

## Nota 1 - Localización del tumor

### Razón/datos de respaldo:

1. La estrategia terapéutica requiere contar con suficiente información sobre la localización de la lesión. En este sentido, un diagrama o una fotografía pueden ser útiles.<sup>1-2</sup>
2. Al cotejar los distintos factores pronósticos conocidos, los melanomas de la zona de la cabeza y el cuello, de la parte alta de la espalda y del esqueleto axial, tienen peor pronóstico que las lesiones en las extremidades.<sup>3-5</sup>
3. La localización anatómica del tumor también puede influir en la interpretación de las observaciones anatomopatológicas, lo que a su vez incidirá en el informe diagnóstico del anatomopatólogo. Por ejemplo, es común que los nevos de ciertas localizaciones (palmas de las manos, plantas de los pies, dedos de manos y pies, genitales, zonas de los pliegues, mamas y oídos) tengan características que se considerarían indicios a favor del diagnóstico de melanoma en los tumores melanocíticos de otras localizaciones.<sup>1-2,6-7</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 2 - Lateralidad de la muestra

### Razón/datos de respaldo:

La información sobre la lateralidad de la muestra es necesaria para la identificación y para localizar la lesión para su posterior tratamiento.

 [Regresar](#)

## Nota 3 - Tipo de muestra

### Razón/datos de respaldo:

Si bien las consideraciones clínicas tienen importancia para determinar la técnica de biopsia más adecuada para un tumor melanocítico, debe tenerse presente que el tipo de biopsia que se realice puede afectar la precisión de la evaluación anatomopatológica.<sup>8-9</sup> En ocasiones se han realizado biopsias parciales de las lesiones melanocíticas. Hay varias razones posibles para esto, entre ellas una muy baja sospecha de presencia de un melanoma, una lesión melanocítica grande o localizada en un área de importancia estética y, a veces, la falta de indicios clínicos de la naturaleza melanocítica de la lesión (por ejemplo, muchas lesiones melanocíticas no tienen pigmentación clínica).

Además, correlacionar el material recibido con el tipo de procedimiento efectuado para obtenerlo puede ser importante para la seguridad del paciente. Por ejemplo, si el médico informa que se realizó una biopsia en sacabocados, pero la muestra examinada es una elipse de piel, puede que se haya identificado incorrectamente la muestra.

Frente a la sospecha de un tumor melanocítico, el método de biopsia más adecuado en general es la biopsia por excisión con márgenes libres angostos.<sup>10</sup> Esto posibilita una evaluación anatomopatológica precisa y permite planificar de manera adecuada el tratamiento definitivo del paciente en el caso de confirmarse el diagnóstico de melanoma.

Una biopsia incompleta de un tumor melanocítico (en sacabocados, por incisión, por raspado y algunas biopsias por afeitado superficial) puede ser un factor que contribuya a un diagnóstico anatomopatológico erróneo, como consecuencia del muestreo no representativo de un tumor heterogéneo (es decir, una biopsia parcial podría extraer tejido solo de la parte benigna de una lesión y excluir un melanoma coexistente), o

podría no extraer una cantidad suficiente de tejido para la evaluación adecuada de los criterios anatomopatológicos que se requieren para un diagnóstico correcto.<sup>11,9,12</sup> A pesar de esto, el muestreo parcial de tumores melanocíticos sigue siendo una práctica clínica aceptada en ciertas circunstancias, por ejemplo para lesiones pigmentadas grandes en localizaciones complicadas (rostro o dedos).

Los criterios anatomopatológicos para el melanoma comprenden la evaluación de características periféricas y profundas del tumor, que pueden no estar representadas en una biopsia incompleta. Otro inconveniente de una biopsia incompleta de un nevo es que este puede volver a crecer a partir de los nevocitos residuales con posterioridad a la extirpación incompleta. Al regenerarse, a menudo los nevos presentan numerosas características histológicas que aparecen comúnmente en los melanomas (invasión epidérmica de tipo pagetoide, atipia citológica, mitosis dérmicas ocasionales y positividad para HMB45). Por este motivo, esas lesiones se han denominado «pseudomelanomas» y suelen dar lugar al sobrediagnóstico de melanomas.<sup>13-15</sup>

Las biopsias incompletas de los melanomas pueden además dar lugar a evaluaciones imprecisas de ciertos elementos anatomopatológicos importantes, como por ejemplo el nivel de invasión («espesor de Breslow»). La evaluación precisa de las características anatomopatológicas de un melanoma primario posibilita una estimación fiable del pronóstico y ayuda a seleccionar un manejo adecuado (anchura de los márgenes de excisión, pertinencia de la biopsia de ganglios linfáticos centinela), mientras que una evaluación imprecisa puede conducir a un tratamiento inadecuado (en general, insuficiente).

 [Regresar](#)

## Nota 4 - Otras lesiones

### Razón/datos de respaldo:

Si bien es común observar nevos u otras lesiones benignas, es especialmente importante detectar la presencia de metástasis satélites, ya que implican un peor pronóstico.

 [Regresar](#)

## Nota 5 - Margen quirúrgico/Bordes del tejido

### Razón/datos de respaldo:

Las mediciones de los márgenes quirúrgicos, al milímetro más cercano, son suficientes para determinar la conducta posterior. Si el melanoma se encuentra dentro de los 2 mm del margen de resección, se recomienda informar la medición del margen al 0,1 mm más cercano.<sup>16</sup>

La norma de tratamiento para el melanoma primario es la excisión local amplia de la piel y del tejido subcutáneo alrededor del tumor. En general, este tratamiento definitivo no se lleva a cabo hasta después de establecer el diagnóstico anatomopatológico de melanoma. El objetivo es la resección quirúrgica completa del melanoma, tanto de su componente in situ como de su componente invasor. Si hay compromiso neoplásico de los márgenes quirúrgicos, es posible el resurgimiento o una metástasis del melanoma residual, con su posible influencia clínica adversa.<sup>17-19</sup> A partir de varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados (EAC),<sup>20-24</sup> las directrices nacionales de varios países recomiendan obtener márgenes de excisión amplios, según el espesor del melanoma primario cutáneo.<sup>25-27</sup> Estos ensayos clínicos se basaron en la medición clínica de los márgenes quirúrgicos en el momento de la excisión local amplia. La medición clínica de los márgenes de excisión amplios es menos precisa que la medición histopatológica como parámetro de la extensión de la excisión de los tejidos normales alrededor del tumor. No obstante, hay muy pocos datos de respaldo de la relación entre los márgenes medidos histopatológicamente y la recidiva local, en tránsito y regional.

Proporcionar datos sobre la distancia del tumor a los márgenes de resección puede ser útil no solo para los médicos, al orientarles en el manejo del paciente, sino también para los anatomopatólogos que examinen las muestras posteriores (por ejemplo, muestras de una reintervención, o para determinar si

un tumor recurrente en la localización del tumor primario representa la persistencia local del melanoma o una metástasis). La determinación de cuánto se ha extendido periféricamente el componente epidérmico de un melanoma puede ser difícil y subjetivo, especialmente con los melanomas que aparecen en la piel con daño crónico por la radiación solar, ya que los cambios periféricos se combinan con aquellos relacionados con los efectos nocivos de la exposición solar crónica, y este es también el caso de los melanomas acros (y de la mucosa).<sup>28</sup>

↑ Regresar

## Nota 6 - Espesor de Breslow

### Razón/datos de respaldo:

El espesor de Breslow es el factor pronóstico más importante en el melanoma primario clínicamente localizado.<sup>3</sup> El espesor de Breslow se mide desde la parte superior de la capa granulosa de la epidermis (o, si la superficie está ulcerada, desde la base de la úlcera) hasta la célula invasora más profunda en toda la base de tumor (dérmico/subcutáneo), como describió Breslow.<sup>29,2,30</sup> Las extensiones verticales profundas del tumor, en sentido perpendicular a la base, deben considerarse perianexiales y no se las debe incluir en el espesor de Breslow.

A fin de promover una metodología uniforme para la evaluación del espesor de Breslow, es importante señalar los siguientes puntos:

1. El espesor de Breslow solo puede evaluarse con precisión en cortes histológicos obtenidos perpendicularmente a la superficie epidérmica. En otros casos, debe incluirse una nota aclaratoria que indique «la sección es un corte tangencial y es imposible proporcionar una medición precisa del espesor de Breslow». No obstante, en algunos cortes tangenciales, muchas veces es posible informar el espesor tumoral medido tangencialmente. Esto último podría tener utilidad clínica, ya que sería razonable inferir que el espesor de Breslow verdadero debe ser necesariamente menor que esa medida, y esto se debe especificar claramente en el informe cuando corresponda. En otras ocasiones, sobre todo cuando no se visualiza la epidermis, no es posible especificar el espesor del tumor, de modo que la información pronóstica suplementaria deberá obtenerse a partir de otros factores (tales como ulceración, índice mitótico y nivel de Clark). Cuando los cortes histológicos se hayan obtenido tangencialmente, podría ser útil derretir el bloque de parafina y volver a incluir el tejido, ya que tal vez así se consigan secciones perpendiculares para determinar el espesor de Breslow.
2. Si hay regresión dérmica, el espesor de Breslow debe medirse de la manera habitual (es decir, no debe incluirse en la medición del espesor de Breslow la extensión de la regresión dérmica que supere el espesor del melanoma).
3. Cuando haya extensión perianexial del melanoma (es decir, en el tejido adventicio o extraadventicio inmediatamente adyacente a las estructuras de los anexos cutáneos, que usualmente aparece como una extensión o «lengua» de tumor que se extiende más allá de la profundidad de la masa principal del tumor), no se dispone de datos en la actualidad que permitan definir con certeza dónde debe realizarse la medición del espesor tumoral para predecir de la forma más precisa el pronóstico del paciente. (Esto no incluye la invasión anexial por el melanoma, que sí se considera enfermedad in situ). Hay un consenso general de que las mediciones del espesor no deben basarse en la extensión perianexial (ya sea una extensión perianexial adventicia o extraadventicia), salvo cuando sea el único foco de invasión. En esas circunstancias, el espesor de Breslow puede medirse desde la capa interna de la vaina radicular epitelial externa o la superficie luminal interna de las glándulas sudoríparas hasta la extensión más profunda de infiltración en la dermis perianexial. También pueden medirse e informarse la profundidad de la extensión de estos focos debajo de la capa granular de la epidermis (pero se debe describir claramente cómo se obtuvieron las mediciones y especificar que la medición perianexial representa solo una estimación del espesor de Breslow «verdadero»).
4. El espesor de Breslow no puede determinarse si una biopsia superficial ha seccionado el melanoma de modo tal que solo incluya su porción superficial. En estos casos, el anatomopatólogo solamente puede informar que el melanoma tiene «por lo menos» un determinado espesor. Será necesario

correlacionar los datos con los de la muestra de una reintervención.

5. También pueden surgir problemas como resultado de diferentes interpretaciones del tipo de las células dérmicas (es decir, si se interpretan como células tumorales del melanoma o de un nevo preexistente) y de los tumores con arquitectura verruciforme.
6. La inclusión o no de la diseminación neurotrópica del melanoma como parte del espesor de Breslow es motivo de debate. En tal caso, se recomienda que en el informe anatomopatológico el espesor del tumor se registre incluyendo y excluyendo el componente neurotrópico.
7. Las lesiones satélites, como se analiza en detalle más abajo, son focos tumorales discontinuos respecto del melanoma primario (probablemente representen metástasis locales) y no deben incluirse en la medición del espesor del tumor.
8. En ocasiones, especialmente cuando un melanoma aparece asociado a un nevo, puede ser difícil diferenciar las células pequeñas «nevoides» del melanoma de las células del nevo, situación que puede influir en la medición del espesor del tumor. Para esta diferenciación, la evaluación cuidadosa de la morfología y, sobre todo, de las características citológicas debería poder ayudar, pero a veces la evaluación sigue siendo difícil, subjetiva y proclive a la variabilidad entre observadores.

El método habitual para la medición del espesor del tumor en las lesiones ulceradas podría subestimar el espesor, puesto que la medición recomendada (desde la base de la úlcera hasta la base del tumor) no considera la cantidad de tumor que podría haberse perdido por la ulceración.

El informe anatomopatológico también puede incluir el espesor de cualquier zona que presente regresión (medida desde la parte superior de la capa granular), pero esta medición no representa el espesor de Breslow.

 [Regresar](#)

## Nota 7 - Ulceración

### Razón/datos de respaldo:

La ulceración es un componente del sistema de estadificación AJCC/UICC y un predictor independiente del resultado clínico en pacientes con melanomas cutáneos primarios clínicamente localizados.<sup>30-32</sup>

La evaluación de la presencia de ulceración puede ser difícil en las lesiones procedentes de biopsias recientes y en los casos en los que hay solamente una pérdida focal de epidermis; en este caso, es difícil determinar si la falta de epidermis se debe a una ulceración auténtica o a un artefacto de técnica. La ausencia de fibrina o de tejido de granulación en las presuntas áreas de ulceración podría ser un indicio de que la supuesta ulceración se debe en realidad a la sección de solo parte de la epidermis.<sup>33</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 8 - Extensión de la ulceración

### Razón/datos de respaldo:

La extensión de la ulceración (medida según el diámetro o según el porcentaje de la anchura del tumor) proporciona información pronóstica más precisa que la mera presencia de ulceración.<sup>34-37</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 9 – Índice mitótico

### Razón/datos de respaldo:

Muchos estudios indican que el índice mitótico (número de mitosis) es un factor pronóstico importante en el melanoma primario localizado (estos estudios incluyen ensayos de gran escala que midieron el índice mitótico con la metodología descrita más abajo).<sup>33,3,38-44,34,45</sup>

El número de figuras de mitosis puede variar ampliamente en diferentes partes de un tumor. Para la uniformidad y reproducibilidad de las mediciones, se requiere un método normalizado de evaluación del índice mitótico.<sup>46</sup> Se recomienda calibrar formalmente el diámetro del campo del microscopio con un micrómetro de platina para determinar el número de campos de gran aumento equivalentes a 1 mm<sup>2</sup>.

En la 7.<sup>a</sup> edición del sistema de estadificación AJCC de los melanomas, el método recomendado para el recuento de figuras mitóticas consiste en encontrar un área de la dermis en la que se visualice una clara actividad mitótica («zona activa» o «hot spot») e iniciar el recuento en esa área, para luego hacerlo sucesivamente en los campos de gran aumento inmediatamente adyacentes, sin superposición de campos, hasta cubrir un área de 1 mm<sup>2</sup>. Si no se identifica una «zona activa» y las figuras mitóticas son escasas y aparecen dispersas como al azar, el recuento debe comenzar en un campo que contenga mitosis, y se proseguirá en los campos de gran aumento inmediatamente adyacentes, sin superposición, hasta evaluar un área de tejido de 1 mm<sup>2</sup> que contenga melanoma. Cuando el componente invasor del tumor compromete un área <1 mm<sup>2</sup>, se debe evaluar un área de 1 mm<sup>2</sup> de tejido dérmico que contenga tumor, y el recuento se registrará como un número por mm<sup>2</sup>. El número de figuras mitóticas debe presentarse como un número entero por mm<sup>2</sup>. Si no se encuentran figuras mitóticas, el índice mitótico puede registrarse como «no se identificó ninguna mitosis» o como «0/mm<sup>2</sup>». Se ha demostrado que esta metodología para determinar el índice mitótico de un melanoma tiene una excelente reproducibilidad entre observadores, incluida la reproducibilidad entre anatomopatólogos con experiencias muy diversas en la evaluación de tumores melanocíticos.<sup>33</sup>

La 7.<sup>a</sup> edición del manual de estadificación AJCC también recomendó que el índice mitótico debe evaluarse, para el diagnóstico, en todos los melanomas primarios. Sin embargo, solamente la presencia o ausencia de figuras mitóticas en melanomas delgados (espesor  $\leq 1,0$  mm) no ulcerados repercuten en la estadificación (es decir, para separar los tumores pT1a y pT1b).

Los datos que demostraron la gran potencia pronóstica del índice mitótico proceden de informes anatomopatológicos de la evaluación de rutina de secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina para el diagnóstico de melanoma. Por lo tanto, para determinar el índice mitótico no se recomienda obtener y examinar un número mayor de secciones de tejido (ni realizar análisis inmunquímicos) que las que se usarían normalmente para el informe y diagnóstico de los melanomas, recomendación que también debe seguirse incluso cuando no se identifique ninguna figura mitótica en las secciones originales que se hayan examinado con la técnica de rutina.

 [Regresar](#)

## Nota 10 - Satélites

### Razón/datos de respaldo:

Una lesión satélite microscópica es cualquier nido de células tumorales metastásicas que esté físicamente separado del tumor primario (pero no separado solo por fibrosis o inflamación). Es probable que los términos «(micro)satélites», «metástasis en tránsito» y «metástasis locales» representen procesos biológicos idénticos, con idéntico (peor) pronóstico.<sup>47-50</sup> Los (micro)satélites y las metástasis en tránsito pertenecen al mismo grupo pronóstico del AJCC.<sup>30-31,50,32</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 11 - Satélites: márgenes

### Razón/datos de respaldo:

La presencia de una metástasis satélite de melanoma en un margen de excisión periférico puede ser una indicación para una segunda excisión, ya que implica que podría haber melanoma residual en la piel que está más allá de los márgenes visibles.

 [Regresar](#)

## Note 12 - Nivel de Clark

El nivel de Clark IV o V se menciona como un criterio terciario para T1b en casos sin ulceración y si «el índice mitótico no puede determinarse». Por lo tanto, el nivel de Clark debe informarse en aquellos casos en que sea la base para elevar la categoría de las lesiones T1.

### Razón/datos de respaldo:

El nivel de Clark también puede aportar información pronóstica útil cuando no sea posible determinar el espesor de Breslow. La mayor parte de los datos sugieren que, como indicador pronóstico, el espesor de Breslow de un melanoma tiene mayor exactitud que el nivel de Clark.<sup>3</sup> En la 7.<sup>a</sup> edición de 2010 del sistema de estadificación AJCC de los melanomas, el nivel de Clark no se usa más como criterio primario para la definición de los tumores T1b (que ahora son definidos por la presencia de un índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$  en la dermis o la presencia de ulceración), excepto en el caso mencionado anteriormente.<sup>30,51,5</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 13 - Invasión linfovascular

### Razón/datos de respaldo:

La invasión vascular se reconoce mediante la demostración de células de melanoma en el interior de los vasos sanguíneos o linfáticos, o de ambos. Es un hallazgo poco frecuente en las muestras de excisión de un melanoma cutáneo primario, pero se considera en general un indicador de mal pronóstico.<sup>52-53 54-55</sup> La inmunohistoquímica podría ser un recurso útil para revelar la presencia de invasión vascular.<sup>54,56</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 14 - Linfocitos infiltrantes del tumor (regresión temprana)

### Razón/datos de respaldo:

Para ser considerados linfocitos infiltrantes del tumor (LIT), las células linfocitarias deben infiltrar y desorganizar los nidos tumorales y/o enfrentar directamente a las células tumorales. La evaluación y gradación de los LIT no ha dejado de ser subjetiva y proclive a variaciones entre observadores, aunque el uso de instrucciones puede contribuir a acordar criterios. Los informes sobre el impacto pronóstico de los LIT varían, pero en su mayoría sugieren que la presencia de un infiltrado denso difuso/una banda continua («brisk») o densa de LIT entre las células del melanoma se asocia con un pronóstico más favorable.<sup>57,34,58</sup> Una publicación reciente indicó que existe una fuerte asociación entre la infiltración de LIT, el estado del ganglio linfático centinela y la supervivencia, al utilizar un nuevo sistema de gradación.<sup>59</sup> La categoría de LIT «ausentes» predijo positividad del ganglio linfático centinela en varios estudios recientes.<sup>60,59</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 15 - Regresión tumoral (intermedia y tardía)

### Razón/datos de respaldo:

El huésped puede presentar una respuesta inmunitaria contra el melanoma, con el posible resultado de la eliminación total o parcial del melanoma. Este fenómeno, denominado «regresión», puede dividirse cronológicamente en tres etapas: temprana, intermedia y tardía. La regresión temprana se manifiesta por la presencia de LIT (linfocitos infiltrantes del tumor). Las etapas intermedia y tardía de la regresión provocan la desaparición parcial o total del melanoma y se caracterizan por fibrosis dérmica inmadura (regresión intermedia) y madura (regresión tardía), a menudo acompañadas por la presencia de melanófagos y desaparición de la arquitectura de crestas epidérmicas. En la mayoría de las evaluaciones publicadas de la significancia pronóstica de la regresión, la regresión intermedia y la regresión tardía no se analizaron separadamente.

La importancia pronóstica de la regresión (intermedia y tardía) es controvertida.<sup>2</sup> Algunos estudios comunicaron que supone peor pronóstico (particularmente en los melanomas delgados),<sup>61</sup> mientras que otros indican que se asocia con una evolución más favorable.<sup>2</sup> La falta de definiciones o criterios comunes para el diagnóstico, los sesgos de selección y la poca reproducibilidad entre observadores dificultan la interpretación de estos estudios.

 [Regresar](#)

## Nota 16 - Regresión tumoral (intermedia y tardía): márgenes

### Razón/datos de respaldo:

La presencia de regresión en el margen de excisión periférico es una indicación para repetir la resección, ya que probablemente implica la posible presencia de melanoma cutáneo residual más allá de los márgenes visibles.

 [Regresar](#)

## Nota 17 - Neurotropismo

### Razón/datos de respaldo:

El neurotropismo se reconoce por la presencia de células de melanoma alrededor de las vainas de los nervios (invasión perineural) o en el interior de los nervios (invasión intraneural).<sup>62-64</sup> Ocasionalmente, el tumor mismo puede formar estructuras neuroideas (lo que se denomina «transformación neural», y también se considera neurotropismo).<sup>62,54,56,65</sup> Se recomienda a los anatomopatólogos tener la precaución de no sobreinterpretar como neurotropismo la presencia de células de melanoma alrededor de los nervios en la masa del tumor principal (esto a menudo representa el «aprimamiento» de los nervios por el tumor durante su desarrollo expansivo).

La infiltración a lo largo de las vainas de los nervios (u ocasionalmente del endoneuro) puede asociarse con un aumento de la tasa de recidiva local (persistencia local).<sup>66</sup> El neurotropismo es común en el melanoma desmoplásico (melanoma desmoplásico neurotrópico), pero puede presentarse en otros tipos de melanoma.<sup>64,67-69</sup> La presencia de neurotropismo se asocia con un aumento del riesgo de recidiva local y puede, en algunos casos, tratarse mediante una resección con márgenes más amplios y/o radioterapia adyuvante.

 [Regresar](#)

## Nota 18 - Componente desmoplásico de un melanoma

### Razón/datos de respaldo:

El melanoma desmoplásico (MD) es un subtipo muy infrecuente de melanoma caracterizado por células malignas fusiformes, separadas por estroma prominente de tejido fibrocolagenoso o fibromixoide. Un melanoma primario puede ser totalmente o casi totalmente desmoplásico (MD «puro») o presentar un componente desmoplásico combinado con un componente no desmoplásico (MD «mixto»)<sup>70</sup> En 2004, Busam *et al.* comunicaron un estudio clinicopatológico de pacientes con MD en el cual la subdivisión de los tumores en los subtipos «puros» y «mixtos» se correlacionó con el resultado clínico.<sup>71</sup> En ese estudio, los autores clasificaron los melanomas como MD «puro» si la «inmensa mayoría (≥90%) del tumor invasor era desmoplásico», o como MD «mixto» si «las características típicas de un MD se combinaban con focos tumorales con alta densidad celular sin fibrosis y desmoplasia» y las áreas de MD comprendían <90% y >10% del melanoma invasor. Desde entonces, otros investigadores han informado datos similares.<sup>62-64,66,72-73,71,74-80</sup> En los pacientes con MD «puro» se observa una mejor supervivencia relacionada específicamente con la enfermedad que en los pacientes con MD «mixto» y en aquellos con melanomas que carecen del componente desmoplásico.<sup>62-64,66,72-73,71,74-80</sup> Es más, las metástasis en los ganglios linfáticos regionales (incluida la que se detecta por biopsia del ganglio centinela) son menos comunes en los pacientes que presentan MD «puro» localizado en comparación con los que tienen un MD «mixto» o melanomas convencionales.<sup>62-64,66,72-73,71,74-80</sup>

↑ Regresar

## Nota 19 - Lesión melanocítica asociada

### Razón/datos de respaldo:

Aunque no tenga utilidad pronóstica, el reconocimiento de una lesión melanocítica benigna asociada es relevante para la patogenia del melanoma, y podría tener importancia para la correlación clinicopatológica y los estudios epidemiológicos, clínicos y genéticos.<sup>81</sup> La documentación de un tumor melanocítico benigno asociado también tiene relevancia en los casos que pudiera haber tumor melanocítico residual en la muestra de la segunda exéresis, y cuando el conocimiento de esta situación pueda ayudar a interpretar como pseudomelanoma/nevo recurrente el tumor residual sobre una cicatriz, y no como la presencia de melanoma.

En algunas instancias puede ser difícil o aun imposible determinar si una parte del componente dérmico de un tumor melanocítico es un melanoma o un nevo asociado. Se da específicamente esta situación en un melanoma compuesto de células «nevoides» pequeñas con mínima atipia, o en los casos en los que el componente dérmico de un melanoma «madura» con la profundidad.<sup>82</sup> La cuidadosa evaluación de las características, entre ellas la presencia de figuras mitóticas e identificación de una segunda población celular distinta, puede ayudar en algunos casos.

↑ Regresar

## Nota 20 - Ganglios linfáticos

### Razón/datos de respaldo:

Si NO se reciben ganglios linfáticos, este elemento no debe informarse. Si se reciben ganglios linfáticos, debe registrarse lo siguiente:

- El número de ganglios centinelas examinados,
- El número de ganglios centinelas positivos,
- El número total de ganglios examinados (centinelas y no centinelas), y
- El número total de ganglios positivos examinados (centinelas y no centinelas).

Además deben incluirse comentarios sobre los aspectos de microscopía que se consideren pertinentes. La presencia de neoplasia en los ganglios linfáticos centinelas (GLC) es el predictor más potente de la evolución clínica en los pacientes con melanomas cutáneos primarios localizados<sup>59,83-85</sup> El examen microscópico de los GLC tiene varios posibles inconvenientes.<sup>86</sup> El problema más común para el diagnóstico es establecer la diferencia, en los ganglios, entre las células névicas y una metástasis de melanoma. Normalmente, esto puede resolverse con la evaluación meticulosa de la localización, de las características morfológicas y con la tinción inmunohistoquímica de las células, y en otros casos mediante la comparación de la citología de los melanocitos ganglionares con la de las células del melanoma primario invasor. Los nevos ganglionares generalmente se localizan en la cápsula y las trabéculas de tejido fibroso (aunque excepcionalmente pueden aparecer en el parénquima ganglionar), y consisten en células pequeñas de aspecto benigno sin actividad mitótica y, en el análisis inmunohistoquímico, presentan fuerte positividad difusa para S-100 y Melan-A, tinción mínima para HMB-45, y bajo índice proliferativo (<2%) con Ki-67. En contraste, los depósitos de melanoma en los GLC se localizan típicamente en el seno subcapsular o en el parénquima, y a menudo consisten en células grandes con atipia y nucleolos de variada prominencia, actividad mitótica, positividad para HMB-45, positividad para Ki-67 (variable, pero usualmente >2%).<sup>87-88</sup> Otras células que pueden encontrarse en los ganglios linfáticos y que son positivas para S-100 incluyen células interdigitantes (células dendríticas presentadoras de antígeno), nervios y, ocasionalmente, macrófagos. Estas en general pueden diferenciarse de las células de melanoma por su localización, tamaño, forma, características del núcleo y del citoplasma, distribución en el ganglio y perfil inmunohistoquímico.<sup>89</sup> Se ha comunicado tinción positiva para Melan-A/MART-1 de un pequeño número de células del parénquima ganglionar provenientes de pacientes sin antecedentes de melanoma y, desde nuestro punto de vista, es necesario tener la precaución de no sobreinterpretar como melanoma la presencia en los GLC de células aisladas positivas para Melan-A/MART-1 (o positivas para HMB-45) en ausencia de otros datos de corroboración (como atipia citológica, actividad mitótica o positividad inmunohistoquímica para HMB-45 y un índice Ki-67/MIB-1 elevado). En nuestra experiencia, la presencia de tales células se ha vuelto un problema más frecuente para el diagnóstico en los últimos años, presumiblemente debido a la utilización de anticuerpos más sensibles y de técnicas de inmunohistoquímica.<sup>90-91</sup> Estas células podrían ser células névicas, macrófagos que portan pasivamente antígenos asociados al melanoma o algún otro tipo de células que contienen antígenos que reaccionan en forma cruzada con Melan-A/MART-1. Del mismo modo, a veces se observa tinción positiva débil para HMB-45 en macrófagos con mucha carga pigmentaria.

 [Regresar](#)

## Nota 21 - Ganglios linfáticos centinelas

### Razón/datos de respaldo:

Se ha demostrado que los parámetros histológicos que indican depósitos de melanoma en los GLC son predictores de la presencia o ausencia de tumor en ganglios distintos de los GLC, así como predictores de los resultados clínicos.<sup>92-105</sup> Si en el seno subcapsular del GLC hay solamente una pequeña cantidad de células metastásicas del melanoma, el pronóstico del paciente es muy bueno y la probabilidad de

encontrar otras metástasis en una muestra del vaciamiento ganglionar electivo es muy pequeña. Sin embargo, si hay múltiples depósitos grandes de células de melanoma que se extiendan profundamente en la parte central del GLC, el pronóstico es considerablemente peor, y la probabilidad de encontrar otras metástasis en ganglios distintos de los GLC en una muestra del vaciamiento ganglionar electivo es considerablemente mayor. Los parámetros de los GLC que predicen el estado de los ganglios no centinelas y de la supervivencia son el tamaño de las metástasis, la profundidad de penetración del tumor (también conocida como profundidad subcapsular máxima y espesor centrípeto, y definida como la máxima distancia entre las células de melanoma y el margen interno más cercano de la cápsula ganglionar), la localización de los depósitos tumorales en el GLC afectado y la presencia de diseminación extracapsular. No obstante, la potencia predictiva de las características individuales de las metástasis de melanoma en los GLC para pronosticar la presencia neoplásica en ganglios linfáticos no centinelas y la supervivencia que se ha comunicado en algunos estudios no ha sido comunicada por otros. La determinación de algunos de estos parámetros no siempre es fiable, porque los depósitos tumorales muchas veces tienen forma irregular, con límites difíciles de discernir, y la carga tumoral depende hasta cierto punto de los protocolos de sección del tejido, ya que un mayor número de secciones podría revelar depósitos tumorales adicionales o demostrar una mayor dimensión del o de los depósitos en el tejido seccionado más profundamente.<sup>106</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 22 - Subtipo de melanoma

### Razón/datos de respaldo:

Los subtipos comunes mencionados (melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma del lentigo maligno) tienen poca o nula significancia pronóstica independiente del espesor del tumor, la interpretación es subjetiva y proclive a variaciones,<sup>107-109,2,110</sup> y se usan principalmente para la correlación clinicopatológica. Sin embargo, la clasificación histogenética tradicional («Clark») del melanoma pone de relieve el sinnúmero de/las múltiples apariencias clínicas e histológicas de los melanomas, lo cual, si no es reconocido por los médicos y anatomopatólogos, inevitablemente retrasará el diagnóstico, con los consecuentes resultados clínicos adversos.<sup>111</sup> La clasificación tradicional ha sido blanco de críticas porque los criterios en los que se basa incluyen características clínicas (como la localización del melanoma) y características histopatológicas no tumorales (como el aspecto de la epidermis asociada y el grado de elastosis solar), y también por la superposición de criterios de definición, la falta de una asociación independiente con los resultados clínicos de los pacientes y la mínima relevancia como información determinante del manejo clínico.

Los datos epidemiológicos y genéticos sugieren que hay subgrupos de melanomas que se asocian con alteraciones genéticas específicas. Las mutaciones identificadas en los melanomas incluyen las de NRAS (15-20%), BRAF (50%), KIT (2%) y GNAQ/GNA11 (50% de los melanomas malignos uveales). Hay asociaciones entre la presencia de algunas mutaciones y la localización anatómica de un melanoma y el grado de elastosis solar.<sup>81,112</sup> La comparación de la clasificación clinicopatológica tradicional del melanoma con la clasificación basada en la presencia de mutaciones somáticas revela similitudes notables. Por ejemplo, los melanomas asociados con daño importante por exposición solar (melanomas del lentigo maligno) típicamente presentan mutaciones de NRAS y a veces de KIT, mientras que los melanomas de extensión superficial que se originan en la piel en áreas intermitentemente expuestas al sol tienen a menudo mutaciones de BRAF. Los melanomas con mutación de KIT la mayoría de las veces afectan a las partes acras (melanoma lentiginoso acro) y las mucosas. No obstante, el grado de exactitud del subtipo histogenético de melanoma (o de la evaluación histopatológica) para predecir el estado respecto de una mutación de un melanoma no es suficiente como reemplazo de los análisis de mutaciones para los fines de atención del paciente.

 [Regresar](#)

## Nota 23 - Estadificación anatomopatológica (AJCC, 7.a edición)\*- Tumor primario (T)

### Razón/datos de respaldo:

En la 7.a edición del sistema de estadificación AJCC/UICC de los melanomas, el espesor y la ulceración del tumor continúan siendo los criterios de definición de las categorías T2, T3 y T4. Además, los melanomas T1b pueden ser definidos también según el índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$  o la ulceración, no por el nivel de invasión de Clark (como en la 6.ª edición).<sup>32</sup>

El nivel de Clark IV o V se menciona en el AJCC como un criterio terciario respecto de T1b en casos sin ulceración y si «el índice mitótico no puede determinarse».<sup>30</sup>

El documento de referencia: TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition (C. Wittekind, editor) puede ser útil para realizar la estadificación.<sup>113</sup>

\* American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es la séptima edición (2010) del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC publicado por Springer Science and Business Media LLC, [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com). Actualización: 1 de julio de 2011. En espera de autorización por Copyright

 [Regresar](#)

## Nota 24 - Estadificación anatomopatológica (AJCC, 7.a edición)\*- Ganglios linfáticos regionales (G)

### Razón/datos de respaldo:

Según las recomendaciones de estadificación AJCC, cuando la información disponible es insuficiente para determinar la subcategoría de estadificación N en el momento del informe del melanoma primario, esta debe registrarse con una «X» (es decir, Nx).

En la 7.ª edición del sistema de estadificación AJCC/UICC, las categorías N1 y N2 todavía corresponden al compromiso ganglionar microscópico y macroscópico, respectivamente (recomendándose la biopsia del ganglio linfático centinela para la estadificación anatomopatológica). La positividad de un ganglio linfático se define por la presencia de células de melanoma identificadas en secciones con tinción de hematoxilina y eosina, o en secciones con tinción solamente inmunohistoquímica. Otros criterios para la categoría N son las lesiones satélites, las metástasis en tránsito y las lesiones microsatélites. La estadificación M sigue estando determinada por la localización de las metástasis a distancia y la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH), pero los pacientes con metástasis regionales aisladas procedentes de una localización primaria desconocida deben categorizarse como estadio III, no como estadio IV, porque su pronóstico corresponde al de la enfermedad en estadio III desde una localización conocida del tumor primario.

El comité de estadificación AJCC suprimió la designación MX de la 7.ª edición del sistema TNM AJCC/UICC. La asignación anatomopatológica de la presencia de metástasis (pM1) requiere una biopsia positiva para cáncer desde una localización metastásica.

\* American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es la séptima edición (2010) del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC publicado por Springer Science and Business Media LLC, [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com). Actualización: 1 de julio de 2011. En espera de autorización por Copyright

 [Regresar](#)

## Referencias

1. Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *Journal of Surgical Oncology* 2004;86(4):200–211.
2. Scolyer RA, Mihm Jr MC, Cochran AJ, Busam KJ, McCarthy SW. Pathology of melanoma. In: Balch CM, Houghton Jr A, Sober A, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma*. 5 ed. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2009. p 205–248.
3. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S-J, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. Analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97(6):1488–1498.
4. Balch CM, Murad TM, Soong SJ. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Annals of Surgery* 1978;188(6):732–742.
5. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(16):3622–3634.
6. Scolyer RA, Crotty KA, Palmer AA, McCarthy SW. Pagetoid spread of melanocytes in Spitz naevi: authors' reply *Pathology* 2002;34(6):591.
7. Tan K-B, Murali R, Thompson JF, Arnold CJ, McCarthy SW, Scolyer RA. Current perspectives on the pathologic diagnosis and reporting of melanocytic tumors. *Italian Journal of Dermatology and Venereology* 2007;142(2):83–97.
8. Scolyer RA, Prieto VG. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20(1):19-37.
9. Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Strutton GM, Elder DE. Incomplete biopsy of melanocytic lesions can impair the accuracy of pathological diagnosis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006;47(1):71–73.
10. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365(9460):687–701.
11. Scolyer RA, McCarthy SW, Elder DE. Frontiers in melanocytic pathology. *Pathology* 2004;36(5):385–386.
12. Armour K, Mann S, Lee S. Dysplastic naevi: to shave, or not to shave? A retrospective study of the use of the shave biopsy technique in the initial management of dysplastic naevi. *Australasian Journal of Dermatology* 2005;46(2):70–75.
13. Dymock RB, Menz J. Recurrent melanocytic naevi following partial removal (pseudomelanoma). *Australasian Journal of Dermatology* 1986;27(2):67–69.
14. Kornberg R, Ackerman AB. Pseudomelanoma: recurrent melanocytic nevus following partial surgical removal. *Archives of Dermatology* 1975;111(12):1588–1590.
15. Suster S. Pseudomelanoma. A pathologist's perspective. *International Journal of Dermatology* 1986;25(8):506–507.
16. Thompson JF, Ollila DW. Optimum excision margins for melanoma. *Lancet* 2011;378:1608-1610.
17. Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* 2013;258:152-157.
18. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004835.
19. Heenan PJ. Local recurrence of melanoma. *Pathology* 2004;36(5):491–495.
20. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow Excision (1-cm Margin) - A Safe Procedure For Thin Cutaneous Melanoma. *Archives of Surgery* 1992;126:438-441.
21. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000.;89:1495-1501.
22. Balch CM, Soong S, Smith T et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Annals of Surgical Oncology* 2001;8:101-108.
23. Khayat D, Rixe O, Martin G et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) - Long-term results of a large European multicentric phase III study. *Cancer* 2003; 97:1941-1946.

24. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *New England Journal of Medicine* 2004;350:757-766.
25. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46:270-283.
26. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L et al. . Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2010;163:238-256.
27. Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK et al. Melanoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009;7:250-275.
28. Shiao CJ, Thompson JF, Scolyer RA. Controversies and evolving concepts in the diagnosis, classification and management of lentigo maligna. *Expert Rev Dermatol* 2013;8:195-214.
29. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery* 1970;172(5):902-908.
30. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed.: New York, NY.: Springer; 2010.
31. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(16):3635-3648.
32. AJCC (American Joint Committee on Cancer). *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.
33. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo S, McCarthy SW, Palmer AA, Nicoll KD, Dutta B, Slobedman E, Watson GF, Stretch JR. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *American Journal of Surgical Pathology* 2003;27(12):1571-1576.
34. Clark W, Jr, Elder D, Guerry D, Braitman L, Trock B, Schultz D, Jynnestvedt M, Halpern A. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *Journal of the National Cancer Institute* 1989;81(24):1893-1904.
35. Grande Sarpa H, Reinke K, Shaikh L, Leong SP, Miller JRr, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2006;30(11):1396-1400.
36. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong S, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45(12):3012-3017.
37. in't Hout FEM, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* in press.
38. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology* 2005;32(4):268-273.
39. Gimotty P, Elder D, Fraker D, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, Ming ME, Schuchter L, Spitz FR, Czerniecki BJ, Guerry D. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(9):1129-1134.
40. Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V, Suter L. Can immunohistochemical markers and mitotic rate improve prognostic precision in patients with primary melanoma? *Cancer* 1999;85(11):2391-2399.
41. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *European Journal of Cancer* 2002;38(4):511-516.
42. Gimotty P, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, Hotz S, Raines S, Ming ME, Wahl P, Guerry D. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(31):8048-8056.
43. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Morena-Picot S, Insa A, Fortea J. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Research* 2005;15(3):169-177.
44. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, Scolyer RA, Milton GW, McCarthy WH, Colman MH, McGovern VJ. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Annals of Surgical Oncology* 2004;11(4):426-433.
45. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM,

- Mihm MC Jr, Morton DL, Sondak VK. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011 Jun 1;29(16):2199-2205.
46. Scolyer RA, Thompson JF. Mitotic rate in melanoma should be recorded as the number of mitoses per mm<sup>2</sup> (not per high power field): surgeons tell your pathologists! . *Am J Surg Pathol* 2013;In press.
  47. Harrist TJ, Rigel DS, Day CLJ, Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR, Harris MN, Kopf AW, Friedman RJ, Golomb FM, Cosimi AB, Gorstein F, Malt RA, Wood WC, Postel A, Hennessey P, Gumport SL, Roses DF, Mintzis MM, Raker JW, Fitzpatrick TB, Mihm Jr MC. 'Microscopic satellites' are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53(10):2183-2187.
  48. León P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark Jr WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Archives of Surgery* 1991;126(12):1461-1468.
  49. Day Jr CL, Harrist TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ, Pasternack BS, Kopf AW, Fitzpatrick TB, Mihm Jr MC. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Annals of Surgery* 2001;194(1):108-112.
  50. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR, Kashani-Sabet M. The role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Archives of Dermatology* 2005;141:739-742.
  51. Kelly J, Sagebiel R, Clyman S, Blois M. Thin level IV malignant melanoma — a subset in which level is the major prognostic indicator. *Annals of Surgery* 1985;202(1):98-103.
  52. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O. Low- and high-risk malignant melanoma. I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1983;19(2):227-235.
  53. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Archives of Dermatology* 2001;137(9):1169-1173.
  54. Yun SJ, Gimotty PA, Hwang WT et al. High lymphatic vessel density and lymphatic invasion underlie the adverse prognostic effect of radial growth phase regression in melanoma. *Am J Surg Pathol Case Rev* 2011;35:235-242.
  55. Xu X, Chen L, Guerry D et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:229-237.
  56. Petersson F, Diwan AH, Ivan D 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;36:1157-1163.
  57. Clemente CG, Mihm MC, Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77(7):1303-1310.
  58. Mihm Jr MC, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Laboratory Investigation* 1996;74(1):43-47.
  59. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, Saw RP, Thompson JF. Tumor-infiltrating lymphocyte grade (TIL grade) is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in cutaneous melanoma patients. *J Clin Oncol* 2012;30:2678-2683.
  60. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(7):869-875.
  61. Cook MG, Spatz A, Brocker EB, Ruitter DJ. Identification of histological features associated with metastatic potential in thin (<1.0 mm) cutaneous melanoma with metastases. A study on behalf of the EORTC Melanoma Group. *Journal of Pathology* 2002;197:188-193.
  62. Smithers BM, McLeod GR, Little JH. Desmoplastic, neural transforming and neurotropic melanoma: a review of 45 cases. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1990;60(12):967-972.
  63. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill R. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 1995;75(2):478-494.
  64. McCarthy SW, Crotty KA, Scolyer RA. Desmoplastic melanoma and desmoplastic neurotropic melanoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasian A, editors. *World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2006. p 76-78.
  65. Pasquali S, van der Ploeg AP, Mocellin S et al. Lymphatic biomarkers in primary melanomas as

- predictors of regional lymph node metastasis and patient outcomes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26:326-337.
66. Baer SC, Schultz D, Synnestvedt M, Elder DE. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer* 1995;76(11):2242-2247.
  67. Murali R, Shaw HM, Lai K et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer* 2010;116:4130-4138.
  68. Sassen S, Shaw HM, Colman MH et al. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:630-637.
  69. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;113:2770-2778.
  70. Scolyer RA, Thompson JF. Desmoplastic melanoma: a heterogeneous entity in which subclassification as "pure" or "mixed" may have important prognostic significance. *Ann Surg Oncol* 2005;12:197-199.
  71. Busam K, Mujumdar U, Hummer A, Nobrega J, Hawkins W, Coit D, Brady M. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *American Journal of Surgical Pathology* 2004;28(11):1518-1525.
  72. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998;83(6):1128-1135.
  73. Jain S, Allen PW. Desmoplastic malignant melanoma and its variants. A study of 45 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 1989;13(5):358-373.
  74. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, Panageas KS, Coit DG, Gyorki DE, Linehan DC, Brady MS. Desmoplastic melanoma: a pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12(3):207-213.
  75. Gyorki DE, Busam K, Panageas K, Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous desmoplastic melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 2003;10(4):403-407.
  76. Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG, Ballo MT, Johnson MM, Mansfield PF, Lee JE, Cormier JN, Gershenwald JE. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 2006;106(4):900-906.
  77. Arora A, Lowe L, Su L, Rees R, Bradford C, Cimmino VC, Chang AE, Johnson TM, Sabel MS. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 2005;104(7):1462-1467.
  78. Shaw HM, Quinn MJ, Scolyer RA, Thompson JF. Survival in patients with desmoplastic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(8):E12-E13.
  79. Busam KJ. Cutaneous desmoplastic melanoma. *Advances in Anatomic Pathology* 2005;12(2):92-102.
  80. McCarthy S, Scolyer R, Palmer A. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology* 2004;36(5):445-451.
  81. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2005;353(20):2135-2147.
  82. McCarthy SW, Scolyer RA. Pitfalls and important issues in the pathologic diagnosis of melanocytic tumors. *Ochsner J* 2010;10:66-74.
  83. Chakera AH, Hesse B, Burak Z et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.
  84. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW et al. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:100-111.
  85. Scolyer RA, Murali R, Satzger I et al. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol* 2008;17:165-174.
  86. Starz H. Pathology of the sentinel lymph node in melanoma. *Semin Oncol* 2004;31:357-362.
  87. Carson KF, Wen DR, Li PX et al. Nodal nevi and cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 1996;20:834-840.
  88. Messina JL, Glass LF, Cruse CW et al. Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:686-690.
  89. Li LX, Scolyer RA, Ka VS et al. Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1197-1202.
  90. Itakura E, Huang RR, Wen DR et al. "Stealth" melanoma cells in histology-negative sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1657-1665.

91. Yan S, Brennick JB. False-positive rate of the immunoperoxidase stains for MART1/MelanA in lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2004;28:596-600.
92. Kunte C, Geimer T, Baumert J et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:655-662 quiz 637.
93. Murali R, Desilva C, Thompson JF et al. Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. *Ann Surg* 2011;253:1155-1164.
94. Ariyan C, Brady MS, Gonen M et al. Positive nonsentinel node status predicts mortality in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:186-190.
95. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248:949-955.
96. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1152-1158.
97. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR et al. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol* 2004;17:747-755.
98. Dewar DJ, Newell B, Green MA et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345-3349.
99. Wiener M, Acland KM, Shaw HM et al. Sentinel node positive melanoma patients: prediction and prognostic significance of nonsentinel node metastases and development of a survival tree model. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1995-2005.
100. Younan R, Bougrine A, Watters K et al. Validation study of the s classification for melanoma patients with positive sentinel nodes: the Montreal experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1414-1421.
101. Starz H, Balda BR, Kramer KU et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110-2121.
102. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P 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;29:2206-2214.
103. Murali R, Desilva C, Thompson JF et al. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:4441-4449.
104. Cadili A, Scolyer RA, Brown PT et al. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3015-3020.
105. Scolyer RA, Li LX, McCarthy SW et al. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol* 2004;122:532-539.
106. Murali R, Cochran AJ, Cook MG et al. Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer* 2009;115:5026-5037.
107. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington; 2008.
108. Barnhill RL. Malignant melanoma. In: Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ, editors. *Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma*. 2 ed. New York: Springer Publishing; 2004. p 238-356.
109. Massi D, LeBoit PE. Patterns of melanoma in situ. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. Wurzburg, Germany: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2004. p 413-429.
110. Weyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C, Schill WB, Bonczkowitz M. Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. *Cancer* 1999;86(2):288-299.
111. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol* 2011;5(2):124-136.

112. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(11):806–812.
113. Wittekind C, editor. *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use: The Union for International Cancer Control (UICC)*, Wiley-Blackwell; 2012.