicas activantes

# Alteraciones genéticas en las vías comunes de señalización en diferentes subtipos de melanomas



Vía	Exposición UV alta	Subtipo Melanoma Exposición UV baja	Acral / Mucoso	Spitz
<b>Activación vía MAPK</b>	NF1 (pérdida) NRAS BRAF (no pV600E) KIT	BRAF (pV600E) NRAS	NRAS, KIT, NF1 (pérdida) SPRED1 (pérdida) CCND1 (amplific) Fusión kinasas ALK, ROS1, RET, NTRK1	HRAS Fusión kinasas ROS1, NTRK1, NTRK3, ALK, RET MET, BRAF
<b>Checkpoint G1 / S</b>	CDKN2A (pérdida)	CDKN2A (pérdida)	CDKN2A (pérdida) CDK4 (amplific)	CDKN2A (pérdida)
<b>Vía p53</b>	CDKN2A (pérdida) TP53	CDKN2A (pérdida) TP53	CDKN2A (pérdida) TP53	CDKN2A (pérdida)
<b>Modificadores cromatina</b>	SWI / SNF	SWI / SNF	SWI / SNF	
<b>Otras alteraciones</b>	Mutaciones promotor TERT	Mutaciones promotor TERT	Amplificación TERT	Mutaciones promotor TERT

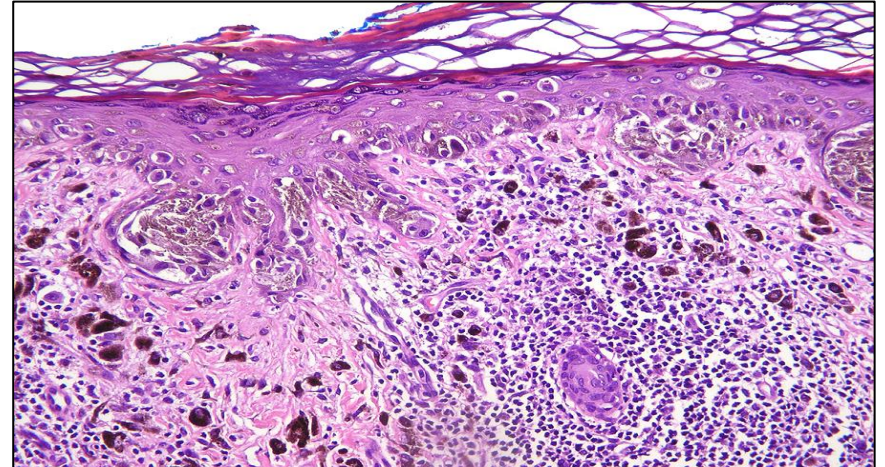
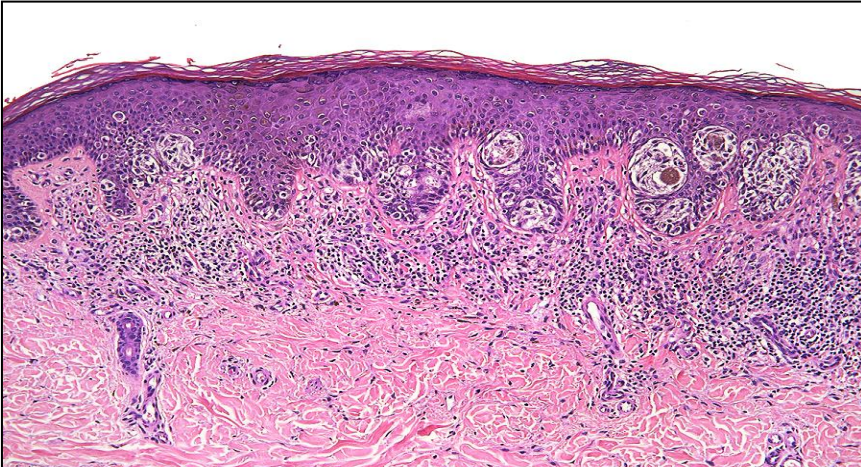
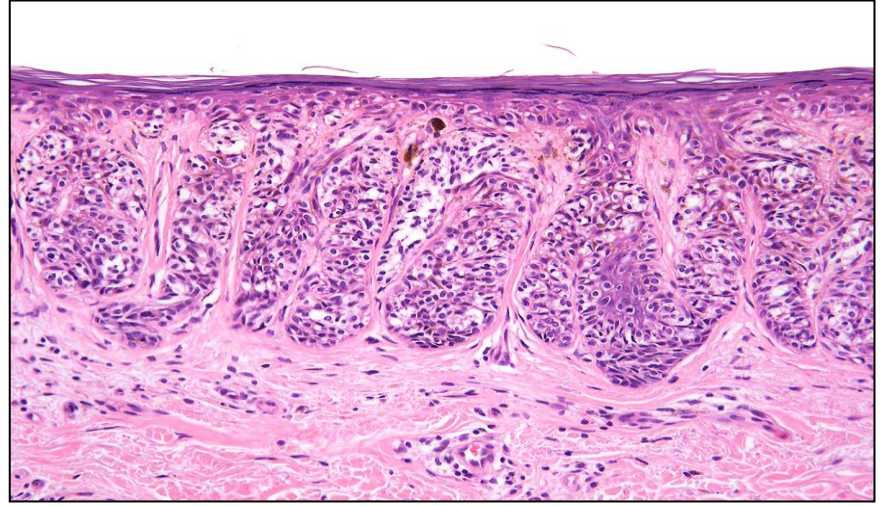
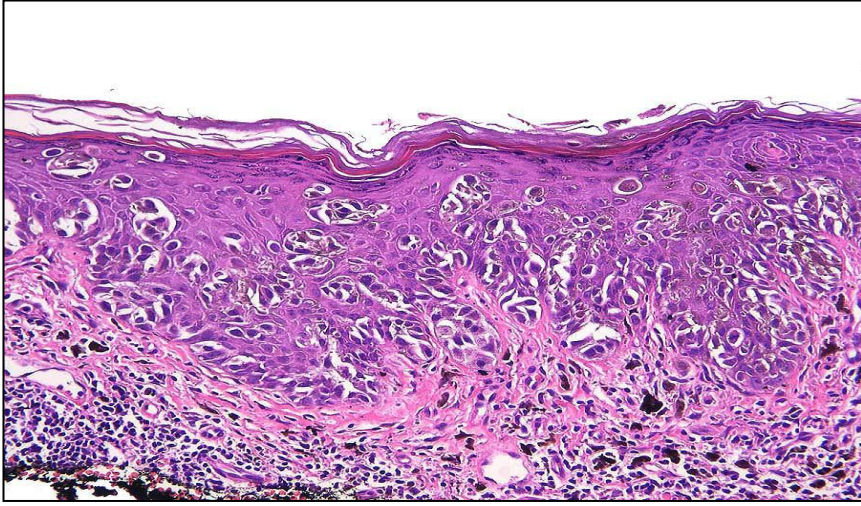
# Alteraciones genéticas

- Los MM desarrollados en piel con **daño solar acumulativo** exhiben numerosas **mutaciones puntuales**, principalmente transiciones C>T en las secuencias de dímeros de pirimidina, que representan la firma UV
- Los MM desarrollados en piel con daño solar acumulativo alto se encuentran entre los cánceres con **mayor carga mutacional**
- Los MM desarrollados en piel glabra, aparato ungueal y membranas mucosas poseen una carga mutacional baja, sin firma UV, pero presentan **cambios en el número de copias** (amplificaciones y deleciones)

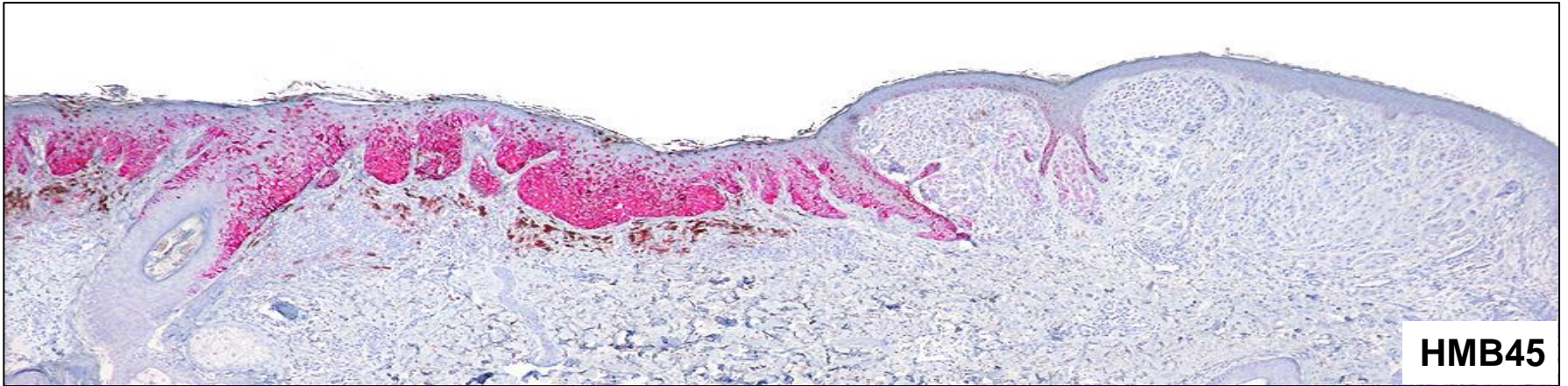
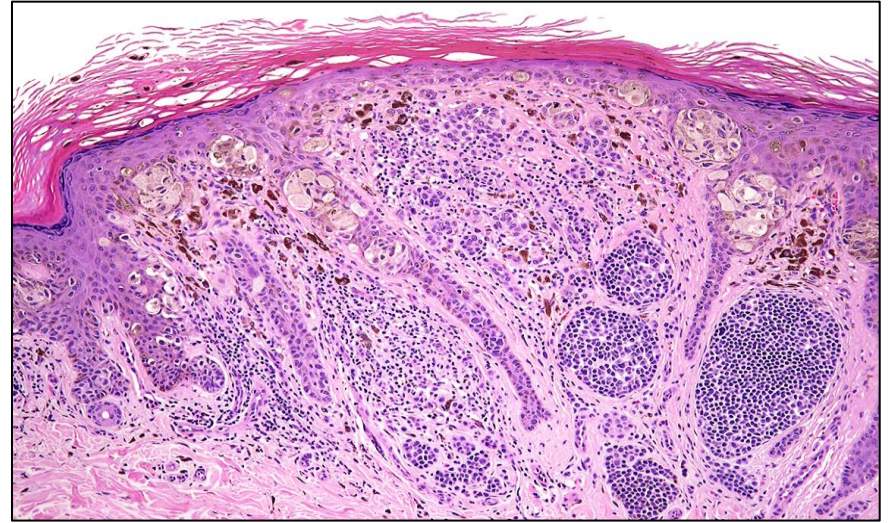
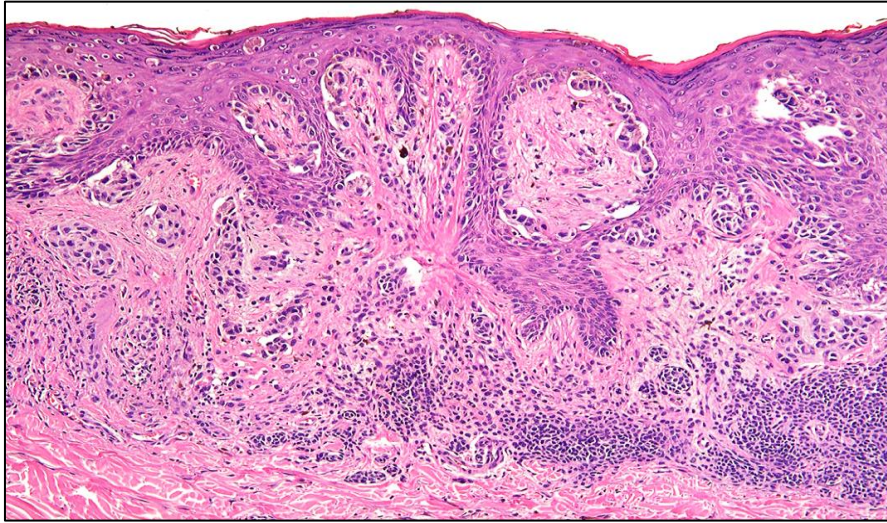
# MM asociados a daño solar acumulativo bajo

- **Vía I: Melanoma de tipo extensivo superficial/melanoma de daño solar acumulativo bajo**
  - Células grandes
  - Formación de nidos
  - Extensión pagetoide
  - Pigmentación prominente
  - Elastosis solar leve a moderada (fibras elastóticas aisladas o en fascículos)
  - Nevo asociado (congénito superficial, común adquirido, displásico)
- Nevo común y nevo displásico representan lesiones precursoras, factores de riesgo y potenciales simuladores
- Lesiones intermedias (melanocitomas) incluyen al nevo con inactivación de BAP1, nevo penetrante profundo y melanocitoma epiteliodeo pigmentado

# Vía I: Melanoma extensivo superficial

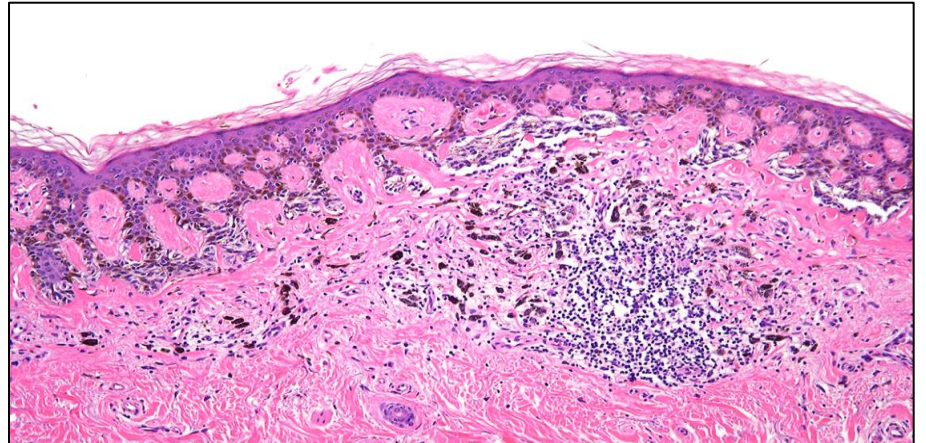
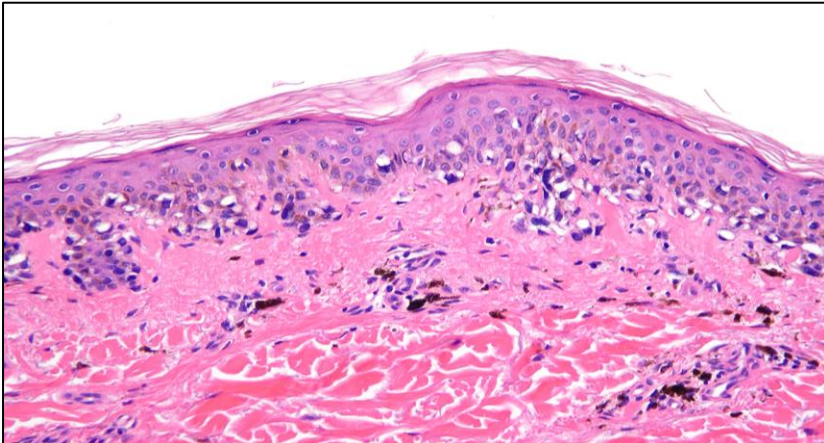
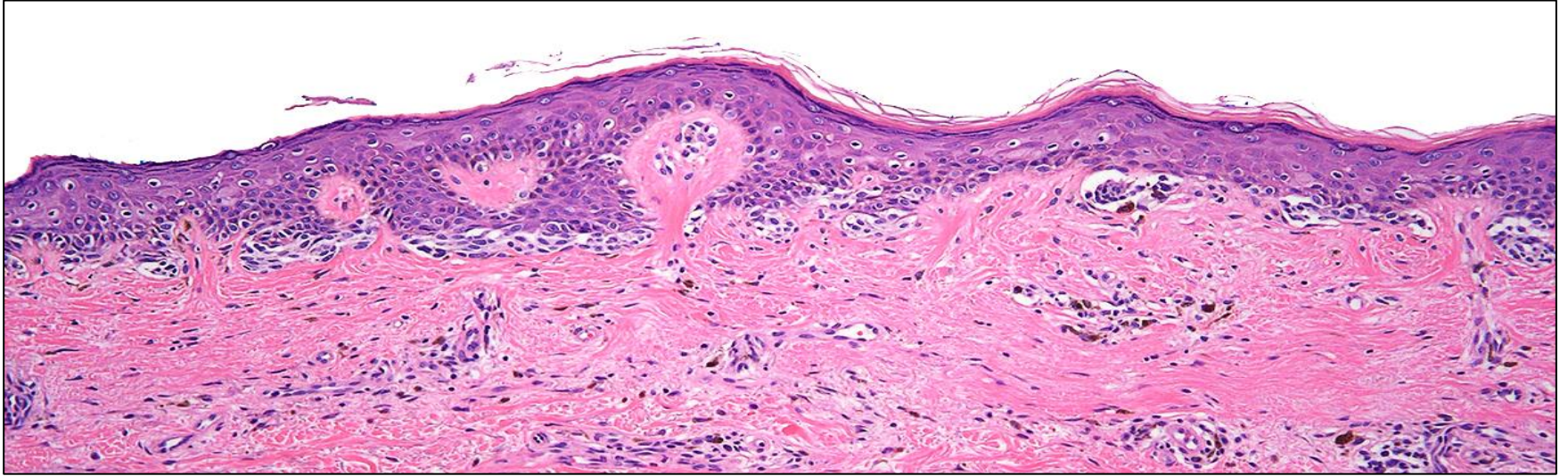


# Vía I: MM daño solar acumulativo bajo

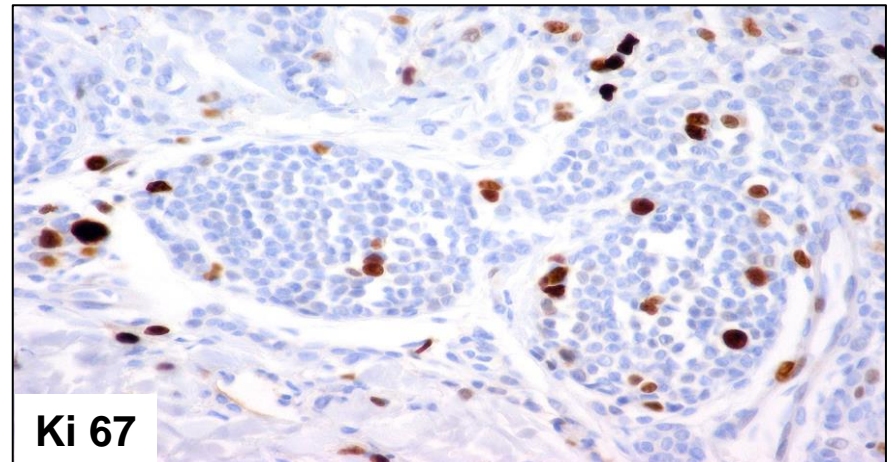
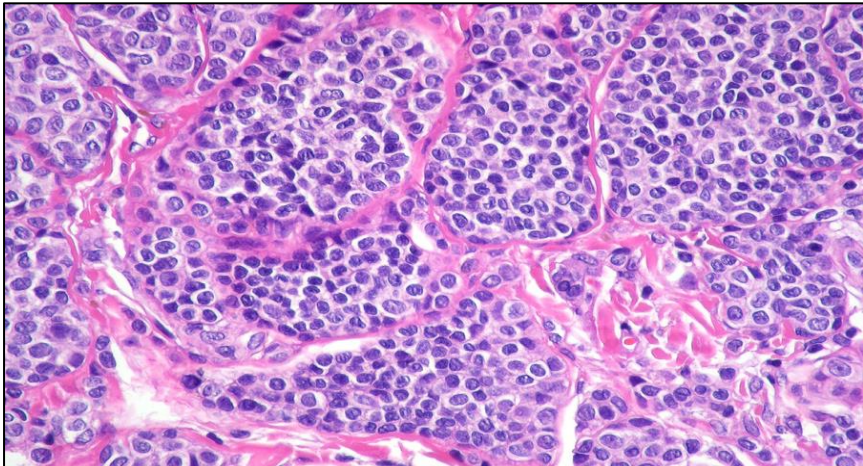
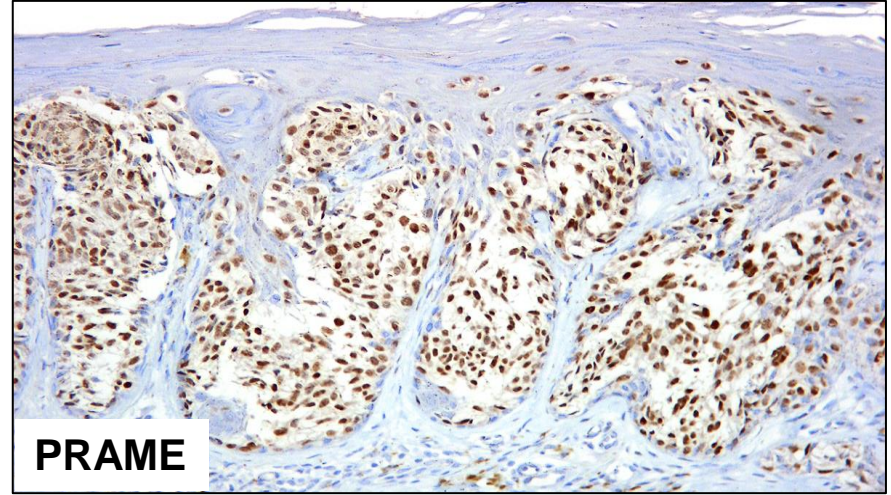
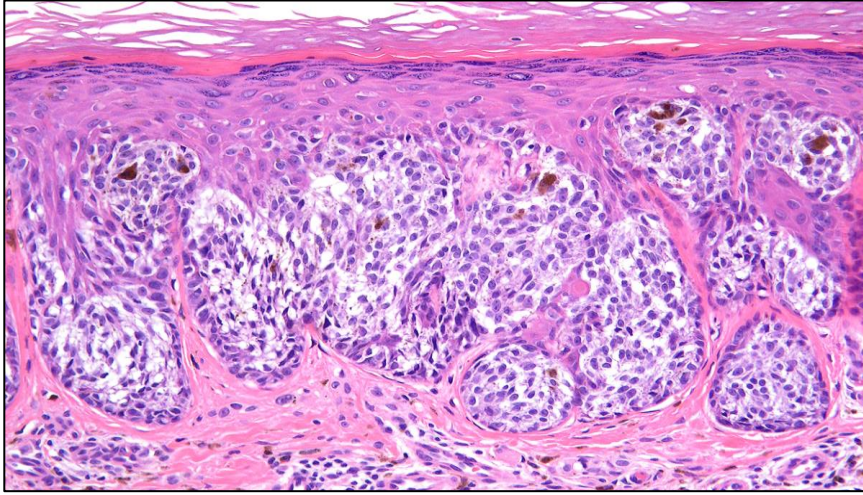


HMB45

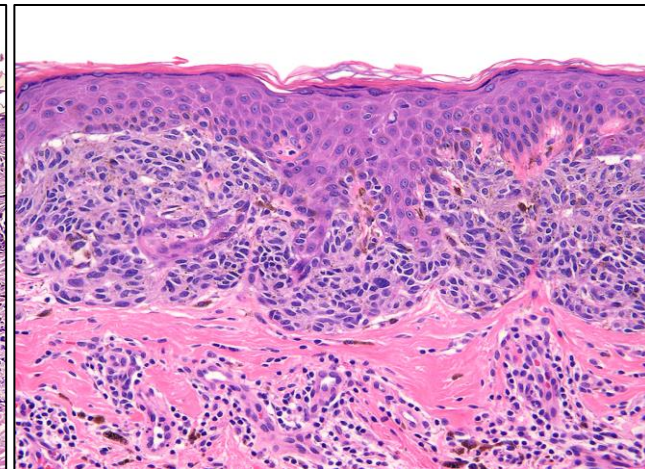
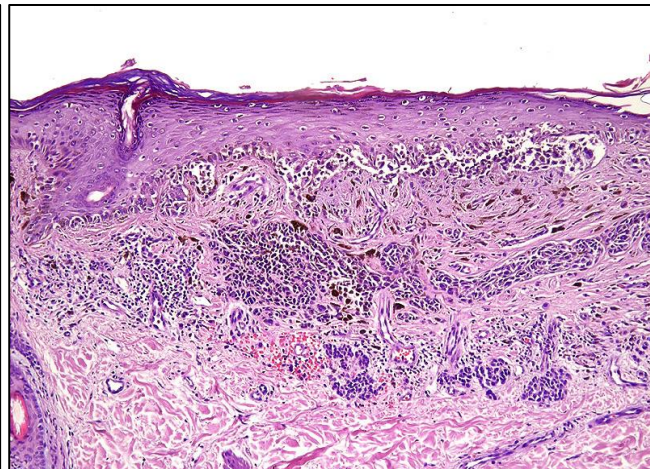
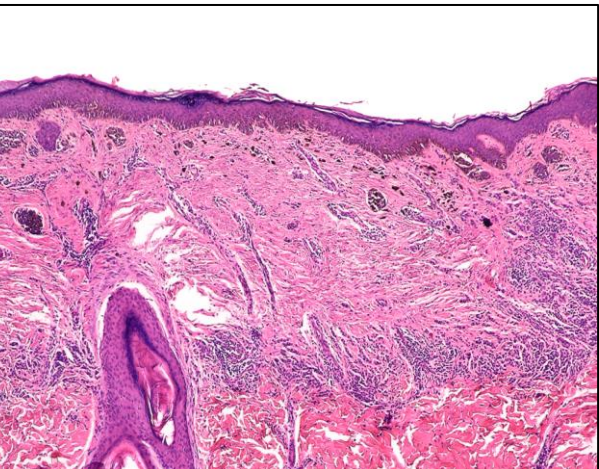
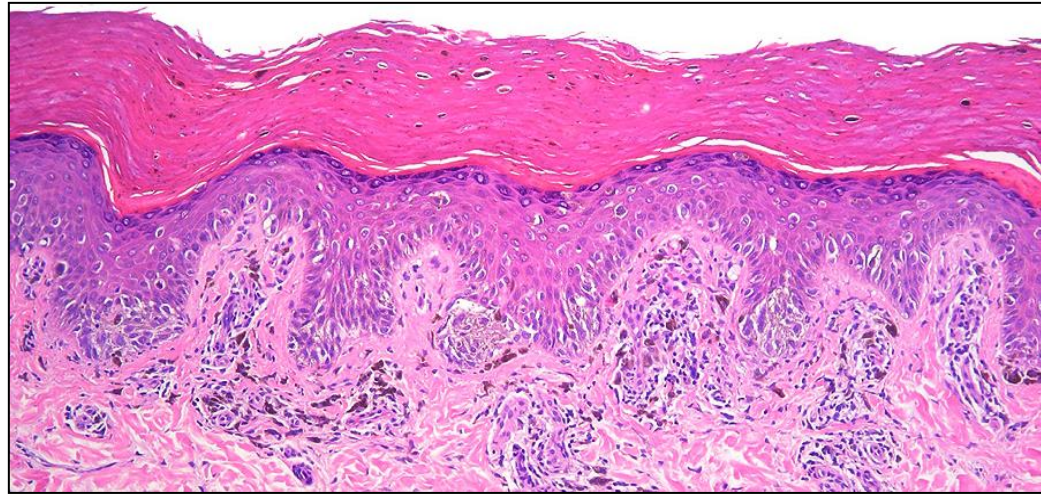
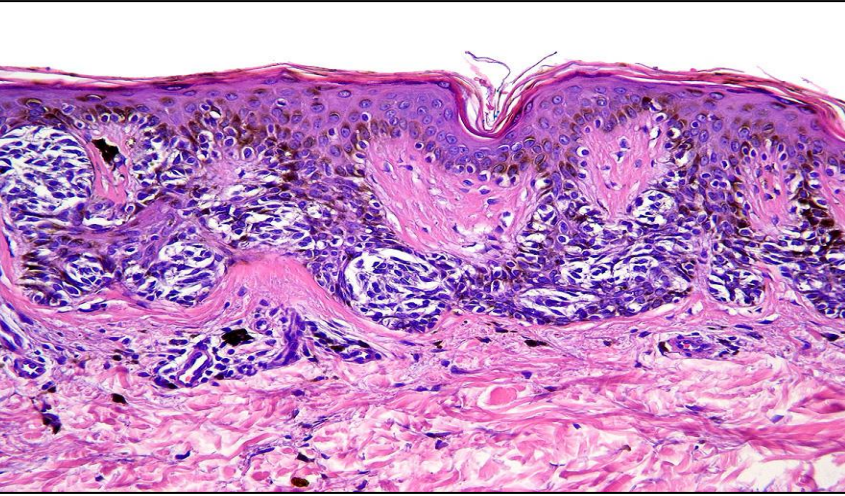
# Vía I: MM daño solar acumulativo bajo



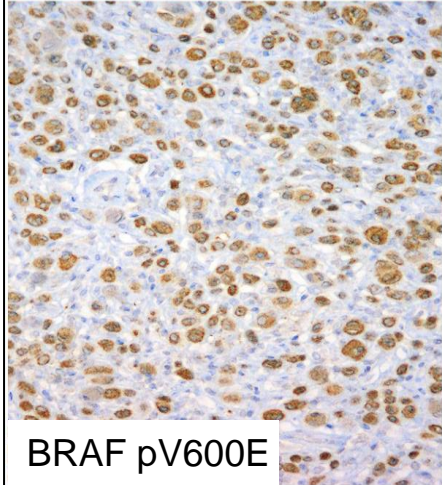
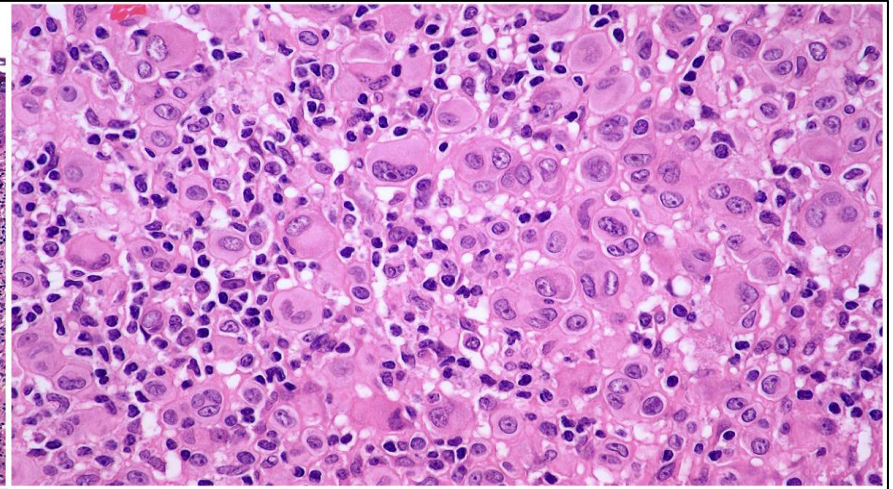
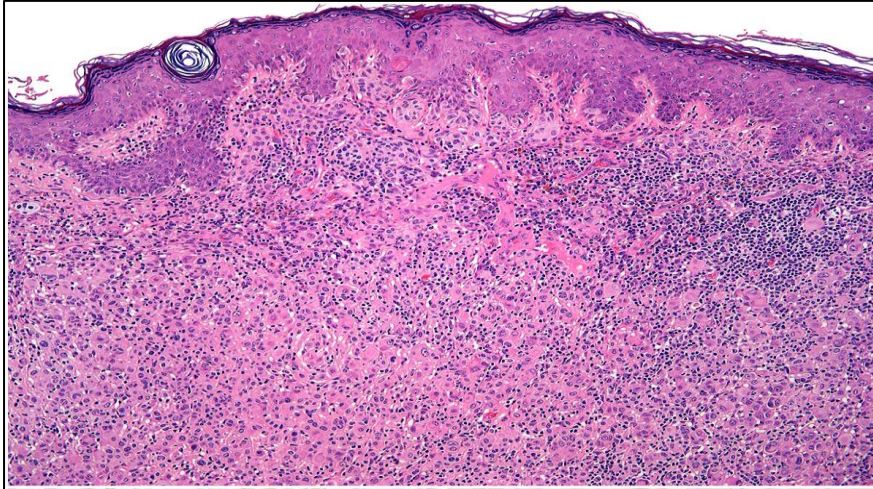
# Vía I: Melanoma nevoide



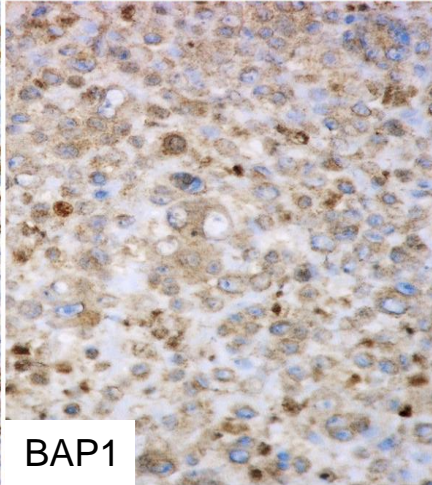
# Vía I: Simuladores de melanoma



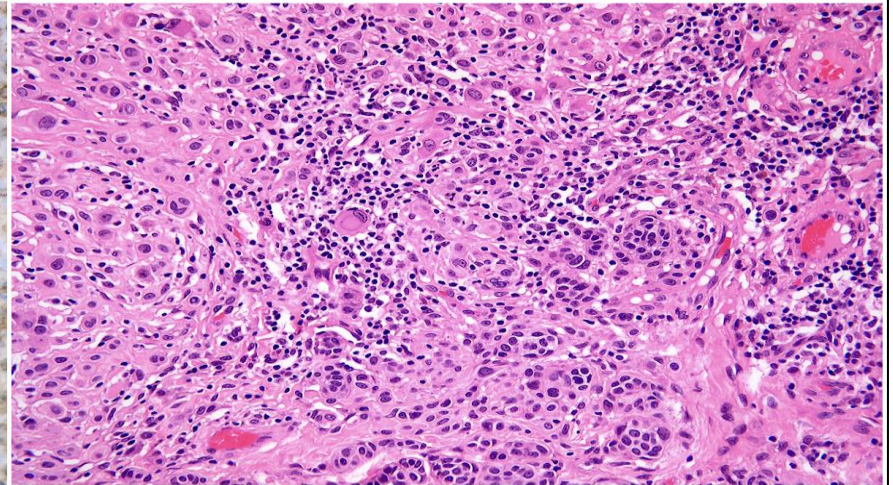
# Vía I: Melanocitomas inactivación BAP1



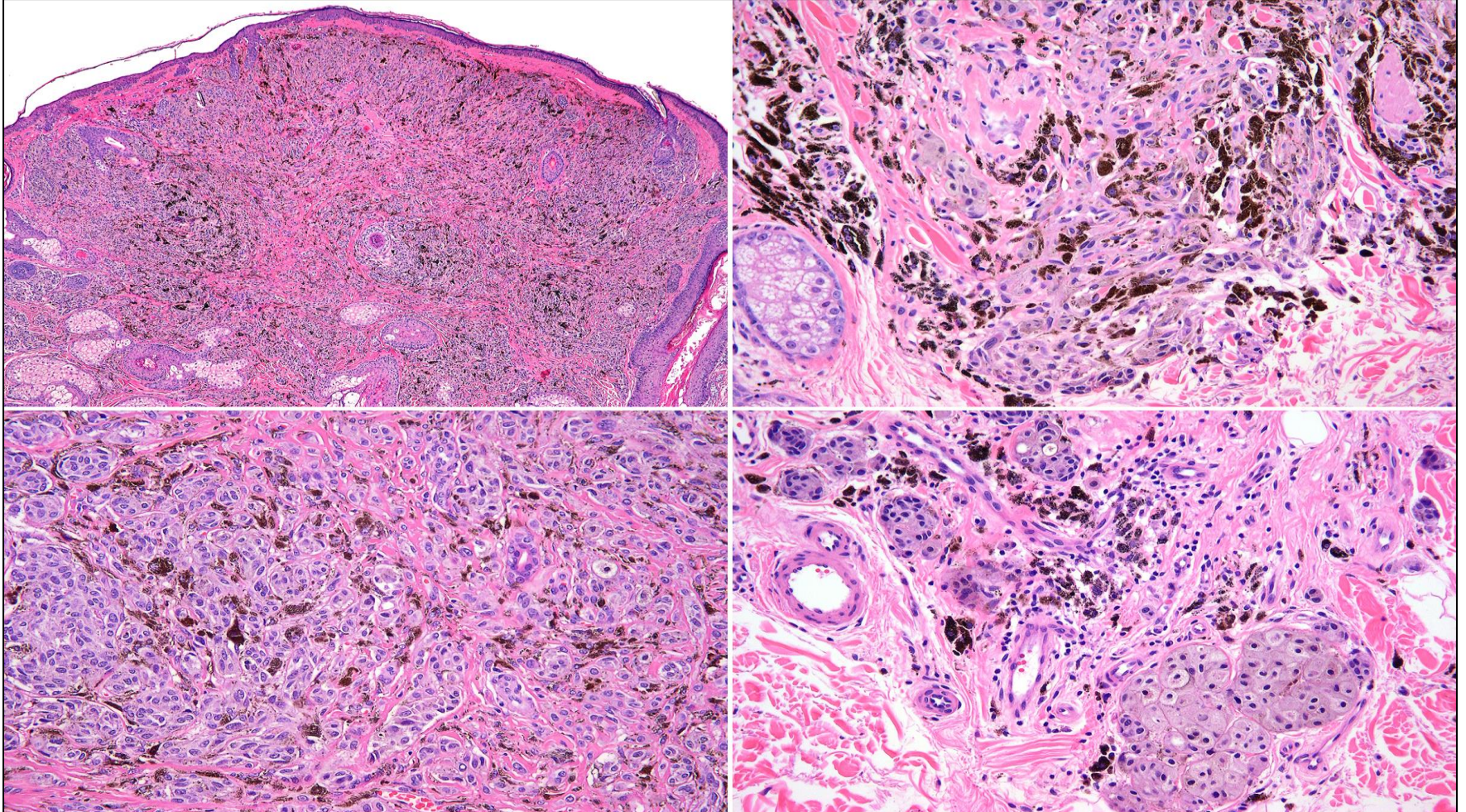
BRAF pV600E



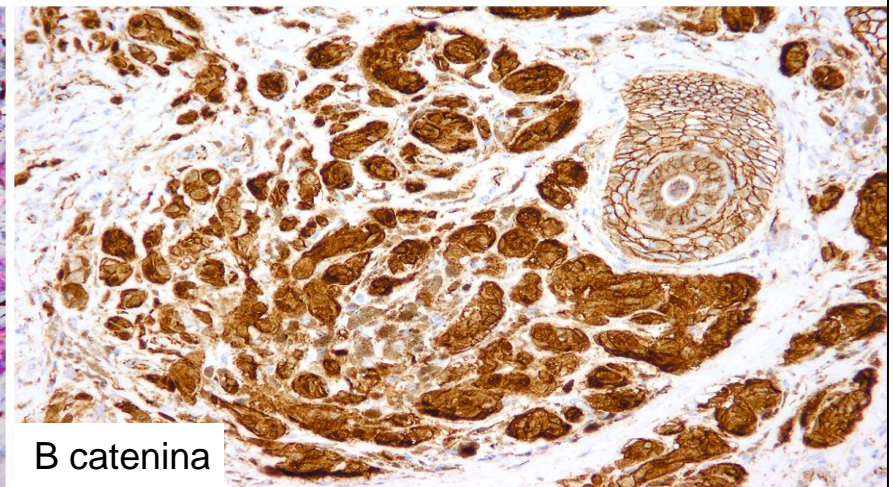
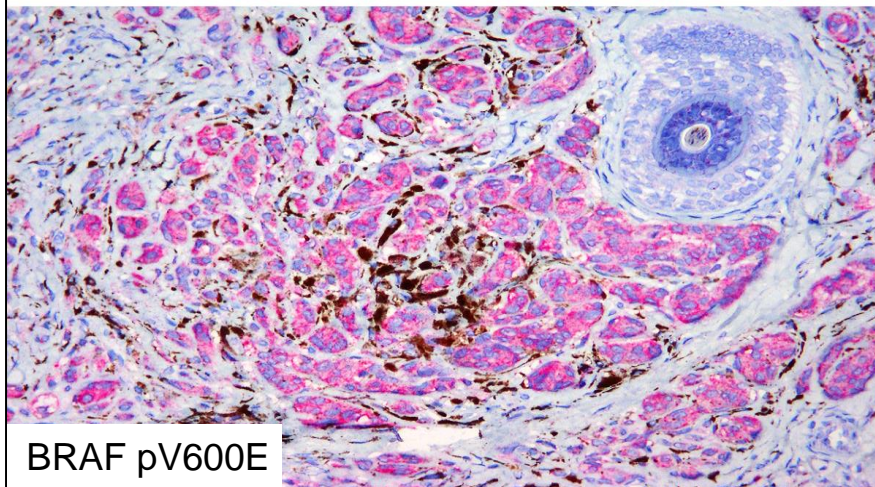
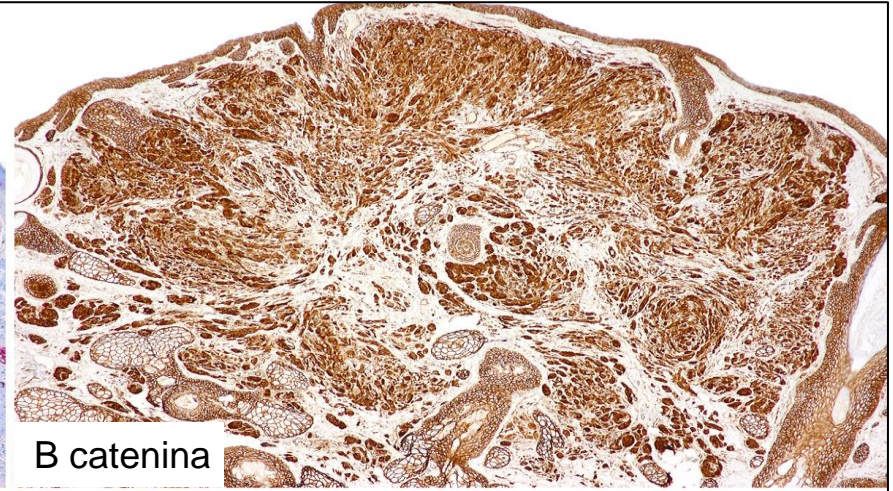
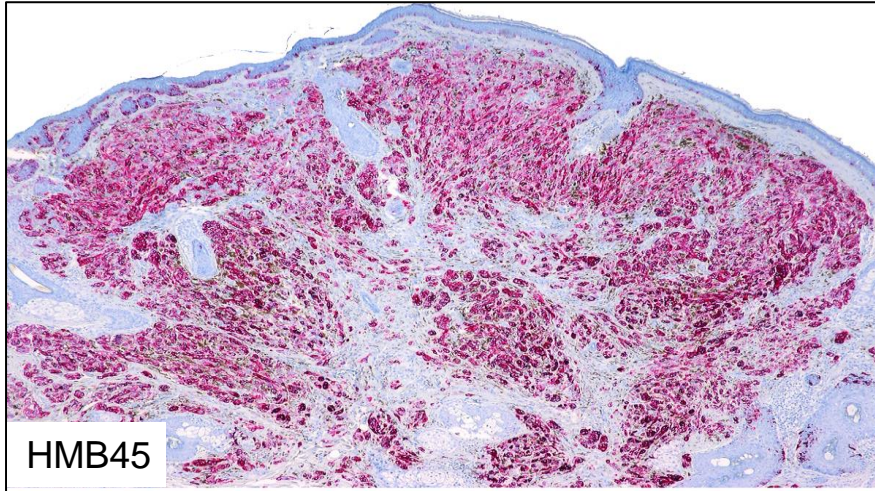
BAP1



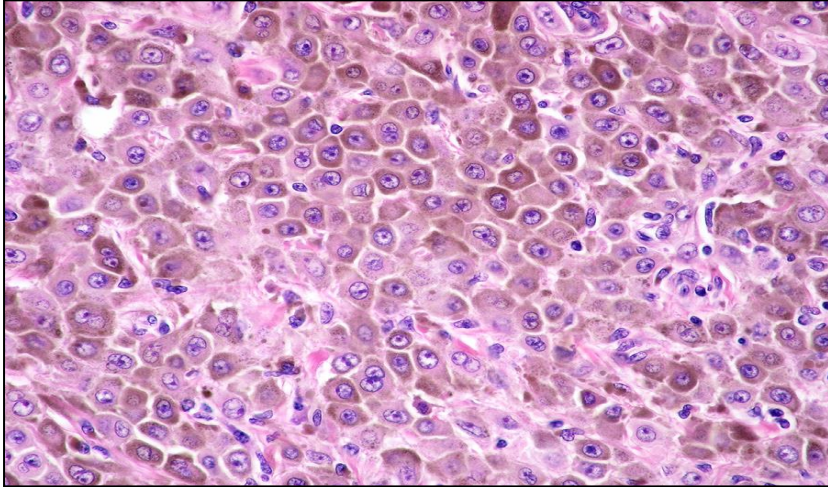
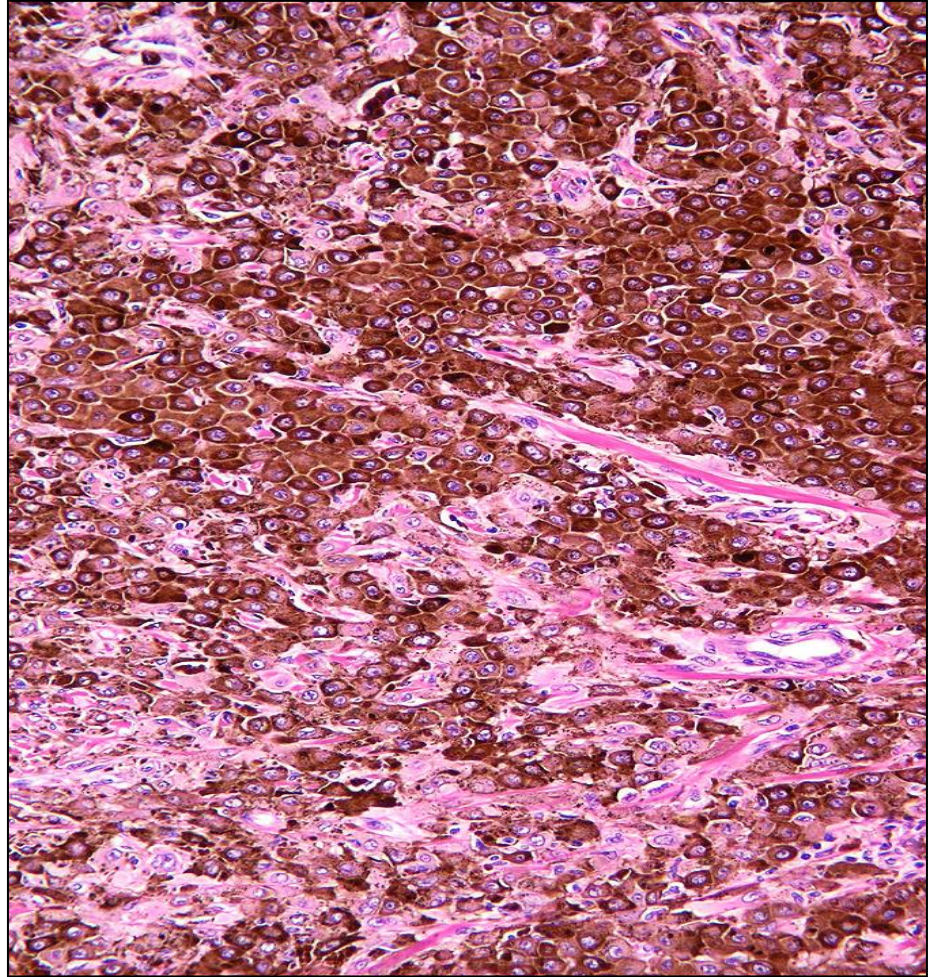
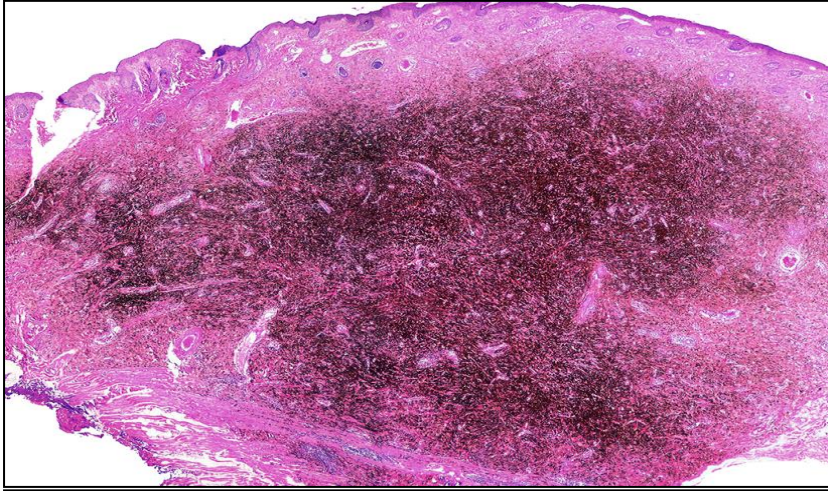
# Vía I: Melanocitomas DPN



# Vía I: Melanocitomas DPN



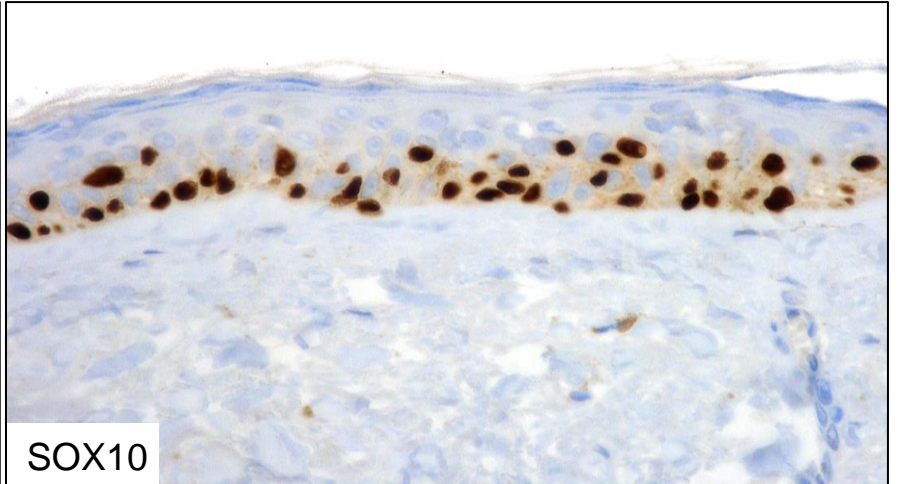
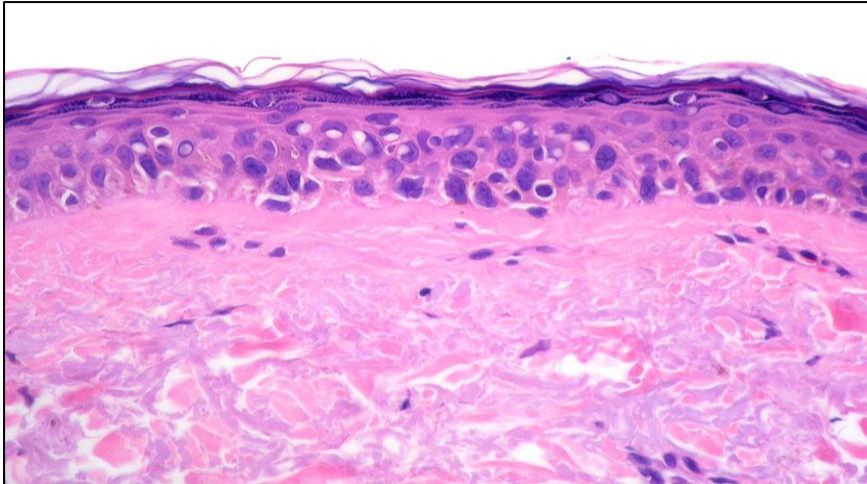
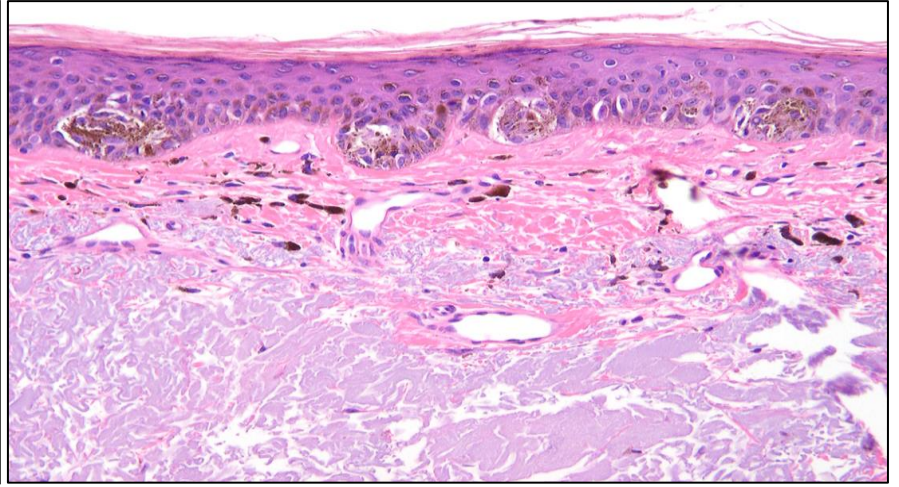
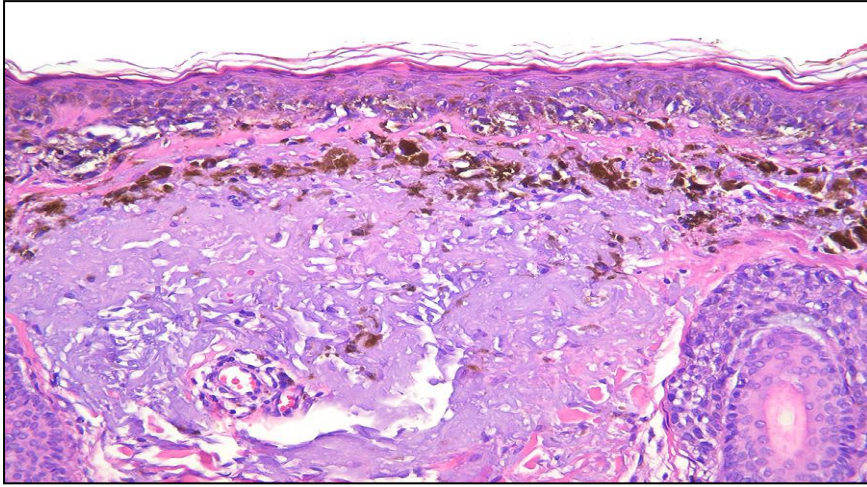
# Vía I: Melanocitomas PEM



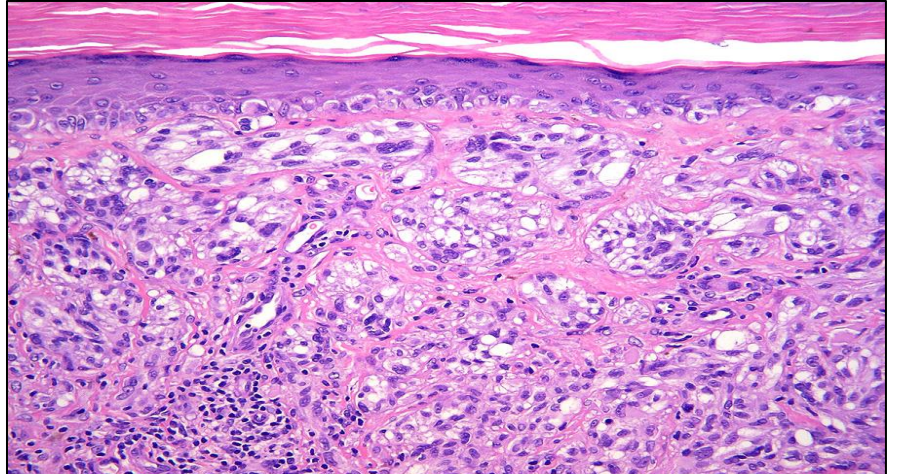
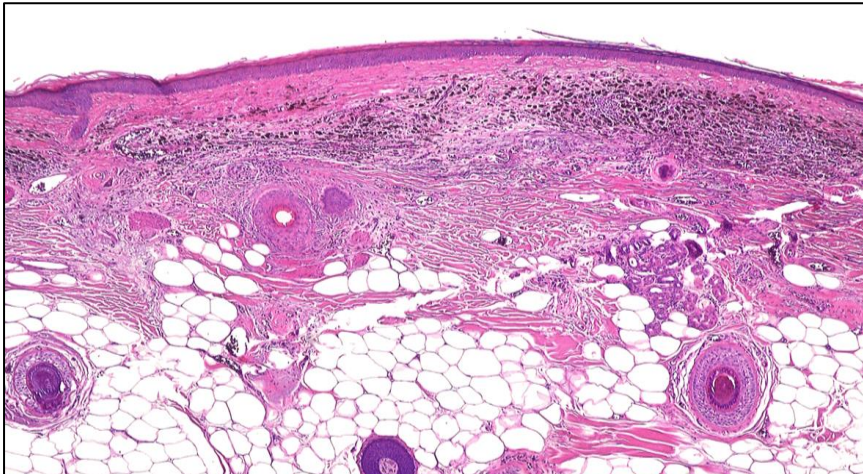
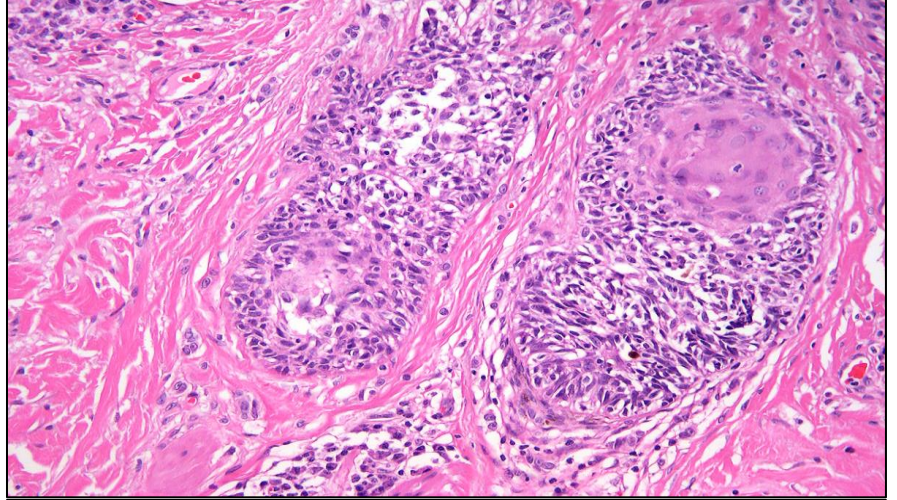
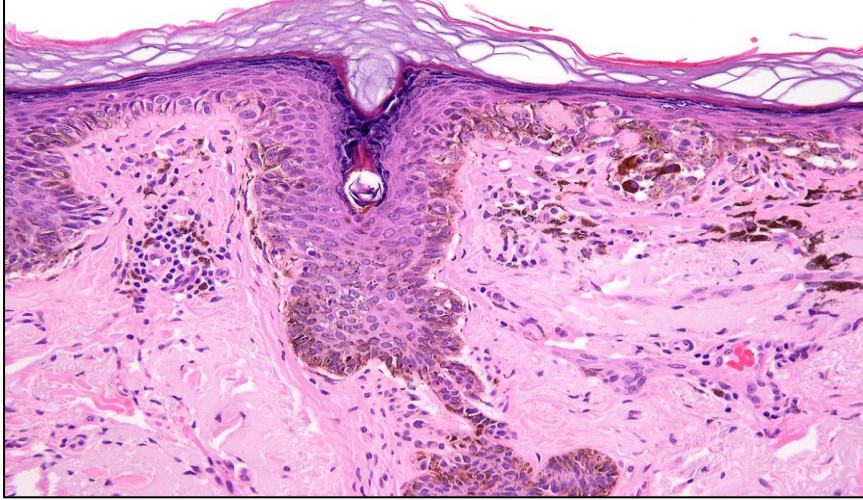
# MM asociados a daño solar acumulativo alto

- **Vía II: Melanoma de tipo lentigo maligno/melanoma de daño solar acumulativo alto**
  - Células pequeñas con escaso citoplasma
  - Proliferación lentiginosa con menor formación de nidos
  - Menor cantidad de pigmento; puede ser amelanótico
  - Epidermis atrófica con pérdida de las crestas, a veces elongación y fusión focal
  - Elastosis solar grado III (masas homogéneas de material elastótico)
  - Frecuente áreas sin proliferación y zonas de regresión
  - No se asocia a nevo preexistente
  - Alta carga mutacional
- Lentigos, nevo común, nevo displásico pueden entrar en el dg diferencial; melanoma lentiginoso sin elastosis acentuada no debe reportarse como LMM
- Lentigo solar con hiperplasia melanocítica actínica es potencial simulador y se ha postulado que podría ser lesión precursora

# Vía II: Melanoma lentigo maligno



## Vía II: Melanoma lentigo maligno

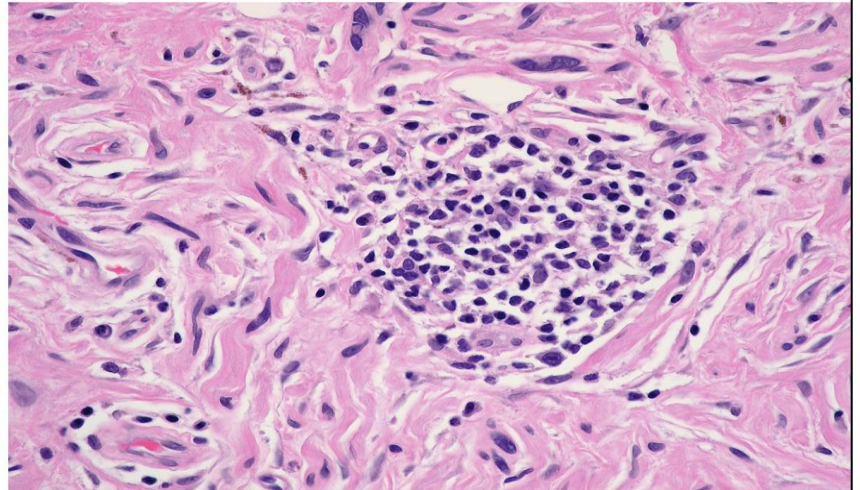
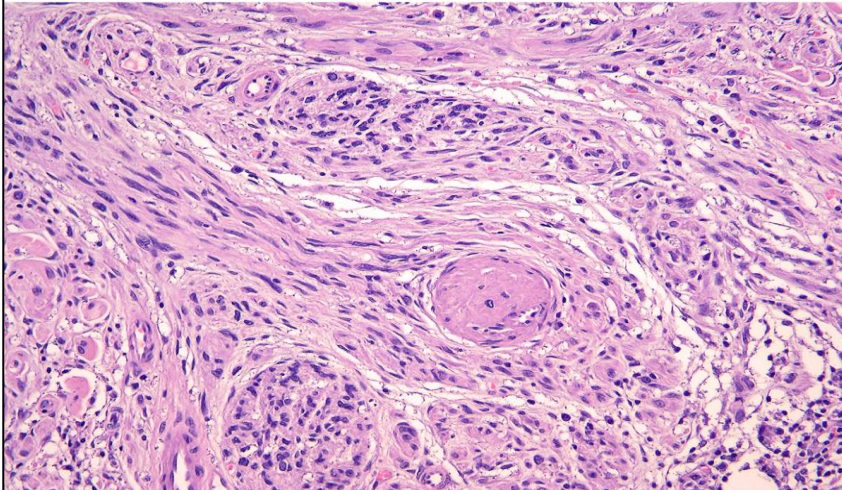
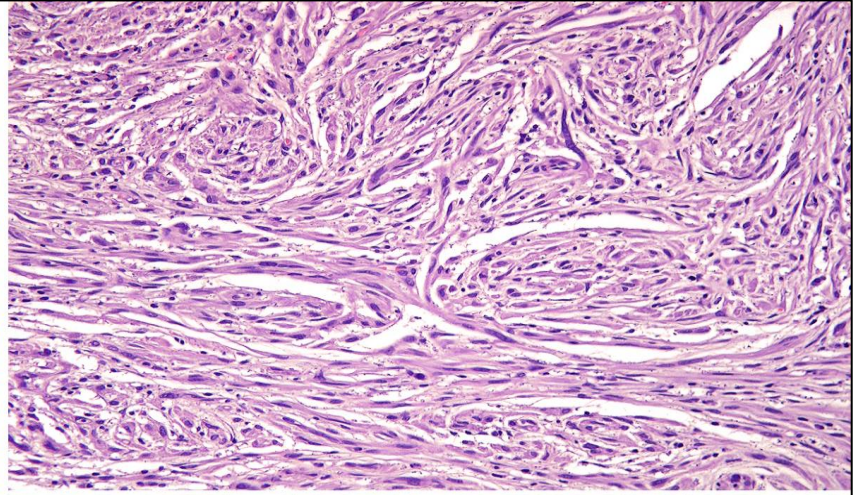
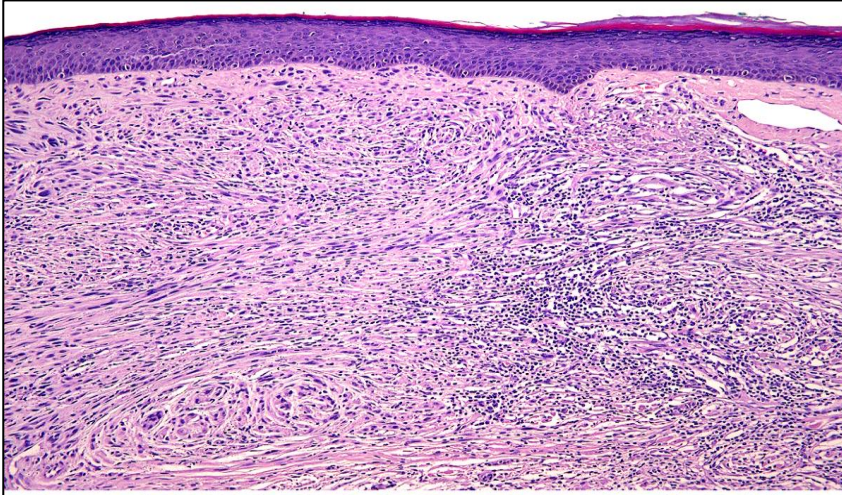


# MM asociados a daño solar acumulativo alto

- **Vía III: *Melanoma desmoplásico***

- Células fusiformes onduladas separadas por fibras de colágeno
  - Componente in situ lentiginoso (LM, acral o mucoso); puede ser sutil o estar ausente
  - Crecimiento endofítico más que nodular
  - Altamente infiltrativo, se extiende a lo largo de los septos del panículo
  - Infiltrados linfoides nodulares
  - Pigmento escaso o ausente
  - Mitosis escasas
  - S100+, SOX10+, negativo para marcadores melanocíticos específicos
  - Formas mixtas con componente convencional y crecimiento epiteloideo
  - Alta carga mutacional
- 
- Proliferaciones fusiformes de bajo grado, nevos desmoplásicos, nevos neurotizados, neurofibroma y cicatrices hiperplásticas entran en el dg diferencial

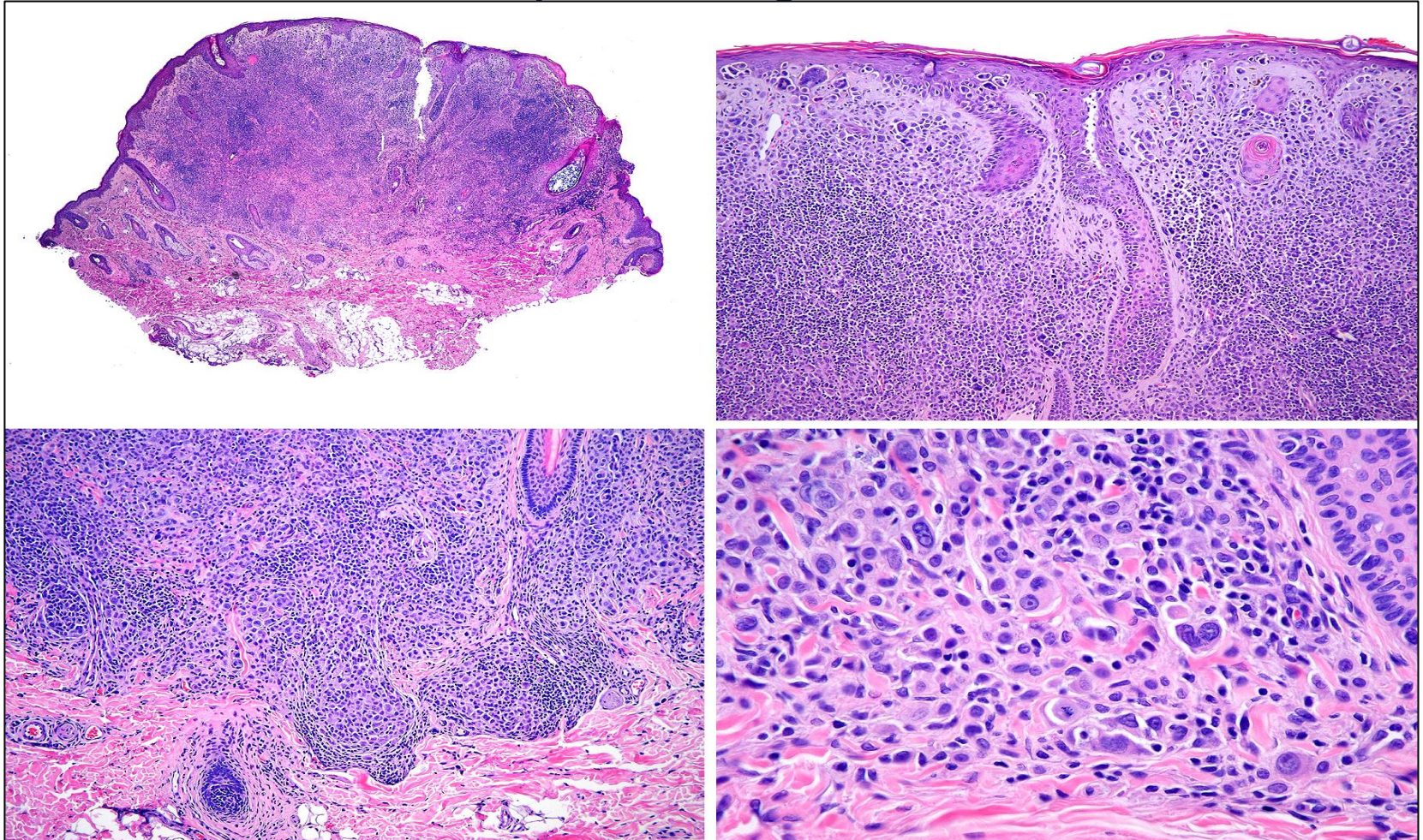
# Vía III: Melanoma desmoplásico



# MM no asociados a exposición UV

- **Vía IV: Tumor de Spitz Maligno (Melanoma de Spitz)**
  - Grupo etáreo más joven
  - Menos agresivo que melanoma convencional; centinela no predice sobrevida
  - Células grandes epitelioides o fusiformes
  - Citoplasma anfófilo amplio y núcleos vesiculosos con nucléolo prominente
  - Diferencia entre nevo y melanoma según criterios dg de melanoma
  - **IM >2/mm<sup>2</sup> en adultos, >6/mm<sup>2</sup> en niños**
  - **Mitosis marginales y profundas**
  - **Ulceración no traumática y necrosis**
  - Atipia citológica de alto grado
  - Tamaño >5 a 10 mm
  - IHQ: pérdida melan A, tinción irregular HMB45, pérdida p16, Ki67>20% (hot spot)
  - Tumor de Spitz atípico: algunos criterios de melanoma (potencial incierto)
  - Mutaciones promotor TERT, pérdida 9p21 en FISH
- Debe diferenciarse de otros melanomas y tumores spitzoides; **mutación BRAF p.V600E descarta tumor de Spitz**

# Vía IV: Tumor de Spitz maligno

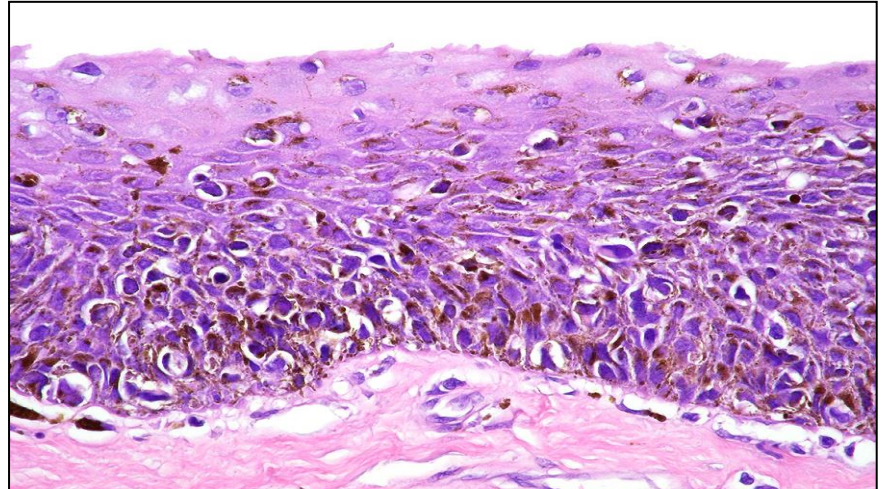
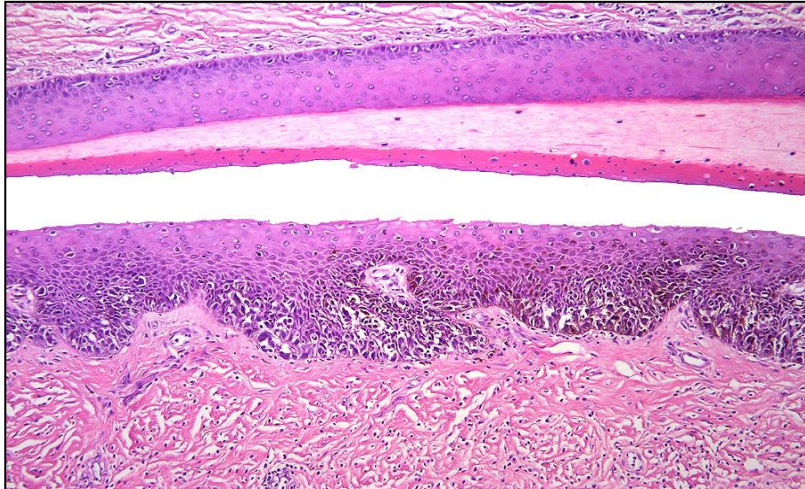
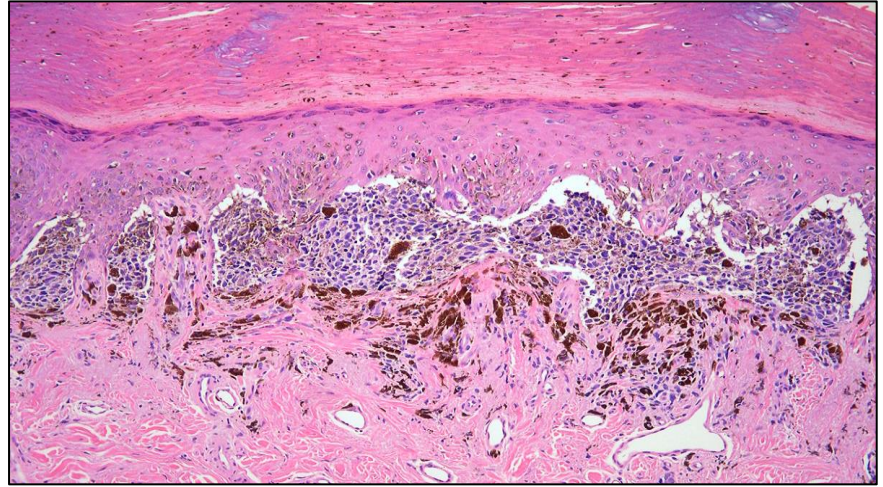
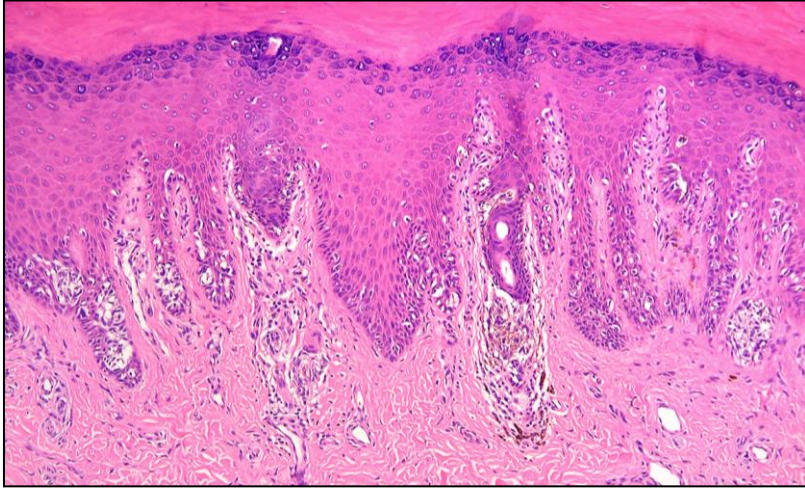


# MM no asociados a exposición UV

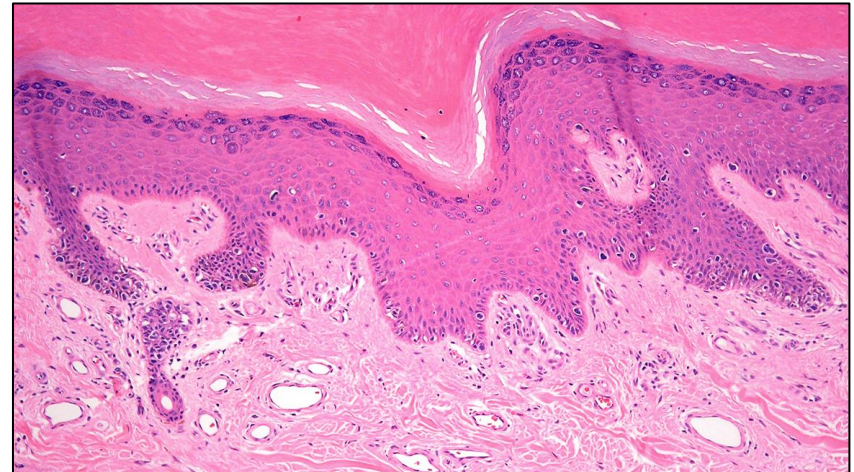
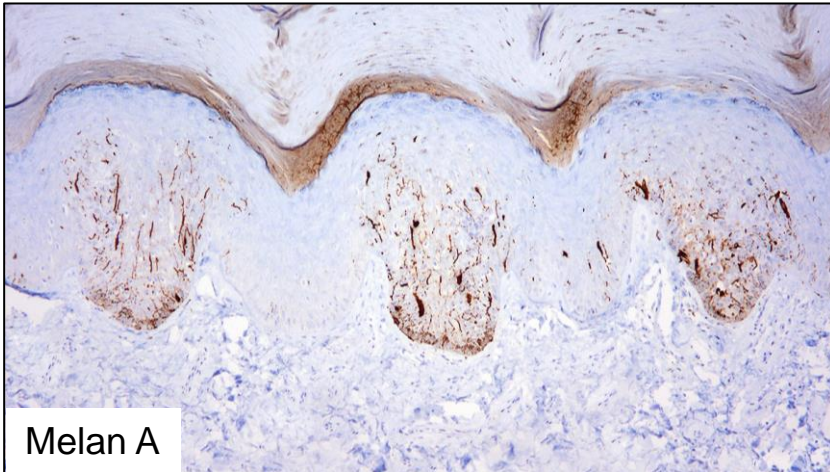
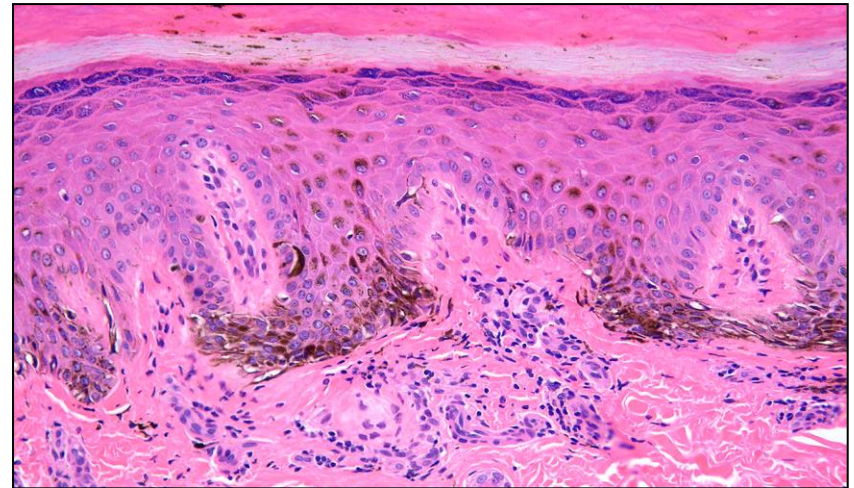
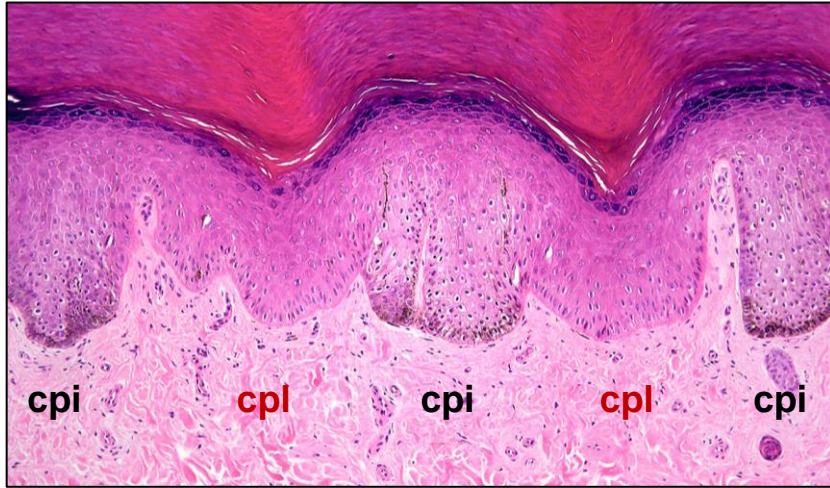
- **Vía V: *Melanoma acral***

- Desarrollado en piel glabra y aparato ungueal
  - MM subungueal se inicia en la matriz
  - Fase radial prolongada con proliferación y atipia sutil en etapas iniciales
  - Proliferación lentiginosa pobremente circunscrita (*alteraciones genómicas en periferia*)
  - Areas sin proliferación
  - Melanocitos dendríticos con núcleos hipercromáticos aumentados de tamaño
  - Anisodendrocitosis , dendritas elongadas y engrosadas
  - Compromiso inicial en crestas profundas intermedias
  - Nidos en general ausentes en etapas iniciales, a veces patrón nevo displásico símil
  - Componente vertical fusiforme, desmoplásico o epitelioido
  - Variación en número de copias con amplificaciones (CCND1, KIT) y reordenamientos, mutaciones excluyentes de BRAF, NRAS y KIT, y mutaciones del promotor TERT
- Nevos acrales pueden presentar caracteres atípicos y simular melanoma
  - Un porcentaje presenta patrón lentiginoso y entra en el dg diferencial: correlación clínica y dermatoscópica (tamaño, Hutchinson, patrón paralelo de la cresta)

# Vía V: Melanoma acral



# Vía V: Melanoma acral

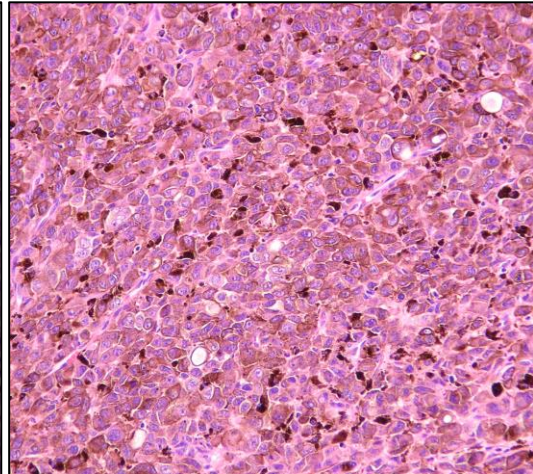
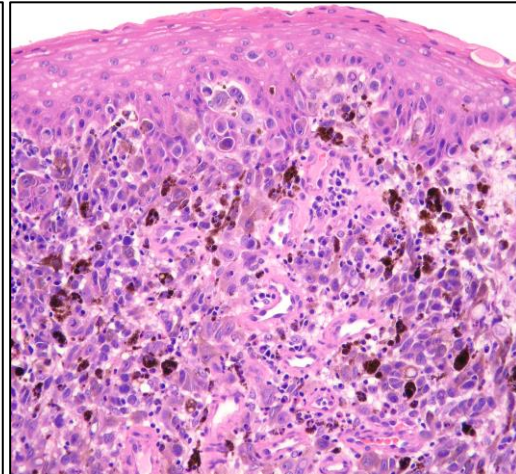
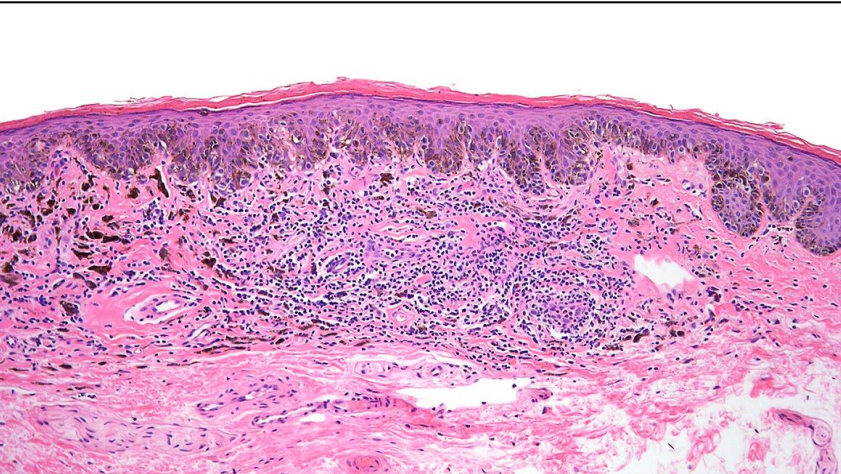
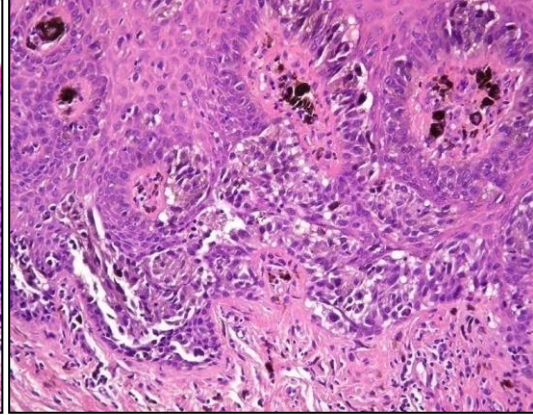
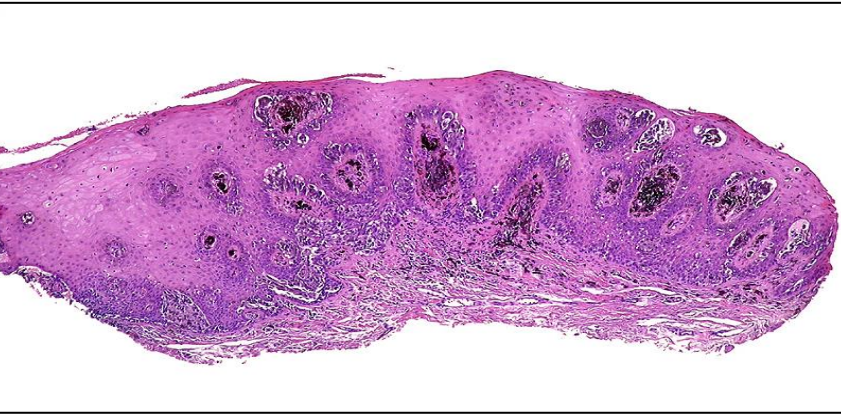


# MM no asociados a exposición UV

- **Vía VI: *Melanoma mucoso***

- Desarrollado en zona genital, anorrectal, mucosa oral y cavidades sinonasales
  - Lesiones de la conjuntiva sería una mezcla de MM de las vías I y II
  - Proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos con nidos pequeños
  - A veces melanocitos epitelioides y patrón pagetoide
  - Ocasionalmente patrón nodular sin componente in situ reconocible
  - Componente vertical fusiforme, epitelioides o de células redondas pequeñas
  - Pigmentación variable, desde muy pigmentados a amelanóticos
  - Son frecuentes la ulceración, angioinvasión y multifocalidad
  - Cambios estructurales, variación en el número de copias, mutaciones de KIT y NRAS, fusiones de BRAF
- 
- El dg diferencial incluye máculas melanóticas, lentigos mucosos, nevos melanocíticos, melanoacantosis, enfermedad de Paget pigmentada, otras neoplasias y metástasis

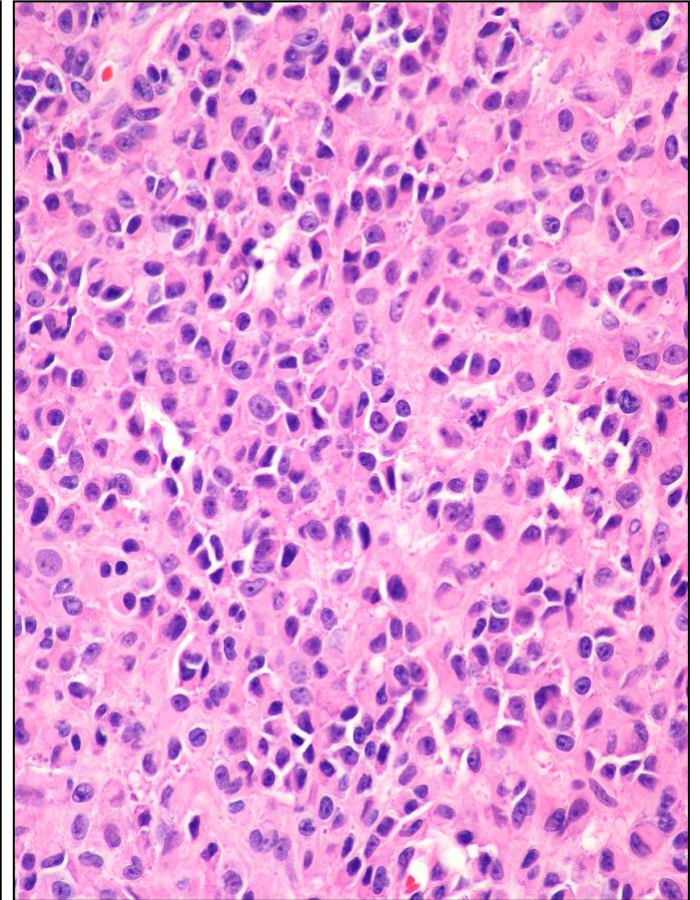
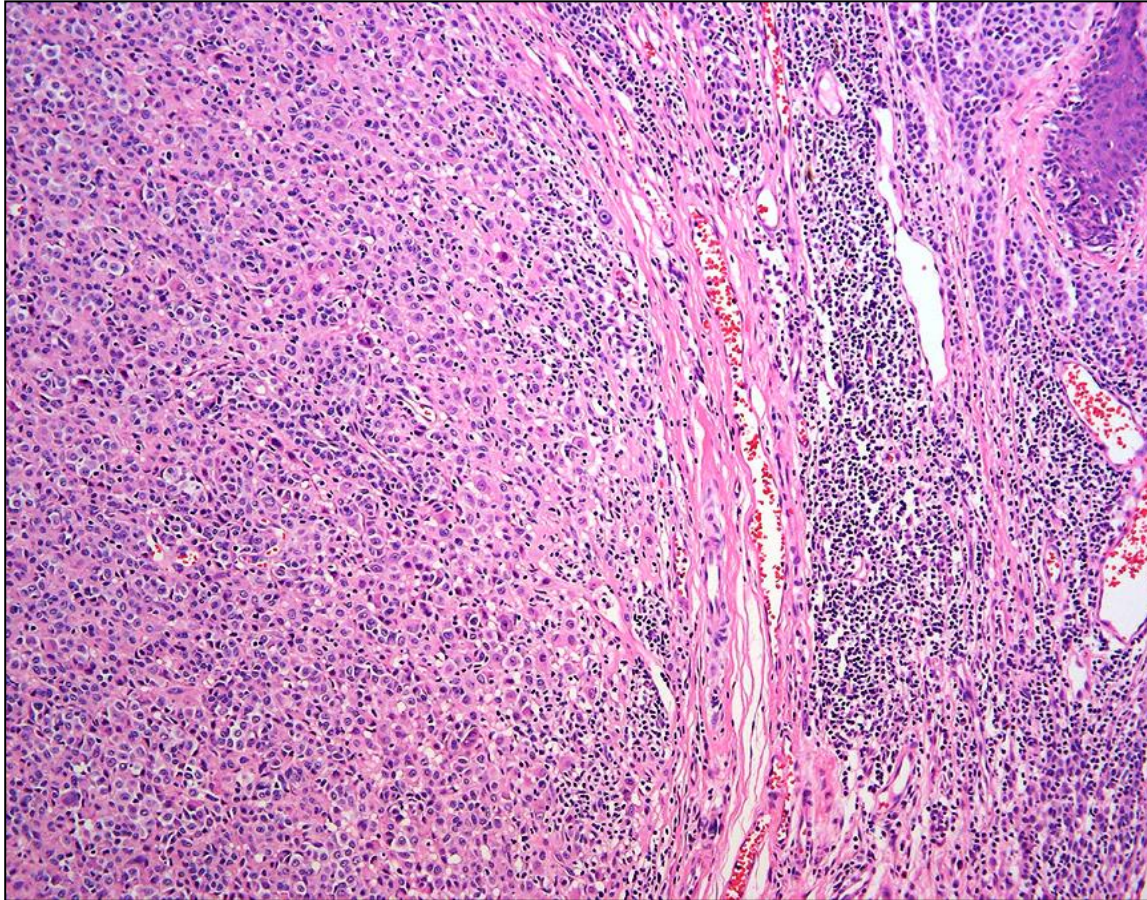
# Vía VI: Melanoma mucoso



# MM no asociados a exposición UV

- **Vía VII: *Melanoma desarrollado en nevo congénito***
  - MM desarrollados en nevos gigantes tienden a ocurrir antes de los 5 años
  - Riesgo reportado 1 a 30% (2-5%), riesgo mucho menor en pequeños e intermedios
  - Se presentan como nódulo o placas de crecimiento rápido
  - Ulceración frecuente
  - Lesiones originadas en componente dérmico forman nódulos o masas
  - Células epitelioides, fusiformes o redondas pequeñas
  - Pueden presentar diferenciación sarcomatoide (muscular, neural, lipogénica)
  - Lesiones desarrolladas en la unión son similares a MM extensivo superficial
  - Mutaciones NRAS, regulación epigenética al alza TERT, mutaciones BRAF en lesiones pequeñas y población de mayor edad (rol UV)
- Debe diferenciarse de nódulos proliferativos (atipia celular uniforme de alto grado, ulceración, necrosis, ausencia de transición, crecimiento destructivo; aberraciones en el número de copias con ganancias de 6p25 y pérdida homocigota de 9p21)

# Vía VII: Melanoma desarrollado en nevo congénito



# MM no asociados a exposición UV

- **Vía VIII: Melanoma desarrollado en nevo azul**
  - Raro, más frecuente en cuero cabelludo, cara, glúteos y tronco, generalmente >45años
  - Se presentan como nódulo en crecimiento
  - Nódulo dérmico crecimiento destructivo
  - Láminas de células epitelioides y fusiformes
  - Generalmente atipia intensa y numerosas figuras mitóticas (mitosis >2/mm<sup>2</sup>; Ki67>20%)
  - Pigmentación variable
  - Necrosis frecuente
  - Puede observarse nevo azul remanente en la periferia del tumor
  - **Pérdida BAP1 apoya neoplasia maligna**, aun en ausencia de atipia y mitosis
  - Mutaciones excluyentes de GNAQ, GNA11, PCLB4 o CYS, mutaciones adicionales SF3B1, BAP1 o EIF1AX (componente maligno), aberraciones en el número de copias
- Debe diferenciarse de otros MM primarios o metastásicos (BRAF), nevo azul atípico (melanocitoma)

# Melanoma pediátrico

- Criterios dg los mismos que melanoma adulto, frecuentemente sobrediagnosticado y subdiagnosticado
  - **Simuladores** (melanocitosis pagetoide, nódulos proliferativos, nevos sitio especial y tumores spitzoides)
  - Melanoma prepuberal (<12 años) es **raro**
- MM prepuberales difieren del MM adulto (predominio origen en nevo congénito, lesiones spitzoides, mutaciones NRAS, rol limitado UV); existen 4 subtipos:
  - **De novo**, frecuentemente dérmicos e indiferenciados o blastoides, células pequeñas, medianas o grandes, requieren evaluación IHQ o molecular
  - **Originado en nevo congénito**, generalmente dérmicos, <5 años
  - **Melanoma de Spitz**
  - **Tipo adulto o convencional**, generalmente de tipo extensivo superficial

# Estudio de lesiones intermedias

## (A) Tests that could be routinely performed in all pathology labs with a high volume of melanocytic tumors:

IHC	PMEL (HMB-45); SOX10; MiTF, tyrosinase, MART-1; P16; Ki-67/MIB1; BRAF V600E; ALK1; ROS1; BAP1; beta-catenin; PRAME.	24–48 h
Molecular biology methods (Sanger sequencing, real-time PCR, PCR, NGS)	<i>BRAF</i> codon 600 mutations: c.1799T>A and c.1799_1800TG>AA p.(V600E); c.1798_1799GT>AA p.(V600K); V600D); 1798_1799GT>AG p.(V600R). <i>NRAS</i> , exon 2 codon 12,13; exon 3 codons 49,61; exon 4 codons 117,146	7 days 7 days

## (B) Tests that are currently performed mainly in specialized referral centers

IHC	PRKAR1A; NRAS Q61R; NTRK1; Pan-TRK; HRAS WT; MET; P21 (spitzoid lesions).	48 h
Mutation detection by sequencing or others molecular biology methods (NGS; Sanger sequencing, real-time PCR, pyrosequencing)	<i>BRAF</i> exon 11, 15; <i>N/H/K-RAS</i> exon 2, 3; <i>KIT</i> exon 11, 13, 17 and 18; <i>NF1</i> ; <i>GNAQ</i> exon 4 and 5; <i>GNAI1</i> exon 4 and 5; <i>CYSLTR2</i> p.(L129Q); <i>PLCB4</i> ; <i>BAP1</i> ; <i>SF3B1</i> ; <i>EIF1AX</i> ; <i>MAP2K1</i> ; <i>TERT</i> promoter mutations; <i>CTNNB1</i> .	7 days
Gene amplifications or deletions by FISH	<i>CDKN2A</i> ; <i>TERT</i> ; <i>CCND1</i> ; <i>MDM2</i> ; <i>RREB1</i> ; <i>MYB</i> ; <i>CCND1</i> ; CEP6.	72 h
Fusion detections (FISH, RT-PCR, NGS targeted RNAseq, nanostring)	<i>ALK</i> ; <i>ROS1</i> ; <i>NTRK1</i> ; <i>NTRK3</i> ; <i>MAP3K8</i> ; <i>BRAF</i> ; <i>MET</i> ; <i>RET</i> ; <i>PRKCA</i> .	3–21 days
CNV analysis (CGH array, NGS, nanostring; shallow NGS, MLPA)	3p21 loss ( <i>BAP1</i> ); 9p21 loss ( <i>CDKN2A</i> ); gain 11p ( <i>HRAS</i> ), specific breakpoints areas in fusion genes, assessment of number, and type of CNVs.	14–21 days

# Extirpación inicial

- La solicitud de biopsia debe incluir la información clínica, necesaria para una adecuada interpretación de los hallazgos morfológicos:
  - **Sitio de la biopsia:** se aplican criterios diferentes de acuerdo a la topografía
  - **Tamaño de la lesión, morfología y hallazgos dermatoscópicos**
  - **Tiempo de evolución**
  - **Variaciones en el tamaño, pigmentación, grosor, ulceración**
  - **Dg clínico presuntivo**
  - **Tratamientos previos:** modifican el aspecto de las lesiones
- El estudio requiere de **biopsia escisional** con un margen clínico de 2 mm
- En casos excepcionales por razones de localización o tamaño sería aceptable una biopsia incisional

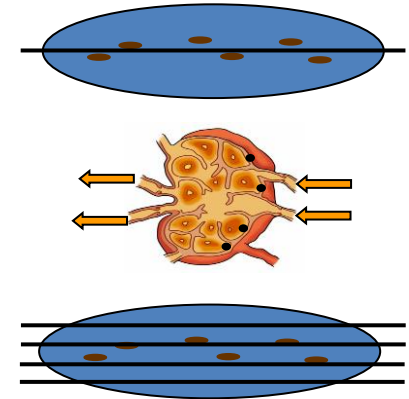
# Procesamiento

- **Biopsia escisional**

- Cortar seriado en forma perpendicular al eje mayor e incluir toda la muestra
- Ampliaciones de gran tamaño o borde previo negativo se pueden focalizar muestreo
- Niveles adicionales en MIS, MM delgados, regresión, microsatélites
- Consignar distancia a los bordes <3mm

- **Linfonodo centinela**

- Fijación 24 horas
- Hemisección paralela al plano central a través del hilio
- Cortes cada 2 mm paralelos al eje mayor
- Incluir linfonodo completo e incluir tejido adiposo perinodal
- Uso de varios marcadores melanocíticos (HMB45 70%)
- Cualquier número de células se considera positivo
- Consignar volumen y distribución (micrometástasis <math><0,1\text{ mm}</math>)



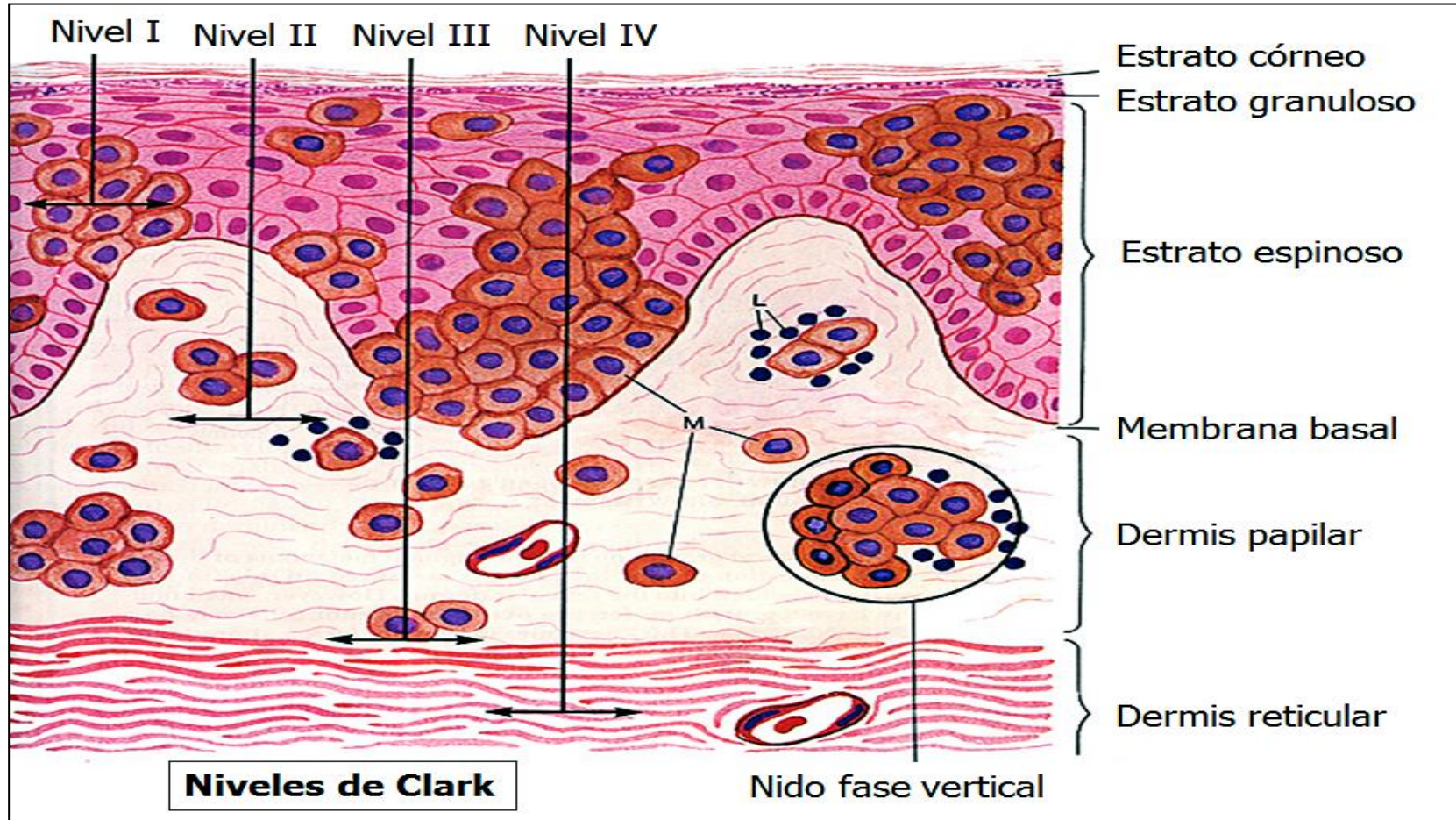
*Cochran et al.*  
*Am J Surg Pathol 1988;12:612-8*

*Cook et al.*  
*J Pathol 2003;200:314-9*

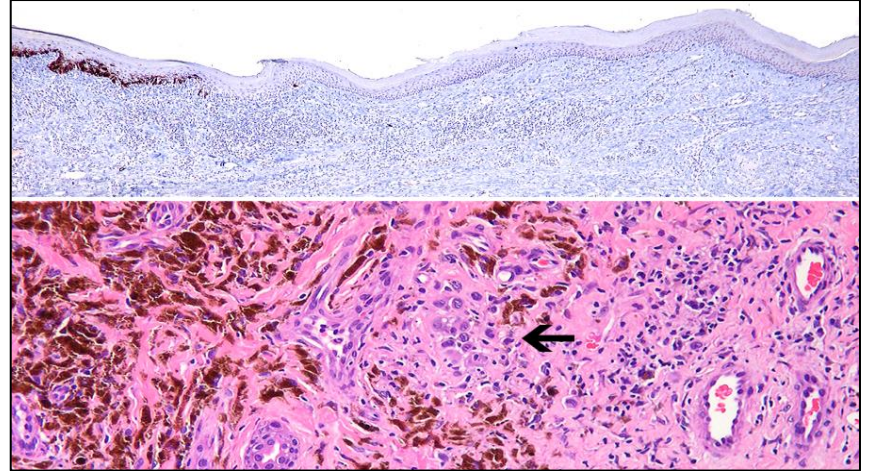
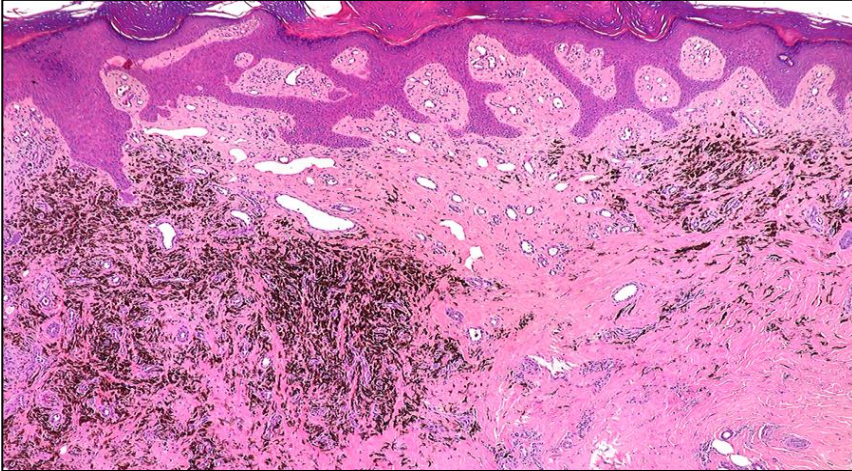
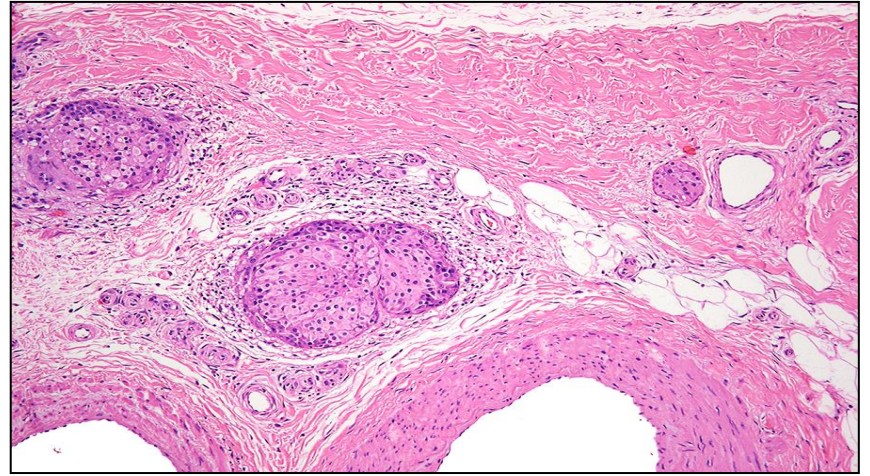
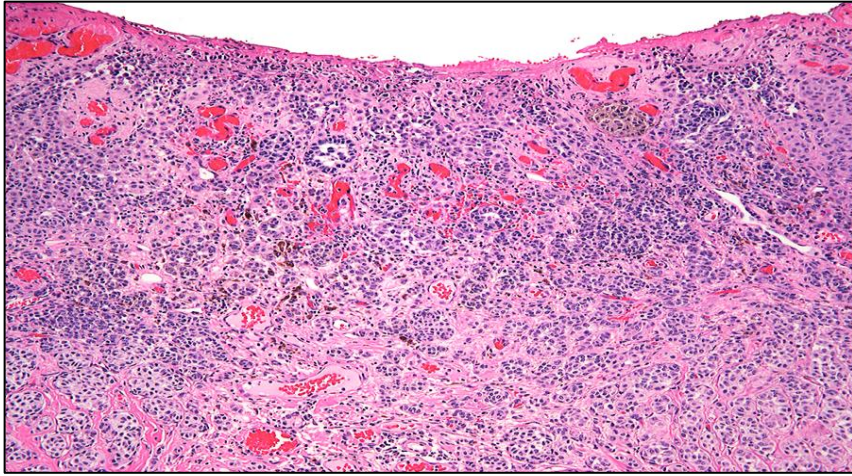
# Clasificación pronóstica AJCC

- **Grosor en mm**
    - **pT1 <1mm**
    - **pT2 1-2 mm**
    - **pT3 2-4 mm**
    - **pT4 >4 mm**
  - **Ulceración**
    - **pTb**
  - **Microsatélites**
    - **Etapa III**
  - **Índice mitótico**
  - **Nivel de Clark**
  - **Infiltración linfoide**
  - **Permeaciones angiolímfáticas**
  - **Infiltración perineural**
  - **Regresión**
  - **Localización**
- |                        |               |                     |
|------------------------|---------------|---------------------|
| • <b>MIS</b>           | Etapa 0       | <b>(Tis)</b>        |
| • <b>Localizados</b>   | Etapas I y II | <b>(T1-4 NO M0)</b> |
| • <b>Mx regionales</b> | Etapa III     | <b>(N1-3 M0)</b>    |
| • <b>Mx distancia</b>  | Etapa IV      | <b>(M1)</b>         |
- **Etapa I <1 mm 95% sobrevida 10 años**
  - **Etapa I <0,8 mm, Clark II, 0 mitosis/mm<sup>2</sup>, fase radial, sin ulceración ni regresión 100% sobrevida 10 años**

# Clasificación pronóstica AJCC



# Clasificación pronóstica AJCC



# Utilización de términos descriptivos

- Creados para solventar la falta de reproducibilidad en lesiones intermedias y de bajo potencial maligno
- Lesiones intraepidérmicas o en fase de crecimiento radial (*no tumorogénicas, no mitogénicas*); ICD-O /1
  - **IAMPUS**: Proliferación melanocítica intraepidérmica atípica de significado incierto
  - **SAMPUS**: Proliferación melanocítica atípica superficial de significado incierto
- Lesiones en fase de crecimiento vertical (*riesgo de recurrencia, progresión, metástasis o muerte*); ICD-O /1
  - **MELTUMP**: Proliferación melanocítica atípica de potencial maligno incierto

Gracias por su atención

