



**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**  
**FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA**  
**TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA**

**MELANOMA SIRINGOTROPO: CARACTERÍSTICAS E IMPLICACIÓN  
PRONÓSTICA**

**SEIJO RAPOSO, JORGE**

**DR. JOSÉ MANUEL SUÁREZ PEÑARANDA**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓXICA**

**CURSO ACADÉMICO 2019/2020**

**CONVOCATORIA: XUÑO 2020**

## ÍNDICE

- 1) Resumen
- 2) Introducción
  - a. Definición de melanoma
  - b. Incidencia / epidemiología
  - c. Factores de riesgo
  - d. Tipos clínico-patológicos y alteraciones moleculares:
    - 2.1. Melanomas asociados a bajo daño solar acumulado
    - 2.2. Melanomas asociados a elevado daño solar acumulado
    - 2.3. Melanoma desmoplásico
    - 2.4. Melanomas no asociados a daño solar
      - 2.4.1. Melanoma de Spitz
      - 2.4.2. Melanomas acros
      - 2.4.3. Melanomas mucosos
      - 2.4.4. Melanomas sobre nevus congénitos
      - 2.4.5. Melanomas sobre nevus azules
      - 2.4.6. Melanomas uveales
      - 2.4.7. Melanoma siringotropo
  - e. Factores pronósticos
- 3) Objetivos
- 4) Material y métodos
- 5) Presentación de los casos
- 6) Discusión
- 7) Conclusiones
- 8) Referencias/bibliografía

## 1) Resumen

El **melanoma** es un tumor maligno cuyo principal factor pronóstico es la infiltración en profundidad, evaluado con el **Índice de Breslow**. Los melanomas siringotropos son una variedad histológica rara de melanomas, generalmente, acros, en las que existe una extensión del tumor en profundidad a través de las glándulas sudoríparas más allá del nivel alcanzado por la infiltración dérmica a partir de la epidermis. En estos casos, no está claro cómo medir el Índice de Breslow, que puede estimarse tanto desde la epidermis como desde las glándulas sudoríparas en niveles profundos de la piel. Tampoco se conocen las consecuencias de la extensión intraepitelial a través de las glándulas.

Se presentan dos casos de melanoma siringotropo y se hace una revisión de la literatura a fin de sintetizar las características clínicas y patológicas de esta entidad y estimar las consecuencias de este inusual patrón de crecimiento en el pronóstico de los pacientes.

## 2) Introducción

### A) Definición de melanoma

El melanoma es una **neoplasia maligna de origen melanocítico**, células implicadas en la coloración de la piel a través de la producción de melanina, que puede encontrarse en piel (siendo esta la localización más frecuente), mucosas, meninges así como en la coroides del ojo y en casos extraños a nivel visceral (intestino). Se trata de la forma de cáncer de piel que mayor gravedad reviste.

### B) Incidencia / epidemiología

La **incidencia** de melanoma ha aumentado en los últimos años, principalmente en sujetos de piel clara y en relación con la exposición solar (1). Con respecto a nuestro país la incidencia ajustada por 100.000 habitantes es de 5,85 (2). La American Cancer Society unos 100.350 nuevos casos de melanoma (alrededor de 60,190 en hombres y 40,160 en mujeres) para el año.

En cuanto a **mortalidad global** representa en torno al 60-70% de mortalidad por cáncer de piel, siendo apenas el 1% de los cánceres de piel. Los fallecimientos por melanoma suponen el 0.7% de la mortalidad del cáncer a nivel global, un total de 41000 fallecimientos en 2002, siendo un 66% en países subdesarrollados. En España mueren al año alrededor de 700 personas debido a esta entidad, siendo la media de edad en torno a la sexta década de vida según la Asociación Española Contra el Cáncer (3).

En hombres es el quinto cáncer en cuanto a incidencia en los EE.UU. En España la tasa de mortalidad es inferior al resto de países europeos, con una tasa de supervivencia al alza, como menciona el estudio EUROCARE-III (4), siendo la supervivencia a 5 años del 90% en mujeres y del 74% en hombres, frente a la media europea de 84% y 75% respectivamente.

En poblaciones de mayor nivel socioeconómico la incidencia es mayor, sin embargo en clases socioeconómicas más bajas la mortalidad es mayor, siendo diagnosticado en estadíos más avanzados.

Como conclusión podemos hablar de un aumento de la incidencia, pese a ello si bien antiguamente era considerada una entidad fatal actualmente la mayoría de melanomas se extirpan quirúrgicamente ante un mayor conocimiento de sus signos precoces.

### C) Factores de riesgo

En cuanto a factores de riesgo se trata de una entidad **multifactorial**, donde intervienen factores genéticos y ambientales.

Es relativamente conocida la relación existente entre **nevus** y melanomas. La presencia de un elevado número de nevos melanocíticos, especialmente si muestran la morfología de nevos displásicos, antecedentes familiares son los principales factores de riesgo del melanoma (5). La presencia de nevos preexistentes, es decir un tumor benigno de origen melanocítico, está implicado en aproximadamente el 25% de melanomas (6). A este respecto parece haber una correlación entre el número de nevos y el riesgo de melanoma. En cuanto a nevos congénitos los de tamaño gigante (mayor a 20mm) presentan mayor riesgo. La presencia de nevos adquiridos también se ha asociado a un mayor riesgo de melanoma (7).

En relación con los nevos también estarían implicados a nivel diagnóstico los **criterios ABCDE**, establecidos en 1985 y con una sensibilidad que oscila entre el 57% y el 90%(8), siendo una herramienta útil en el reconocimiento de signos precoces de melanoma en nevos u otras lesiones cutáneas de significado incierto.

En cuanto a la **edad**, las mujeres adultas jóvenes son más susceptibles al melanoma, sin embargo la incidencia a partir de los 40 años se concentra más en los hombres (9). La localización de las lesiones también tiene variaciones según el sexo; en hombres predominaría en el tronco, mientras que en mujeres es más común en extremidades. El melanoma también presenta más incidencia en población blanca, sin embargo el riesgo de desarrollo de melanoma plantar es igual en poblaciones blancas y negras, por otra parte se ha observado mayor incidencia de melanomas no cutáneos en población negra.

Al igual que otros cánceres de piel la **exposición solar** desempeña un factor de riesgo importante en el melanoma. La existencia de quemaduras solares en la infancia también se ha asociado a mayor riesgo de melanoma. Dentro de estos factores también destaca la exposición lúdica a radiación ultravioleta (10).

Determinadas características fenotípicas como pelo rojo, piel u ojos claros, dificultad para pigmentación, presencia de pecas han sido señalados como factores de riesgo (11).

En cuanto a antecedentes familiares/genéticas distintas mutaciones como CDKN 2A o CDK4 están relacionadas con mayor predisposición a melanoma y aparición precoz del mismo (12). Determinadas formas de cáncer familiar como el Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Lynch II o formas de retinoblastoma estarían relacionadas con la aparición de melanomas.

En pacientes inmunodeprimidos también se ha observado una mayor incidencia, especialmente en pacientes con SIDA, siendo además formas más agresivas.

Finalmente, pacientes con inestabilidad en la reparación del ADN así como la presencia de xeroderma pigmentoso tienen alto riesgo de desarrollo de melanoma.

#### D) Tipos clínico-patológicos y alteraciones moleculares

La clasificación clínico-patológica de McGovern y Clark et al continúa estando vigente (13, 14). Dicha clasificación divide los patrones de crecimiento del melanoma en dos fases: una primera **fase de crecimiento radial (FCR)** donde la neoplasia crece horizontalmente en las capas superficiales de la piel (epidermis y dermis superficial) sin tener capacidad de metástasis, posteriormente se produce una fase de invasión más profunda conocida como **fase de crecimiento vertical (FCV)**, formando nidos en la dermis de mayor tamaño que el mayor nido intraepitelial, esta fase también se define por la presencia de mitosis o nidos con más de 20 células.

Al respecto de la clasificación clinicopatológica también hay que señalar la clasificación multidimensional de Bastian (15) que se complementa con la anteriormente expuesta. Esta clasificación divide a los melanomas en diferentes vías según su exposición o no a luz solar. En el caso del subgrupo de melanoma nodular y el de extensión superficial se ha asociado a un bajo grado de daño solar acumulado, mientras que el lentigo melanoma se asocia con un mayor grado de daño solar. Por último otras vías no estarían relacionadas con exposición solar alguna, dichas entidades serán tratadas posteriormente.

En cuanto a factores genéticos destacan las mutaciones del oncogen BRAF p.V600 (16) en fases iniciales y estrechamente vinculadas a la exposición solar. En la progresión hacia lesiones intermedias estarían implicadas mutaciones adicionales como el promotor TERT, causando una expresión aumentada de las telomerasas dando lugar a una inmortalización de la célula (17) mientras que en el mantenimiento de estas alteraciones en las telomerasas estarían implicados genes como POT1, ACD y TERF2IP. Por último, en la potencial invasividad han sido identificados factores genéticos como mutaciones en los genes CKN2A o ARID1A/1B/2D (18). Finalmente el potencial metastásico está determinado por mutaciones en el gen supresor tumoral PTEN y en el oncogen p53.

#### 2.1) Melanomas asociados a bajo daño solar acumulado

El **melanoma de extensión superficial** constituye el 70% de los melanomas cutáneos (5), siendo el subtipo de melanoma predominante en raza blanca. En esta variante no hay diferencias reseñables entre hombres y mujeres.

Como antes se mencionó esta variante está relacionada con la exposición solar pero en áreas con escaso daño crónico solar por lo que predomina en zonas como en la espalda en ambos sexos o en la parte posterior de las piernas en mujeres. En relación con la exposición solar se ha identificado como factor de riesgo quemaduras repetidas en la infancia.

Casi siempre surgen de novo aunque en un 20% de los casos se identifica un nevus residual (19), pese a esto se piensa que es una asociación meramente casual.

Macroscópicamente presentan bordes afilados y gran variedad de presentaciones cromáticas pudiendo presentar desde zonas con regresión hasta zonas totalmente acrómicas, ulceraciones, sangrado, etc (3).

En cuanto a las características microscópicas de esta variante la fase de crecimiento horizontal es grande, llegando a más de 1 cm de diámetro. En esta fase se forman nidos en la unión dermoepidérmica, destacando células con núcleos de gran tamaño, hipercromáticos y citoplasma eosinófilo. En su fase de crecimiento vertical pueden aparecer sueltas de células en la dermis o una extensión directa de los nidos hacia la misma.

A nivel molecular predomina las alteraciones en la vía de BRAF, activando así la MAPK (19). El promotor TERT está también implicado. También CDKN2A en formas invasivas, mientras que en formas primarias avanzadas aparecen mutaciones en PTEN y TP53 (20). La alteración en el número de cromosomas también tiene una gran implicación.

Los **melanomas nodulares asociados a menor daño solar** constituyen el 5% de los mismos y predominan en tronco y miembros (5).

Los melanomas nodulares carecen de fase de crecimiento horizontal mientras que a nivel molecular destaca la mutación en BRAF p.V600. Por otra parte las modificaciones en los remodeladores de cromatina SWI/SNF parecen tener una cierta implicación.

## 2.2) Melanomas asociados a elevado daño solar acumulado

Dentro de las entidades asociadas a un mayor daño por exposición solar acumulativo destacarían las variantes de **lentigo maligno** y el **melanoma nodular con alto grado de daño solar**, apareciendo en individuos de mayor edad predominando en tronco, cuello, cabeza y extremidades. Esta variante afecta mayormente a varones.

El lentigo maligno, en contraposición al grupo anterior, se originan de melanomas in situ. Por el contrario el nodular no tiene componente in situ.

Macroscópicamente el lentigo maligno melanoma se presenta como una mácula de bordes irregulares y mal definidos. Presentan una amplia gama de pigmentaciones y su crecimiento es generalmente lento.

A nivel microscópico Las células son más pequeñas y tienen menos contenido citoplasmático y menos pigmentación. A nivel genético surgen mutaciones donde predominan NF1, NRAS y posiblemente KIT (21). En estas variantes se produce un mayor número de mutaciones puntuales de bases, principalmente citosinas por timinas, considerada como característica del daño inducido por la radiación UV. Se trata de uno de los cánceres con mayor rango de mutaciones (30 mutaciones/Mb de ADN). La variante lentiginosa tiene un borde más indefinido que los melanomas de extensión superficial así como menos nidos con respecto a las variantes nodulares.

### 2.3) Melanoma desmoplásico

Respecto a los **melanomas desmoplásicos** se trata de una variante de fase de crecimiento vertical que surge en las variantes lentiginosas acral y mucosa o raramente en formas nodulares, y que está fuertemente asociada con daño solar. Constituyen entre 1-4% del total de melanomas, con un predominio en varones y un pico etario situado en la sexta década de la vida. Se localizan principalmente en zonas fotoexpuestas como cabeza y cuello.

Macroscópicamente casi la mitad carecen de pigmentación y la mayoría se presentan como una placa indurada e indolora con apariencia cicatricial. Aunque es más inusual puede surgir de novo.

A nivel microscópico podemos encontrar células fusiformes separadas por fibras de colágeno o estroma fibroso.

En cuanto a las alteraciones genéticas esta variante carece de mutaciones en BRAF. Aquí destacan mutaciones en NF1, en el promotor NFKBIE, mutaciones activadoras de MAPK (ERK) (22). El rango de mutaciones en el melanoma desmoplásico es el más elevado con una media de 62 mutaciones/Mb de ADN. La IHQ con SOX10 es útil para ver el grado de confluencia de las proliferaciones de melanocitos .

### 2.4) Melanomas no asociados a daño solar

#### 2.4.1) Melanoma de Spitz (tumor de Spitz maligno)

En cuanto a los **melanomas de Spitz** no está clara la relación con el **nevus de Spitz**. Esta variante afecta a individuos más jóvenes aunque son menos agresivos (23). En cuanto a factores etiológicos no parece haber relación con la exposición solar.

Histológicamente posee células fusiformes y epitelioides. y poseen mutaciones distintivas en HRAS, fusión de kinasas en ROS1, NTRK1, NTRK3, ALK, BRAF, MET, RET, MAP3K8 (24) y alteraciones en el promotor TERT en las variantes agresivas. La homocigosis en la

delección de 9p21 en Spitz atípicos está asociado con una mayor agresividad. La subvariante con inactivación de BAP-1 está relacionado con la vía de BRAF (25).

#### 2.4.2) Melanomas acros

Esta variante se localiza en la **piel glabra**. Histológicamente es pertinente señalar las características específicas de este tejido ya que en estas localizaciones no existe pelo y en ella el grueso estrato córneo ejerce como factor protector frente a la radiación UV. En los melanomas acrales los traumas previos podrían ser factores de riesgo (26,27), mientras que la exposición solar no tendría implicación etiológica.

A nivel histológico dentro de la fase de crecimiento horizontal destaca una proliferación de células con crecimiento lentiginoso pudiendo esta fase durar un largo período de tiempo debido a la barrera física que supone el estrato córneo de la piel glabra dentro de la epidermis y por la existencia de factores biológicos, mientras que en la vertical son fusiformes e incluso desmoplásicas.

Estos tumores están pobremente circunscritos, en sus zonas periféricas no encontramos nidos, sino células sueltas, las alteraciones genéticas pueden hallarse en melanocitos aparentemente normales situados en la periferia lo que ha sido denominado como “**efecto campo**” (28). Este melanoma está relacionado con cierto neurotropismo (29) y con la invasión del tejido óseo circundante a estas partes acras.

A nivel genético destacan mutaciones en BRAF, NRAS y KIT. También podemos encontrar abundantes amplificaciones de genes como CCND1 (ciclina D1) y KIT (30). Por último cabe señalar la presencia de una actividad kinasa aumentada (31) en algunos casos a través de mutaciones en ALK o RET.

#### 2.4.3) Melanomas mucosos

Esta variante surge en las **membranas mucosas**, predominando en genitales, mucosas oral, nasal y conjuntival.

A nivel etiológico los melanomas mucosos tampoco están relacionados con la exposición solar y apenas se conocen factores etiológicos relacionados con el mismo.

Microscópicamente comparte ciertos patrones de crecimiento con la variante acral ya que fase de crecimiento vertical destaca por la proliferación de células fusiformes que pueden tener un crecimiento desmoplásico.

Predominan mutaciones en KIT y NRAS, mientras que BRAF es raramente visto.

#### 2.4.4) Melanomas sobre nevos congénitos

Los **nevus congénitos** aparecen en el 1% de los recién nacidos. En función de su tamaño se dividen en pequeños, medianos y grandes. Los melanomas originados de **nevus congénitos gigantes** tienen un predominio en la niñez.

Esta variante derivada de nevus congénitos tiene factores de riesgo desconocidos aunque aparentemente la exposición solar como factor etiológico parece descartable.

A nivel molecular muestran distintas mutaciones según su tamaño; en los nevus congénitos y adquiridos en la niñez destacan las mutaciones en NRAS, especialmente en los de tamaño grande e intermedio(32) mientras que los nevus pequeños y medianos tienen mayor proporción de mutaciones en BRAF, por lo que aquí sí podría estar implicada la exposición solar. Por otra parte también se han asociado a aberraciones cromosómicas como un número elevado de copias a nivel de 6p25 y pérdida de 9p21 (33).

#### 2.4.5) Melanomas sobre nevus azules

Los **nevus azules** son poco frecuentes, siendo los factores de riesgo en su aparición desconocidos.

Dentro del espectro de lesiones del nevus azul se distinguen variantes; común (el más frecuente), nevus azul celular, epiteloide, tipo placa (34) y el nevus azul hipopigmentado y esclerosante (35). En la mayoría de los casos los melanomas se desarrollan sobre un nevus azul celular.

Histológicamente se caracterizan por la proliferación de células grandes uniformes de escaso contenido citoplasmático, con elevado índice mitótico. Frecuentemente presentan necrosis y ulceración.

En cuanto a los melanomas derivados de nevus azules tienen alteraciones genéticas similares a la variante uveal. Destacan mutaciones en la vía de señalización de G  $\alpha$ q, afectando a los genes GNAQ y GNA11. En las variantes agresivas destaca la monosomía 3, que conduce a la pérdida de BAP1 (36), y la ganancia del cromosoma 8q. También es reseñable la amplificación del número de copias secundarias en SF3B1 y EIF1AX.

#### 2.4.6) Melanomas uveales

En la variante **melanoma uveal** existen patrones similares a la anterior aunque tiene mutaciones exclusivas y predominantes en PLCB4 y CYSLTR2 (37). Durante la progresión tumoral estarían implicados BAP1, SF3B1 y EIF1AX.

#### 2.4.7) Melanoma siringotropo

Recientemente se ha descrito un subtipo de melanoma de **partes acras**, el **melanoma siringotropo**. El melanoma siringotropo sería el que se origina desde dentro del aparato glandular. La piel de partes acras de las extremidades apenas está expuesta a la luz UV, a su vez contiene abundantes glándulas ecrinas con ausencia de folículos pilosos. Con frecuencia

este componente glandular se ve implicado en el Melanoma Lentiginoso Acral (38). El componente glandular se divide en dos partes: una porción secretora, localizada en la dermis reticular, rodeada de una capa de células mioepiteliales y una porción ductal carente de células mioepiteliales y a su vez subdividida en un componente intradérmico y otro intraepidérmico (acrosiringio). Massi et al. en su revisión de 26 casos de melanoma plantar describieron la presencia de melanocitos localizados en la periferia de los ductos e incluso sustituyendo a las células mioepiteliales (39).

Okamoto et al (40) identificaron en la porción secretora precursores melanocíticos que podrían sugerir un origen in situ de esta variante de melanoma, esto constituiría un nicho anatómico para el desarrollo de melanomas (40). Estos melanoblastos colonizan las glándulas sudoríparas durante el desarrollo, manteniéndose inmaduras y reactivándose en respuesta a estrés genómico y al envejecimiento celular.

Por otra parte se ha observado en diversos estudios (40,41) que en esta variante el componente ductal es el más afectado mientras que el componente secretor estaría implicado menos veces, en este sentido las células mioepiteliales podrían ejercer de barrera frente a la invasión tumoral. Se plantea la distinción entre melanoma siringotropo in situ y melanoma invasivo desde la epidermis. Esta variante tiene una implicación pronóstica desfavorable, ya que infiltran más profundo en la dermis reticular y en el tejido celular subcutáneo que los melanomas convencionales.

### E) Factores pronósticos

De acuerdo con la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for Internacional Cancer Control (UICC) se incluirían factores pronósticos como el espesor tumoral, ulceración, microsatelitosis e índice mitótico. El melanoma se estadifica según su **espesor** (T: definido mediante el Índice de Breslow), invasión de ganglios linfáticos(N) y la presencia o no de metástasis (M). El subtipo de melanoma apenas tiene importancia en cuanto a pronóstico y tratamiento.

La edad avanzada se ha asociado como factor pronóstico independiente, siendo esta inversamente proporcional a la supervivencia (42).

En cuanto a la localización anatómica del melanoma, la cabeza, cuello y tronco se han asociado a una mayor progresión con respecto a la localización en las extremidades (43).

Por razones aún desconocidas el sexo femenino se ha asociado a mayor supervivencia (44).

La invasión linfovascular, perineural, así como la regresión tumoral han sido relacionados con un peor pronóstico (45, 46, 47).

En función del estadiaje TNM se han determinado cuatro estadios clínicos tumorales, según la AJCC (fig.1).

En tumores en estadio I y II, es decir precoces, los principales factores pronósticos son el espesor de Breslow y la presencia de ulceración (3-10). En los tumores con espesor inferior a 1 mm el índice mitótico adquiere una cierta importancia. Los estadios III y IV están definidos por la presencia de microsateleitosis, metástasis ganglionares y metástasis a distancia, respectivamente.

En cuanto a la profundidad de la invasión existe la clasificación de Clark, que define 5 niveles: nivel I (células tumorales confinadas a la epidermis y sus anexos), nivel II (extensión a la dermis papilar, con muy pocas células de melanoma en la interfase entre la dermis papilar y reticular), nivel III (extensión a la dermis papilar ocupándola y dirigiéndose a la capa reticular pero sin invadirla), nivel IV (invasión de la dermis reticular) y nivel V (invasión del tejido celular subcutáneo). A pesar de estar en desuso (desplazada por el Índice de Breslow), los niveles de Clark relacionados con el pronóstico, presentando gradualmente peor pronóstico a medida que aumenta su nivel (48).

El **principal determinante pronóstico es el Índice de Breslow**, marcador del espesor de la lesión desde la capa granulosa o desde el fondo de la ulceración en caso de existir, siendo también importante en cuanto al abordaje terapéutico. Con respecto a este índice las lesiones se clasifican en 4 niveles: lesiones inferiores a 1mm, lesiones de entre 1 y 2 mm, lesiones de entre 2 y 4mm y finalmente lesiones superiores a 4mm (49).

Con respecto al índice de Breslow convencional en el caso de la variante siringotropa presenta una serie de problemáticas, no pudiendo seguir los criterios de Clark y el Índice de Breslow convencional para probar su profundidad. Barnhill et al (50) concluyeron a este respecto que dicho Índice no debería ser medido desde la capa granular de la epidermis (Breslow convencional) ya que esto sobreestima la profundidad, en su lugar propone medirlo desde el equivalente granular desde los anejos cutáneos, no obstante dada la morfología del componente ductal esto no siempre es posible. En el estudio de Jorge Magdaleno et al (38) en 5 de 20 muestras de melanoma con implicación del componente ecrino el uso del **Índice de Breslow siringotrópico** modificaría el T del estadio tumoral, cambiando así el abordaje terapéutico indicado de excisión local de la lesión a excisión local con BSGC.

### **3) Objetivos**

Este trabajo tiene como propósito elaborar una síntesis de los elementos característicos del melanoma siringotropo. El objetivo principal es delimitar la utilidad del **Índice de Breslow siringotrópico** como valoración para el estadiaje y abordaje terapéutico en esta entidad.

### **4) Material y métodos**

Se han estudiado dos casos de melanoma con crecimiento de tipo siringotropo recuperados a partir del archivo del Servicio de Anatomía Patológica del CHUS. Se revisaron las secciones histológicas y los datos clínicos relevantes.

La revisión bibliográfica se llevó a cabo a través de Pubmed/Medline, empleando las siguientes palabras clave syringotropic melanoma, eccrine gland melanoma.

En todo momento el material revisado se encontraba anonimizado de manera que el alumno no tenía acceso a los datos personales de los pacientes.

### **5) Presentación de casos**

Caso 1:

Paciente de 45 años, mujer. Consulta por una lesión pigmentada asintomática en la zona plantar del tercer dedo del pie derecho.

La paciente presenta antecedentes de exposición solar lúdica así como de cabinas UVA junto con una tendencia a la pigmentación cutánea. Carece de lesiones previas en la zona.

El examen físico reveló una lesión plana pigmentada, de contornos ligeramente irregulares de 0,6 cm. La lesión fue extirpada y el estudio histológico mostró una lesión melanocítica asimétrica, de contornos poco precisos, formada por abundantes nidos de células melánicas a lo largo de la unión dermo-epidérmica y, en menor medida en la dermis (Fig. 1). En ambas localizaciones el crecimiento es mayoritariamente formando nidos, con cierto grado de epidermotropismo. Es muy prominente el crecimiento a lo largo de las glándulas sudoríparas (Fig. 2 y 3), que alcanza el tejido celular subcutáneo. Las células son moderadamente atípicas, tanto en la unión dermo-epidérmica como en la dermis y muestran escasa actividad proliferativa. El índice de Breslow es de 2,8 mm, pero si se tiene en cuenta la infiltración desde el componente secretor de las glándulas es de sólo 0,12 mm.

El estudio inmunohistoquímico demostró positividad en el componente tumoral para S100, Melan-A (Fig. 4), HMB45, SOX10 y conservación de la expresión de p16. La tinción con citoqueratinas (AE1/AE3), es especular a la de los marcadores melánicos. (Fig. 5)

El estudio de mutaciones de B-RAF (Sistema COBAS 4800 de Roche) resultó negativo.

Tras valoración por un comité de melanoma multidisciplinar se acordó como tratamiento curativo una ampliación de la exéresis junto con amputación y Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). La BSGC fue diagnosticada como linfadenitis crónica reactiva sin evidencias de neoplasia. Posteriormente el comité de melanoma acordó manejar la lesión de acuerdo con el Índice Breslow de 2.8 mm, por lo tanto el estadio correspondiente era pT3aN0M0, estadio IIA con un plan de seguimiento según protocolo cada 6 meses con Eco realización de ecografía ganglionar los primeros 3 años.

Durante el seguimiento presentó dolor puntual así como un seroma con sufrimiento del colgajo. Presenta una cicatriz dérmica sin evidencia de tumor residual. Tras cultivo y cura con mupirocina inicia un tratamiento con Amoxicilina-Clavulánico. La herida quirúrgica evoluciona favorablemente con persistencia del seroma, discreta anestesia en un dedo, hinchazón de la pierna derecha.

Tras un año y siete meses de seguimiento, no hay datos de recidiva tumoral ni metástasis.

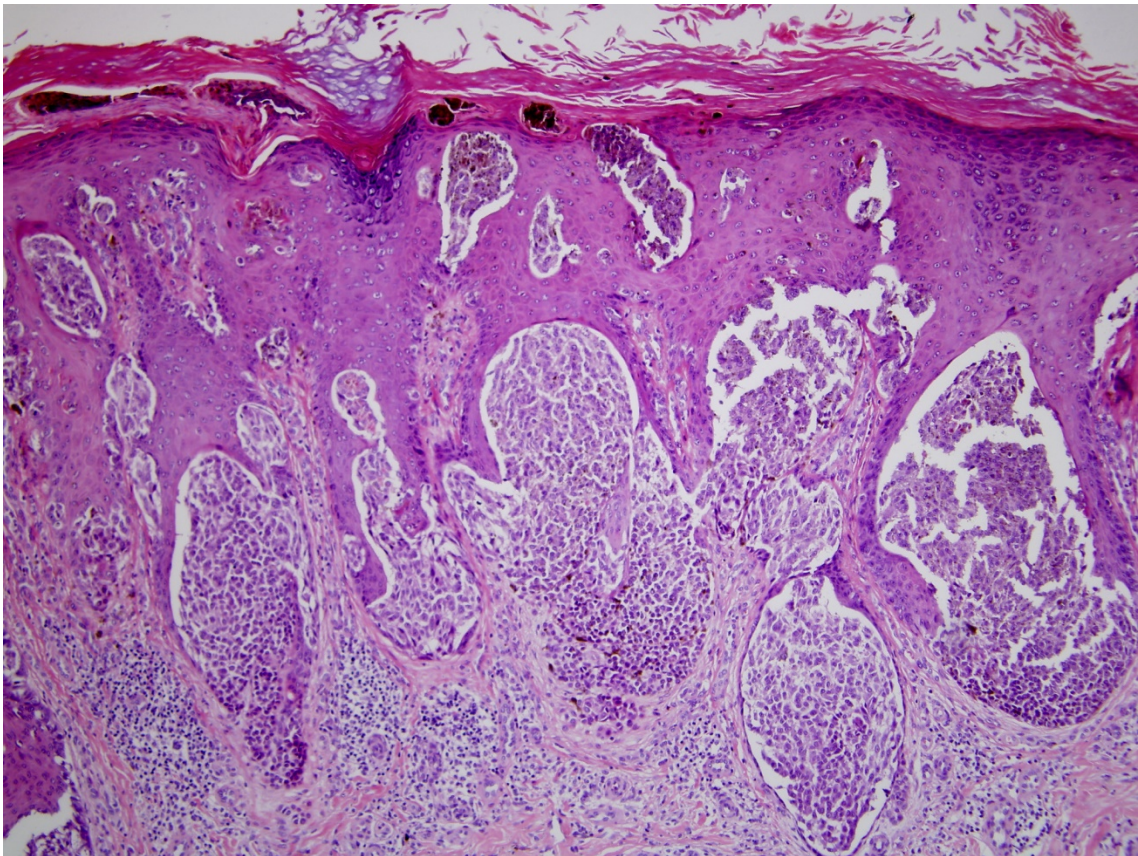


FIG 1. Biopsia diagnóstica de melanoma siringotropo del paciente del caso 1. Pueden verse múltiples nidos melánicos en la unión dermo-epidérmica, y en menor medida invadiendo la dermis.

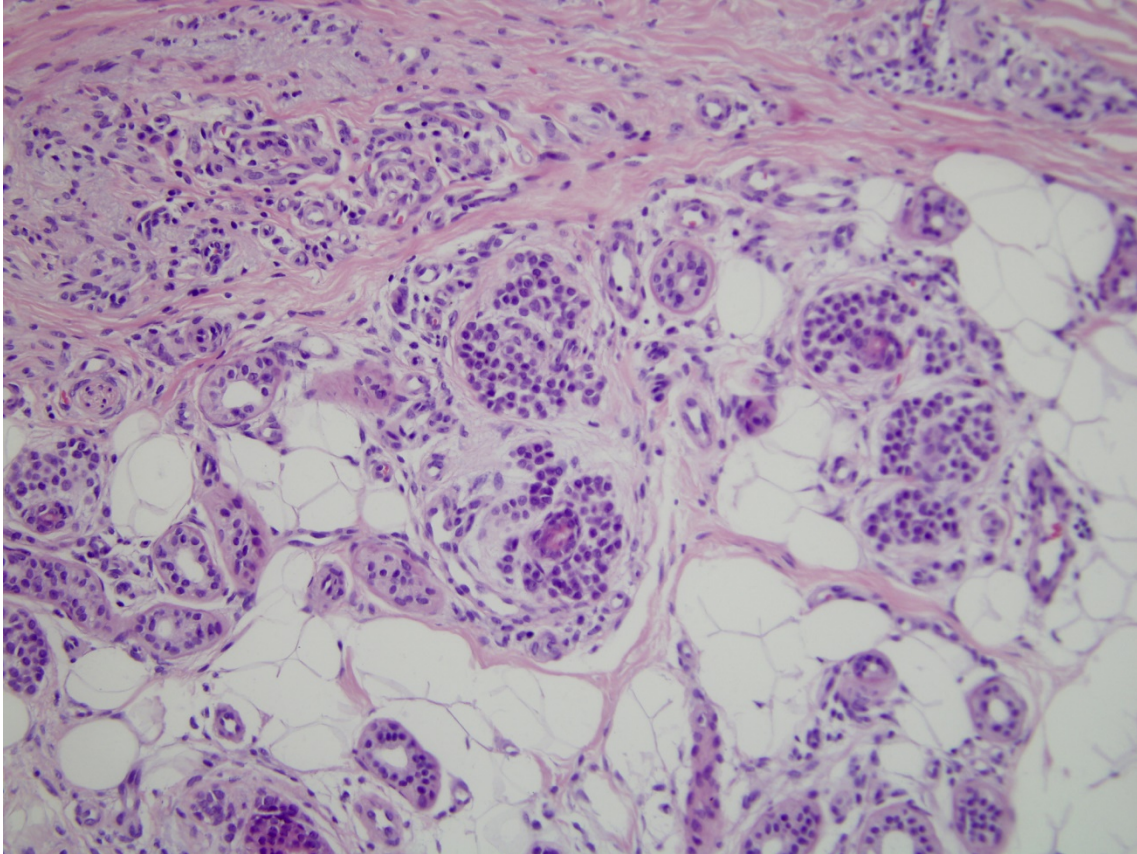


FIG2. Proliferación tumoral melánica siguiendo el trayecto de las glándulas sudoríparas en una muestra del caso 1. Se puede apreciar la invasión del tejido celular subcutáneo en la parte inferior.

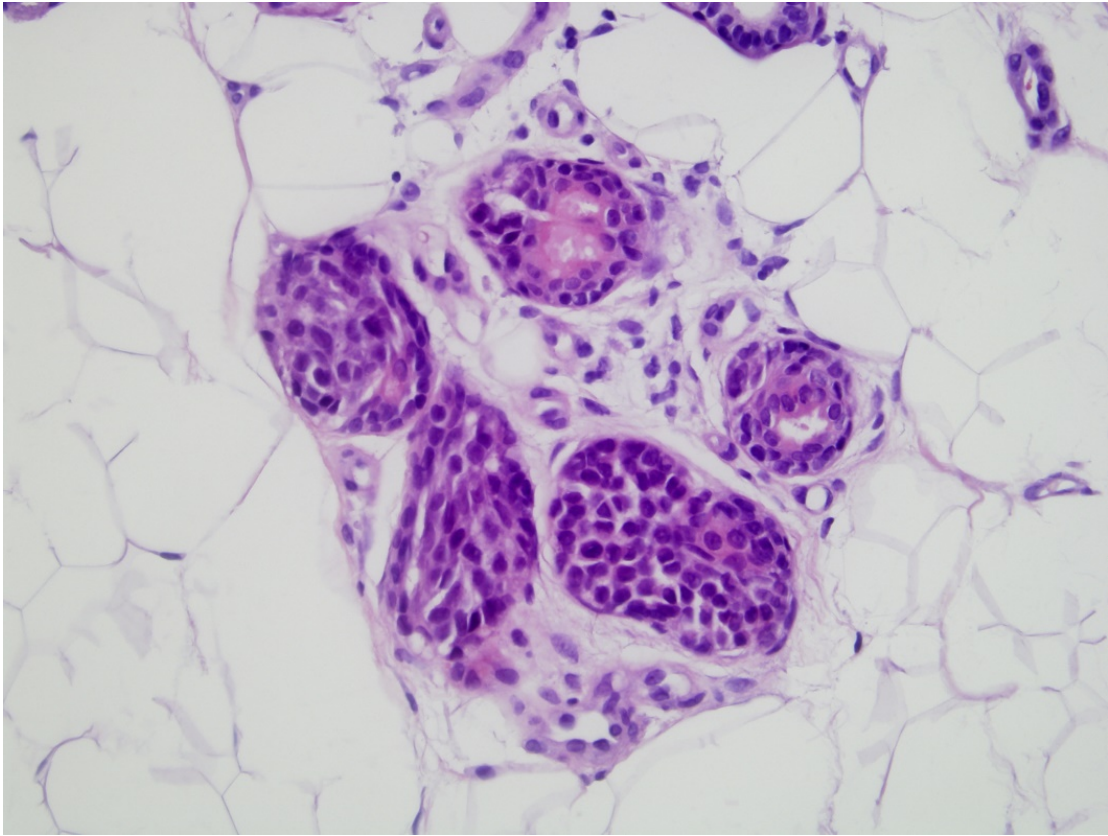


FIG 3. Nidos melánicos en glándula sudorípara a nivel del tejido celular subcutáneo en el caso 1.

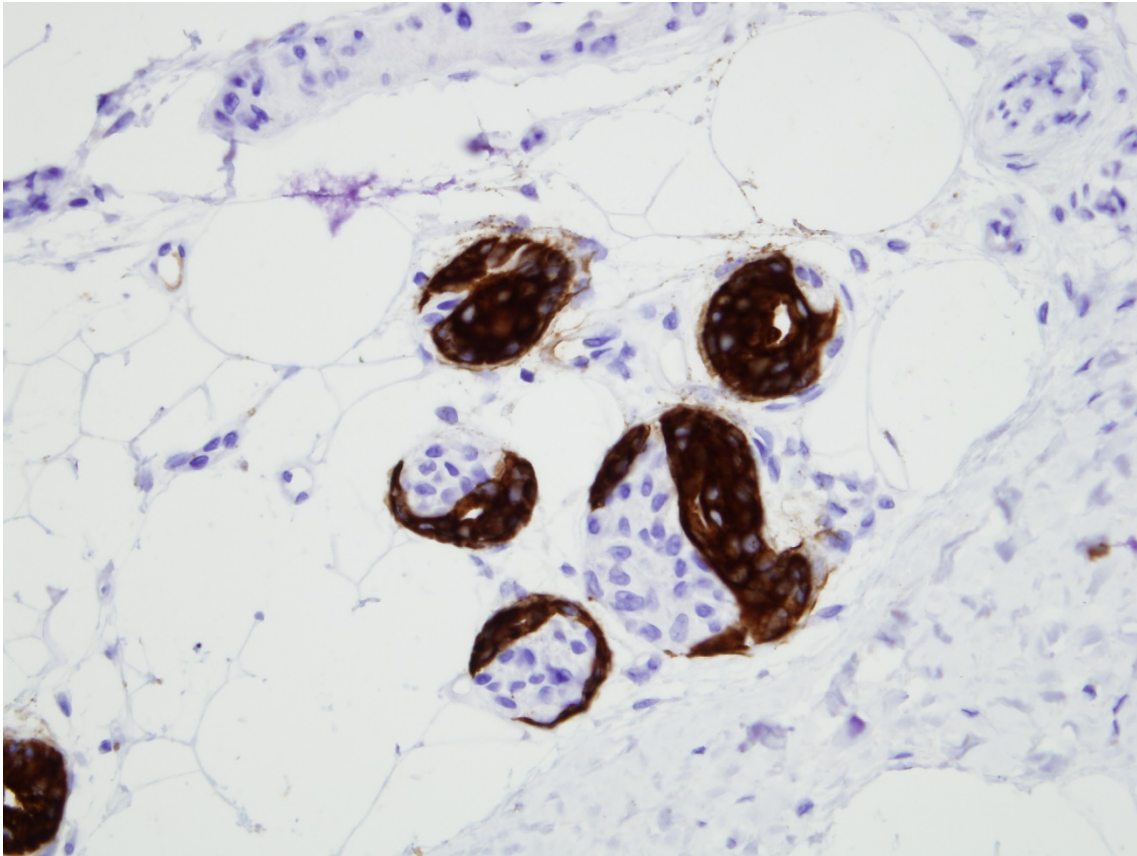


FIG 4. Tinción con Melan-A en muestra del paciente del caso 1.

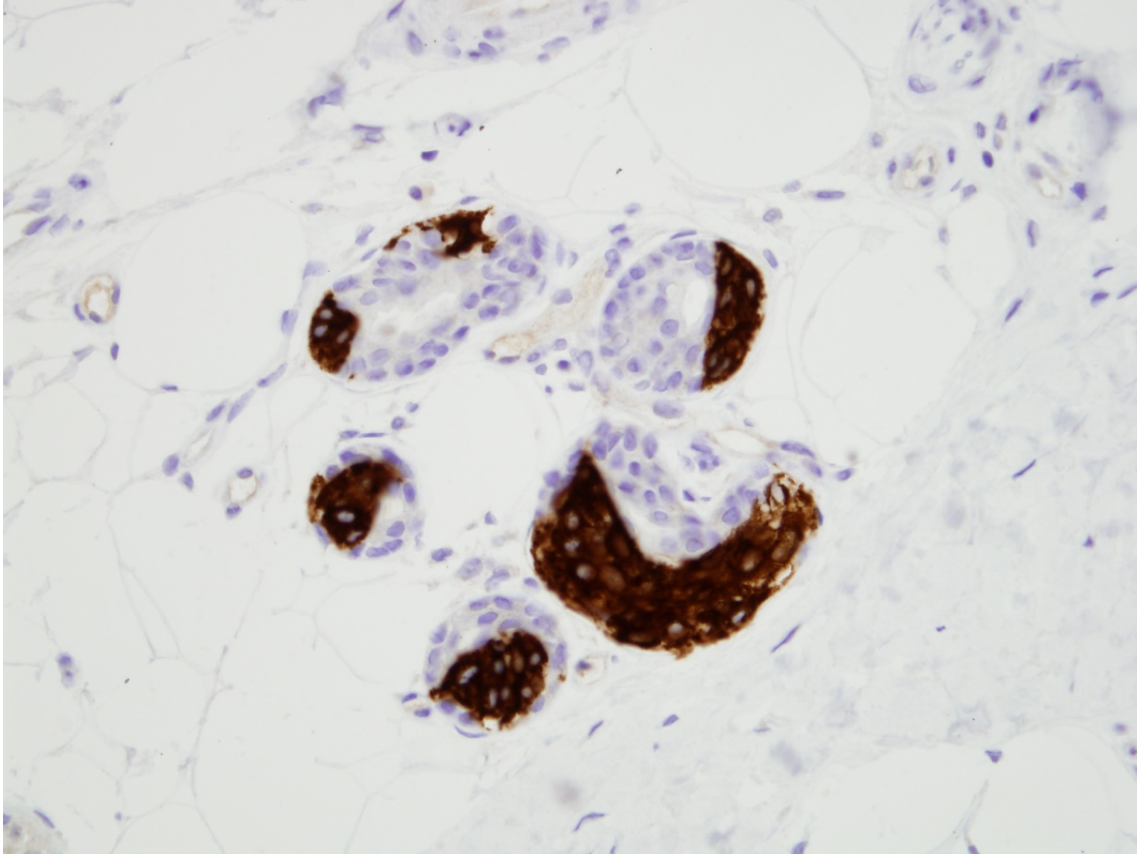


FIG 5. Tinción con citoqueratinas (AE1/AE3) en muestra del caso 1, especular a la tinción con Melan- A.

#### Caso 2:

Paciente varón de 83 años que acude a consulta por presentar molestias al caminar debido a una lesión cutánea a nivel del talón izquierdo.

El paciente no presenta alergias a medicamentos conocidas. Asimismo presenta múltiples comorbilidades entre las que se encuentra hipotiroidismo, Diabetes Mellitus tipo 2 e hiperplasia prostática benigna. En los antecedentes no figura ningún historial de exposición solar lúdica o accidental de importancia.

Durante la exposición física se halló una lesión cutánea plantar de tonalidad negruzca de 11x7 mm, en cuya zona central apareció una tonalidad azul-grisácea con una zona periférica rojiza de aspecto hemorrágico. No se evidenciaron adenopatías durante la palpación.

Ante la sospecha de un melanoma, se programó una biopsia. El estudio histológico reveló un tumor melanocítico de límites imprecisos extensamente ulcerado (FIG 6). Hay una proliferación a lo largo de la unión dermo-epidérmica formada por células que se disponen aisladamente, con patrón lentiginoso, y grupos de células que infiltran la dermis. En ambas localizaciones se trata de células con rasgos atípicos y ocasionales figuras de mitosis en el componente dérmico. Además, llama la atención que una parte del tumor crece a lo largo de

las glándulas ecrinas (siringotrópico) y que se extiende en profundidad a lo largo de estas (FIG 7).

El índice de Breslow, atendiendo a la afectación del componente glandular ecrico correspondería a 4,12 mm, mientras que, si por el contrario, solo se valora el componente infiltrante en la dermis (excluyendo la afectación siringotrópica), correspondería a 1,90 mm, en la biopsia remitida.

El estudio inmunohistoquímico reveló positividad en el componente tumoral para S100, Melan A (FIG 8), HMB45, SOX10 y conservación de la expresión de p16. La actividad proliferativa en el componente dérmico medido con MiB-1 es baja. Con la tinción para D2-40 se realiza aislada invasión linfovascular. La tinción con citoqueratinas (AE1/AE3) es la especcular de la obtenida con marcadores melánicos (FIG 9).

Tras este resultado se programa una cirugía de ampliación de márgenes (2 cm) y colocación de injerto de piel total sobre dicha zona.

La lesión fue diagnosticada como melanoma lentiginoso acral en fase de crecimiento vertical tipo epitelioide. Dicho tumor mostraba una extensión prominente a lo largo de los conductos de las glándulas sudoríparas, que no se limitaba al epitelio sino que infiltra la dermis adventicial. El Índice de Breslow (atendiendo al componente infiltrante dérmico) es de 2,1 mm, mientras que el Índice de Breslow siringotrópico (teniendo en cuenta el componente ecrico en su totalidad) fue de 4,12 mm. El índice mitótico fue de 2 mitosis por mm<sup>2</sup> en el componente dérmico, presentando la lesión ulceración epidérmica e infiltración perineural. Finalmente el estadiaje tumoral se determinó como melanoma lentiginoso acral pT3bNxMo.

La lesión quirúrgica inicial causada por la biopsia evolucionó favorablemente. 15 días después se ampliaron los márgenes 2 cm más, cuya lesión quirúrgica también evolucionó sin incidencias. Durante el seguimiento se realizó un estudio de extensión mediante una TAC tóraco-abdomino pélvico, así como ecografías ganglionares trimestrales cuyos hallazgos no aportaron nada patológico. Tras valoración por el comité de tumores se determinó que, dadas las comorbilidades que presentaba la paciente, ésta no era subsidiaria de tratamiento adyuvante así como de biopsia selectiva de ganglio centinela programándose un seguimiento trimestral mediante ecografías.

Con estos resultados el seguimiento se programó cada seis meses.

Tras cinco meses de seguimiento, no hay datos de recidiva tumoral ni metástasis.

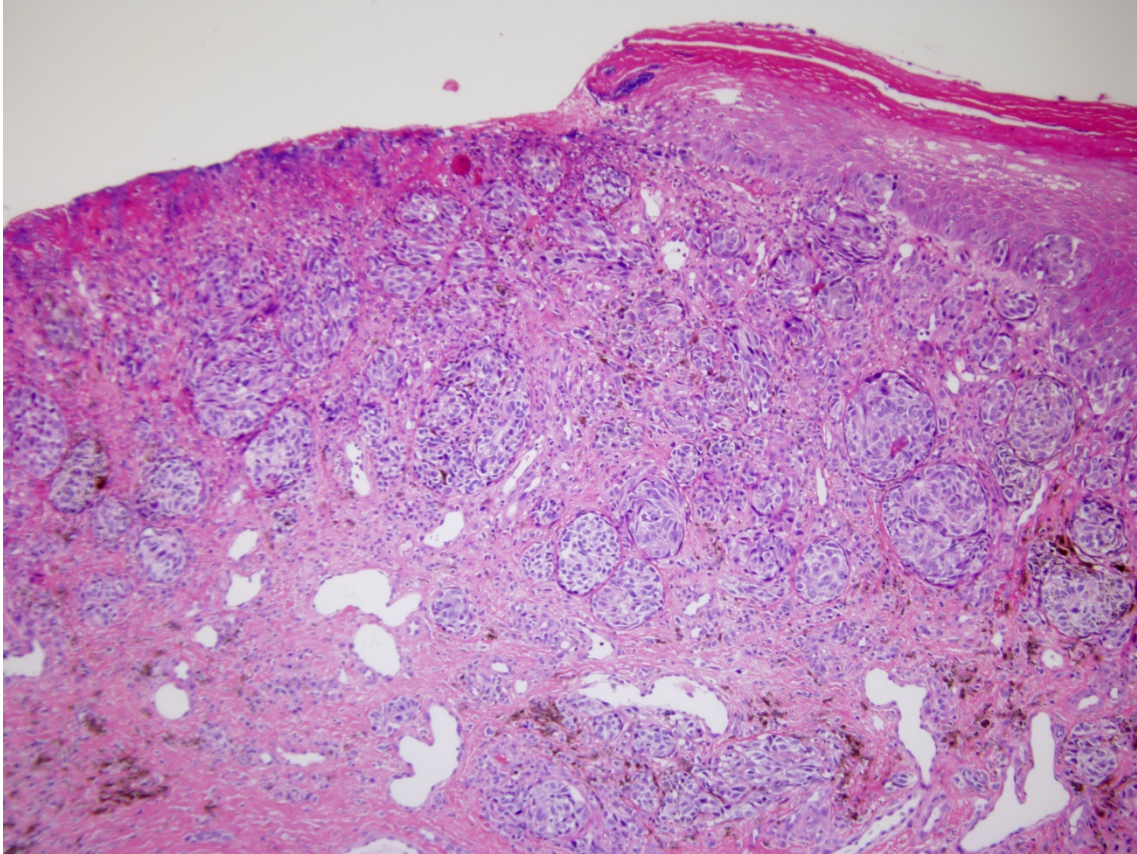


FIG 6. Lesión del paciente del caso 2. Se puede apreciar una lesión de componente melánico con ulceración e invasión de la dermis con límites imprecisos.

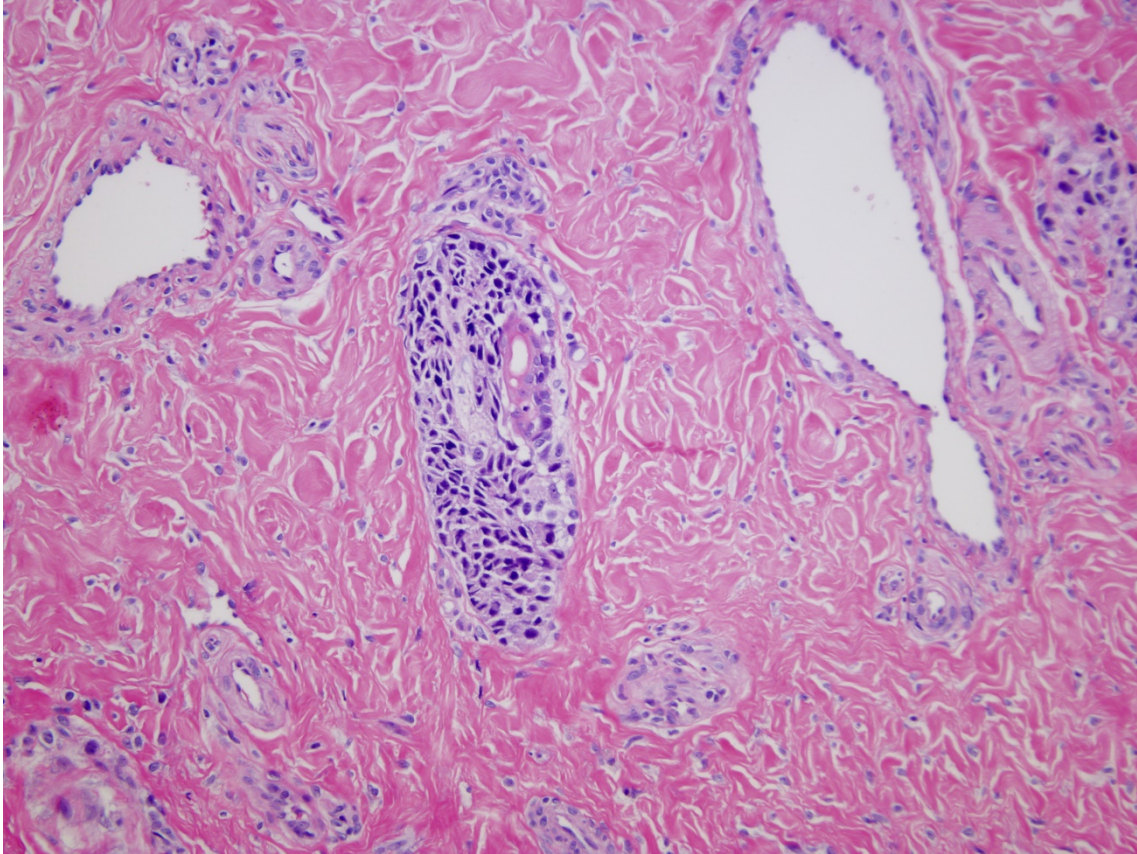


FIG 7. Siringotropismo en la neoplasia del paciente del caso 2. Se aprecia en esta imagen la invasión de la dermis.

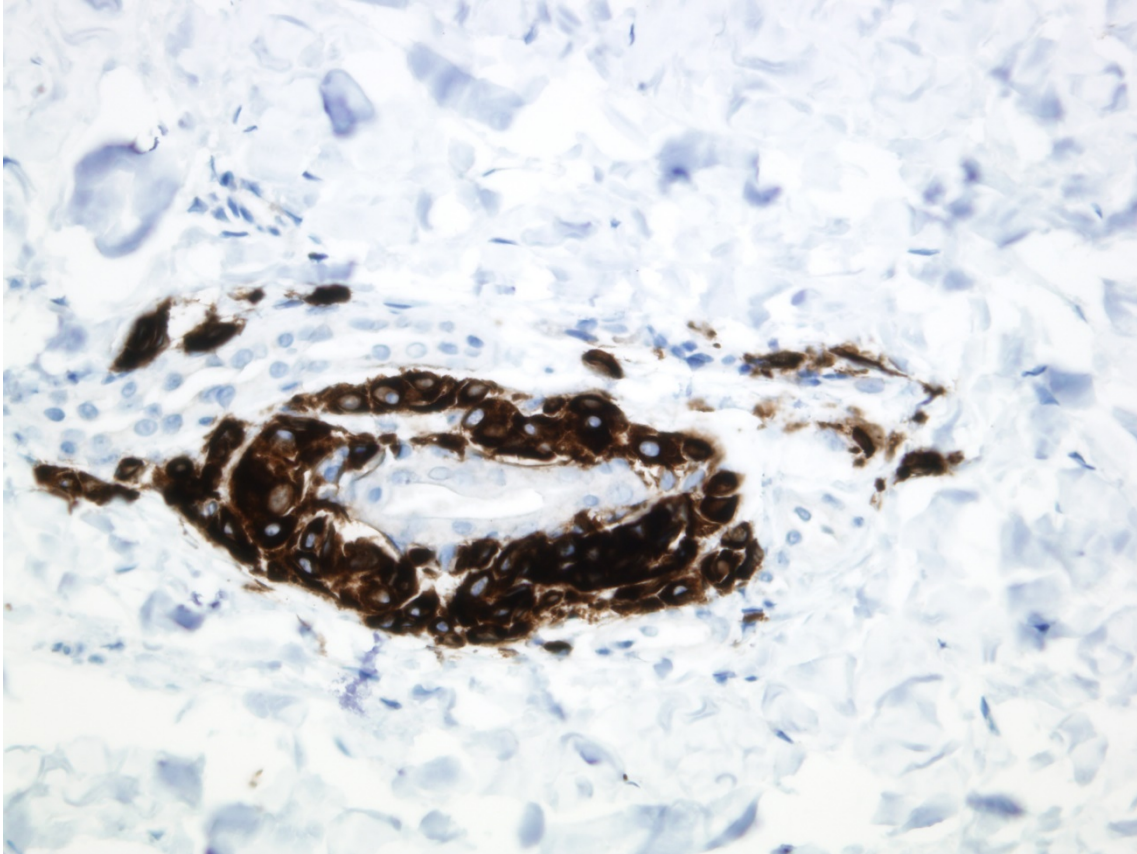


FIG 8. Tinción con Melan-A en muestra de la lesión del paciente del caso 2.

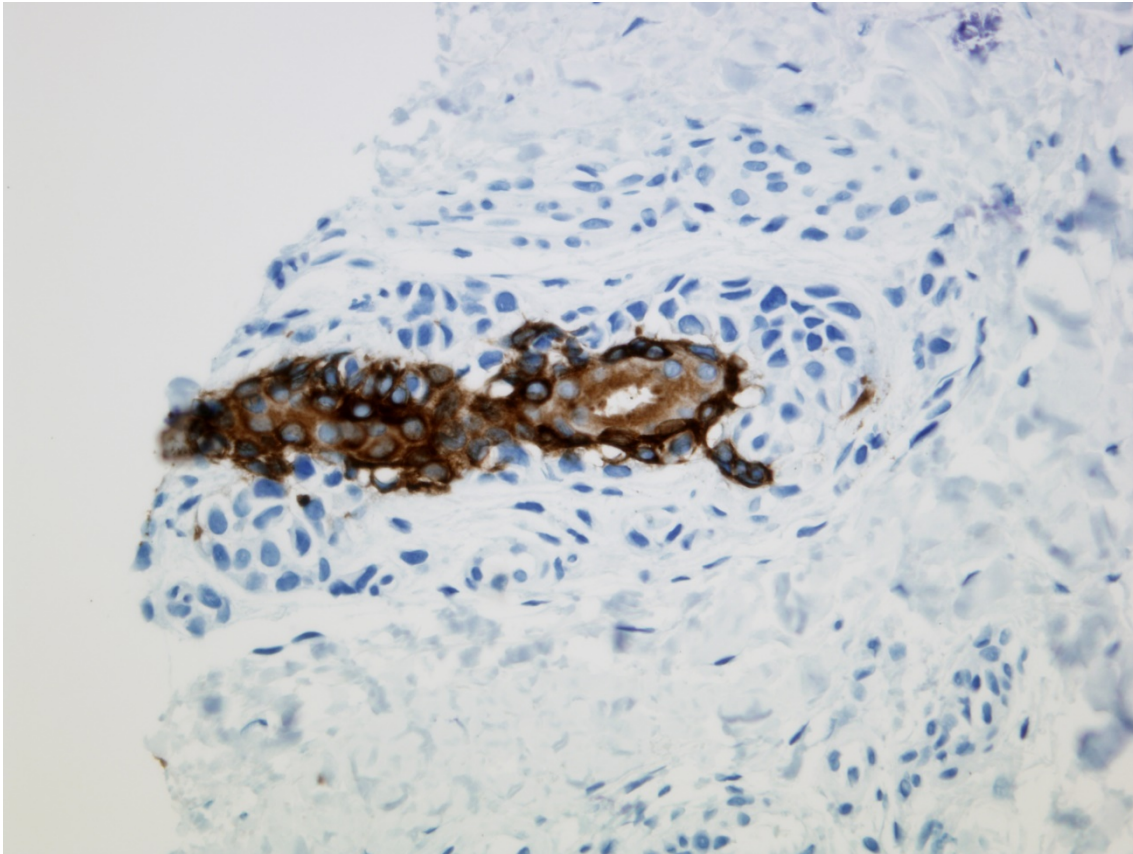


FIG 9. Tinción con citoqueratinas (AE1/AE3) en muestra del paciente 2. Especular a la tinción con Melan-A.

## **6) Discusión de casos**

En los casos revisados en la literatura disponible, así como en los casos presentados del servicio del CHUS se ha observado una mayor presencia de esta entidad en la piel del pie, siendo mayor que en otras localizaciones con piel glabra. Este mayor predominio en el pie se ha visto tanto en nuestros casos como en los reportado por Magdaleno et al (38), Hyun Tae Shin et al (51), Nagashima et al (52) y Zembowicz (41). La mayor implicación traumática de la planta del pie con respecto a la mano podría ser debido a la locomoción, siendo una sugerencia para futuros trabajos. Como ya se mencionó existe literatura respecto a implicación traumática en melanoma acros (26,27). En el artículo de Magdaleno et al (38) la localización de esta entidad en la zona del talón era del 36%, siendo mayoritaria y en nuestro caso 2. Esta última observación podría sugerir un mayor predominio en zonas del pie sujetas a mayor **estrés mecánico**. También se ha visto 3 casos en el artículo de Zembowicz (41) de melanoma siringotrópico presentes en tronco, cabeza y cuello, siendo zonas de epidermis normal.

En cuanto a factores etarios se ha observado un predominio en **edades avanzadas**, con un pico etario que ronda la séptima década. No obstante nuestro caso 1 es de 45 años, dicha

paciente posee antecedentes de exposición solar lúdica en cabinas UVA, dicho factor podría estar relacionado con una aparición más temprana.

Por otra parte se ha observado una relación **entre edad avanzada y estadio tumoral más avanzado**. En el caso 2 de nuestro servicio, paciente de 83 años, se ha diagnosticado un estadio más avanzado así como **invasión linfovascular y ulceración**, conocidos factores de mal pronóstico en el melanoma. Sin embargo en cuanto a supervivencia este caso requerirá de mayor seguimiento, ya que apenas ha sido de cinco meses.

En los casos revisados hay un reparto equitativo entre sexos, sin predominio en ninguno.

En cuanto a la clínica se han reportado tanto formaciones nodulares sobreelevadas como, al igual que en nuestros casos, tumoraciones aplanadas.

En cuanto a la dermatoscopia parece observarse un predominio de colores oscuros, a veces coexistiendo con tonalidades azuladas o grisáceos.

Puede existir asociación a ulceración y con un aspecto hemorrágico (caso 2 y caso del artículo de Nagashima et al (52).

Tanto en nuestros casos como en la literatura se describe la formación de nidos en la unión dermoepidérmica con marcado crecimiento siringotrópico. La presencia de nidos tumorales a lo largo de la zona de unión en algunos casos no asociada a la existencia de glándulas eccrinas podría orientar a una génesis tumoral no exclusiva del interior de la glándula, en cuanto a esto la hipótesis formulada del **“efecto de campo”** (28), podría ser una línea de investigación etiológica útil. Para ello sería conveniente estudiar los factores genéticos específicamente implicados en esta entidad.

En general los ductos presentes en la epidermis folicular carecen de melanocitos y de las citokeratinas propios de la epidermis de la piel normal, debido a factores mecánicos. En la parte epidérmica las glándulas están ramificadas y las células del melanoma pueden permeabilizarla fácilmente, mientras que en la parte dérmica glandular la ausencia de secreción holocrina o apocrina, o eliminación transepitelial, así como la presencia de la cutícula forrando la pared de los estrechos ductos dérmicos (Kyriu et al (53)) limita que esta pueda ser permeabilizada por las células tumorales. Anteriormente se ha expuesto las posibles implicaciones que tendría este factor etiológico en esta variante, así como el predominio de la misma en determinadas partes anatómicas.

Tanto en nuestros casos como en la literatura se manifiesta un claro predominio del componente neoplásico en ductos, estando prácticamente intacta la porción secretora, los datos de Jorge Magdaleno et al (38) así como la pieza de la FIG1 de nuestro caso presentan este fenómeno.

En cuanto a la morfología celular podemos observar células fusiformes con leve/moderada atipia y generalmente escaso índice mitótico. Las células tumorales son más pequeñas

(nuestros casos y el que figura en el artículo de Nagashima et al (52) que los melanocitos normales.

En las células tumorales de nuestros casos son positivos los marcadores Melan-A, SOX100, S100 y p16. Se ha determinado la ausencia de alteraciones en la vía de BRAF en el caso 1, lo que orienta a menor implicación de los antecedentes de exposición a radiación UVA. La invasión linfovascular en el caso 2 se evidenció con D2-40. Como antes se mencionó, la investigación de una posible implicación de otras vías moleculares en esta subvariante sería conveniente para caracterizarla mejor.

El **índice de Breslow convencional** mide el espesor en milímetros desde la capa granular, mientras que el **índice de Breslow siringotrópico** tiene en cuenta todo el trayecto glandular. En cuanto al uso del índice de Breslow convencional frente al siringotrópico supone en nuestro caso 1 una diferencia significativa, siendo 0,12mm y 2,8mm según el índice utilizado respectivamente. Por otro lado en el caso 2 es uso del Breslow siringotrópico duplica el espesor, pasando de 1,90mm a 4,12mm. En los 7 casos presentados por Zembowicz (41) (expresado primero el Breslow convencional frente al Breslow siringotrópico, ambos en mm) pasa de 0 a 2,7 en el primero, de 2,6 a 4,6 en el segundo, de 0,42 a 0,52 en el tercero, de 0,85 a 1,4 en el cuarto, de 1,1 a 2,3 en el quinto, de 0,8 a 3,2 en el sexto y finalmente de 0,72 a 2,0 en el séptimo. En los casos recogidos en el artículo de Magdaleno (38) presentan una media de Índice de Breslow convencional con una desviación estándar añadida de  $1,9\pm 1,6$ , mientras que el Breslow siringotrópico es de  $3,2\pm 1,7$ . Dado el gran cambio que en muchos casos se da en el estadiaje tumoral (en algunos pasaría de un T2 a un T4, T1 a T2, etc) se hace necesaria la utilización de la variante siringotrópica del Breslow. Ante los datos aportados la **infravaloración que el Breslow convencional supone** apoya la recomendación de uso del **Índice de Breslow siringotrópico así como un criterio a valorar por en los melanomas de partes acras.**

## **7) Conclusiones**

El melanoma siringotrópico es una variante de melanoma infrecuente con tendencia a localizarse en la parte distal de los miembros inferiores, sin embargo se han reportado casos en el tronco y cuello, por ello podría ser interesante plantear si en dichas localizaciones se trata de esta subvariante o de otras entidades con este patrón de crecimiento.

La causa de su crecimiento a lo largo de las glándulas sudoríparas es desconocida y no se podría descartar su origen a partir de un nicho de células melánicas en esta localización, con participación de factores traumáticos así como de una posible implicación de factores mecánicos/biológicos en el “efecto de campo” formulado en anteriores trabajos acerca de los melanomas acros. Por otra parte no existen estudios acerca de las posibles alteraciones genéticas en dicha entidad.

No hay consenso sobre el uso del índice de Breslow convencional o el denominado índice de Breslow siringotrópico para su estadiaje, no obstante, en vista de los datos aportados en torno

a los cambios significativos en el estadiaje y abordaje que supone el uso del Índice de Breslow siringotrópico en lugar del Breslow clásico, su uso en esta entidad particular orienta a que debe ser extendido

Es probable que este patrón de crecimiento esté presente en otros melanomas acros y que no se reconozca de forma habitual, por ello quizá sería conveniente revisar en casos previos de la literatura casos de melanomas acros en los cuales el componente siringotrópico haya podido pasar desapercibido.

## **8) Referencias/bibliografía**

1. T.L. Diepgen, V. Mahler. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002. Volume 146, pages 1-6.
2. Garbe C., Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14:280-90.)
3. C. Mangas et al. Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2010. Vol. 101. Núm. 2. Páginas 129-142
4. EURO CARE-3 summary: Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:128-49.
5. Marco Rastrelli, Saveria tropea, Carlo Riccardo Rossi, Mauro Alaibac. Review: Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. 2014. 28: 1005-1011
6. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch dermatol.* 2003; 139: 1620-4.
7. Boris C. Bastian, Jessie Xiong, Ilona J. Frieden et cols. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol.* 2002 Oct; 161(4): 1163–1169.
8. Rigel DS, Friedman RJ: The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993. 29: 1060-1061.
9. Watson M, Geller AC, Tucker MA, Guy GP, Weinstock MA. Melanoma burden and recent trends among non-Hispanic whites aged 15–49 years, United States. *Prev Med.* 2016; 91: 294–8.
10. Sera F, Gandini S, Cattaruzza MS et cols. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005. 41: 45-60.

11. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer* .2005. 116: 144-149.
12. Tsao H, Niendorf K: Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004. 51: 803-808.
13. McGovern VJ, Mihm MC Jr, Bailly C et cols. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*. 1973 Dec;32(6):1446-57.
14. Clark WHJ. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: Montagna W, Hu F, eds. *Advances in the Biology of the Skin Volume VIII*. New York: Pergamon Press; 1967: 621–647.
15. Elder DE, Barnhill RL, Bastian BC, et al. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018:66–71. *World Health Organization Classification of Tumours*; vol 11.
16. Davies H, Bignell GR, Cox C et cols. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27; 417(6892):949-54.
17. Rudolph P, Schubert C, Tamm S et cols. Telomerase activity in melanocytic lesions: A potential marker of tumor biology. *Am J Pathol*. 2000 Apr; 156(4):1425-32.
18. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV et cols. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012 Jul 20; 150(2):251-63.
19. Purdue MP, From L, Armstrong BK: Genes, Environment, and Melanoma Study Group. Etiologic and other factors predicting nevus associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 2015-2022, 2005.
20. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol*. 2004 Feb; 122(2):337-41.
21. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10; 24(26):4340-6.
22. Boris C. Bastian. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 239–271.
23. David E. Elder, Boris C. Bastian, Ian A. Cree, Daniela Massi, Richard A. Scolyer. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma. Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: April 2020, Vol. 144, No. 4, pp. 500-522.
24. Newman S, Fan L, Pribnow A et cols. Clinical genome sequencing uncovers

potentially targetable truncations and fusions of MAP3K8 in spitzoid and other melanomas. *Nature Med.* 2019;25(4):597–602.

25. Gerami P, Li G, Pouryazdanparast P, et cols. A highly specific and discriminatory FISH assay for distinguishing between benign and malignant melanocytic neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):808–817.

26. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1281–1288.

27. Costello CM, Pittelkow MR, Mangold AR. Acral melanoma and mechanical stress on the plantar surface of the foot. *New Engl J Med.* 2017; 377(4):395–396.

28. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, et cols. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res.* 2000;60:1968–1973.

29. Scanlon P, Tian J, Zhong J, et cols. Enhanced immunohistochemical detection of neural infiltration in primary melanoma: is there a clinical value? *Hum Pathol.* 2014;45(8):1656–1663.

30. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340–4346.

31. Turner J, Coutts K, Sheren J, et cols. Kinase gene fusions in defined subsets of melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017;30(1):53–62.

32. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol.* 2007;127(1):179–182.

33. Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, et cols. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol.* 2002;161(4):1163–1169.

34. Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, et cols. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol.* 2002;161(4):1163–1169

35. Harris GR, Shea CR, Horenstein MG, Reed JA, Burchette JL Jr, Prieto VG. Desmoplastic (sclerotic) nevus: an underrecognized entity that resembles dermatofibroma and desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(7): 786–794.

36. Griewank KG, Muller H, Jakkett LA, et cols. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Mod Pathol.* 2017;30(7):928–939.

37. Roy Rabbie, Peter Ferguson, Christian Molina-Aguilar, David J Adams, Carla D Robles-Espinoza. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol*. 2019 Apr; 247(5): 539–551.
38. Jorge Magdaleno-Tapial, Cristian Valenzuela-Oñate, José María Ortiz- Salvador et cols. Acral Melanoma with Eccrine Involvement: Comments and Controversies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019.
39. Guido Massi, Valerio Gaetano Vellone, Calogero Pagliarello and Giuseppe Fabrizi. Plantar Melanoma That Mimics Melanocytic Nevi: A Report of 4 Cases With Lymph Node Metastases and With Review of Positive and Negative Controls. *The American Journal of dermatopathology*. 2009; 31(2):117-31.
40. Natsuko Okamoto, Takahiro Aoto, Hisashi Uhara et cols. A melanocyte–melanoma precursor niche in sweat glands of volar skin. *Pigment cell & melanoma research*. 2014. Volume 27, Issue 6, Pages 1039–1050.
41. Zembowicz A, Kafanas A. Syringotropic melanoma: a variant of melanoma with prominent involvement of eccrine apparatus and risk of deep dermal invasion. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 151–156.
42. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, et cols. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among Young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:1075–81.
43. Fadaki N, Li R, Parrett B, et cols. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 2013;20:3089–97.
44. Joosse A, Collette S, Suci S, et cols. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2013;31: 2337–46.
45. Mays MP, Martin RC, Burton A, et cols. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2010;116:1535–44.
46. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, et cols. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998;83:1128–35.
47. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, et cols. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol* 1987;123:1326–30.

48. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, et cols. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705–27
49. Zuria Elisa Ayala Reina, Martha R. González Debén, Janet Villafuerte Reinante, Yarisdey Corrales Hernández, Galia Ivis Pérez Rumbaut, Daimy Nualla Bolufé . Histo-pathological Characterization of malignant cutaneous melanoma. Cienfuegos Province. 2009-2011. *Medisur* vol. 16.2018; 4.
50. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. New York, NY: Springer, 2004. 111-147
51. Hyun-Tae Shin, Se-Won Park, Dong-Youn Lee, Kee-Taek Jang, Goo-Hyun Mun, Loretta Cheung. A Case of Syringotropic Melanoma Presenting as a Dark Brown Patch around the Toenail. *Ann Dermatol*. 2014 Oct; 26(5): 664–666.
52. Kazutaka Nagashima, Toshio Demitsu, Toshinobu Nakamura, Satoshi Nakamura, Tomoko Yamada, Maki Kakurai, Naoka Umemoto, Takashi Dohmoto, Ichiro Imagawa, Kozo Yoneda. Case of syringotropic malignant melanoma with formation of a tumor nest directly below the primary tumor. *J Dermatol*. 2015 Apr;42(4):429-30.
53. Hiromaro Kiryu and Shuhei Imayama. Malignant Melanoma Cells in the Eccrine Apparatus. *The Journal of Dermatology*. 2001. Vol. 28: 91–94.