







## Melanoma desmoplásico: desafío diagnóstico y terapéutico

### Desmoplastic melanoma: diagnostic and therapeutic challenge

Mariana Beatriz del Valle Papa<sup>1</sup> , Santiago Rafael Bella<sup>2,3,4</sup> , Andrés Guidi<sup>5,6</sup> , Julieta Roxana Brusa<sup>1</sup> , María Noelia Andrade<sup>1</sup> , Ana Luisa Gallmann<sup>1</sup> 

1. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Dermatología. Córdoba, Argentina

2. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Oncología. Córdoba, Argentina

3. Instituto Oulton. Servicio de Oncología. Córdoba, Argentina

4. Sanatorio Allende. Servicio de Oncología. Córdoba, Argentina

5. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Anatomía Patológica. Córdoba, Argentina

6. Sanatorio Allende. Servicio de Anatomía Patológica. Córdoba, Argentina

Correspondencia: María Noelia Andrade Email: noe.andrade@outlook.com

### Resumen

El melanoma desmoplásico (MD) es un tumor fibroso maligno que constituye una variante rara e infrecuente de melanoma cutáneo. Tiene una presentación clínica inespecífica y por lo general las características histológicas particulares son escasas, lo cual requiere una alta sospecha clínico-patológica y técnicas de inmunohistoquímica para arribar a su diagnóstico definitivo. Por tal motivo, reportamos el caso de una paciente adulta con melanoma desmoplásico variante pura, que representó un desafío diagnóstico y terapéutico.

**Palabras claves:** Melanoma desmoplásico; melanoma desmoplásico puro y mixto; inmunoterapia; inhibidores de puntos de control inmunitarios.

### Abstract

Desmoplastic melanoma (DM) is a malignant fibrous tumor, which constitutes a rare and infrequent variant of cutaneous melanoma. It has a non-specific clinical presentation and generally the particular histological characteristics are few, which requires a high clinical-pathological suspicion and immunohistochemical techniques to arrive at a definitive diagnosis. For this reason, we report the case of an adult patient with pure variant desmoplastic melanoma, which represented a diagnostic and therapeutic challenge.

**Keywords:** Desmoplastic melanoma; Pure and mixed desmoplastic melanoma; immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors.

### Introducción

El MD representa menos del 4% de todos los melanomas<sup>1,2</sup>. Tiene un comportamiento clínico, biológico e histológico distinto al melanoma clásico<sup>3,4</sup>. El diagnóstico es difícil y se clasifica en dos subtipos, puro (MDp) y mixto (MDm)

dependiendo del grado de desmoplasia de la pieza quirúrgica<sup>2,4</sup>, lo cual incide en el pronóstico<sup>4</sup>. El diagnóstico definitivo requiere inmunohistoquímica, siendo la proteína S-100 el marcador más sensible (97-100%)<sup>1-4</sup>.

## Caso clínico

Mujer de 49 años de edad, con antecedente personal patológico de lupus profundo malar derecho diagnosticado en otra institución 9 meses previos a la consulta actual, medicada inicialmente con meprednisona 40 mg día en dosis decrecientes, hidroxiclороquina 400 mg día, clobetasol 0.05% tópico, rotándose por empeoramiento clínico a dapsona 100 mg día e infiltraciones locales con triamcinolona sin respuesta terapéutica, por lo cual consultó en nuestro Servicio. Evidenció al examen dermatológico un tumor cupuliforme color piel, con zonas eritematosa, infiltrante de superficie irregular lobulada con telangiectasias y pequeños vasos, de consistencia duro-pétrea, de 4 x 3 cm de diámetro, intensamente dolorosa comprometiendo región malar derecha y párpado inferior homolateral (Figura.1).

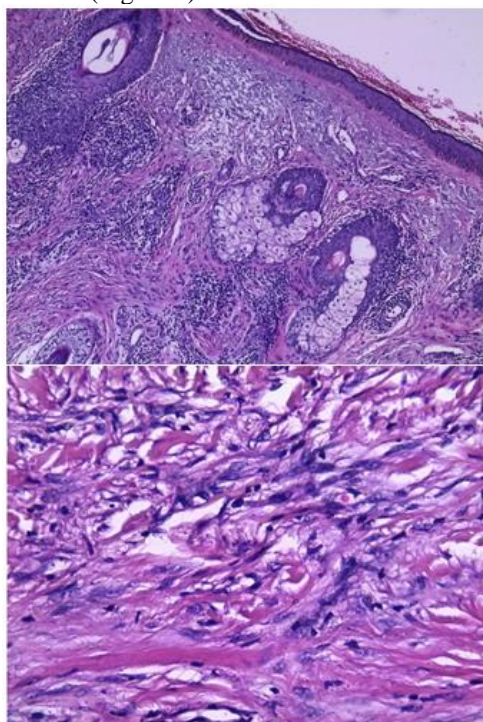


**Figura 1.** Lesión tumoral cupuliforme color piel, en zonas levemente eritematosa, infiltrante de superficie irregular lobulada surcada por telangiectasias y pequeños vasos, consistencia duro-pétrea, de 4 x 3 cm de diámetro, intensamente dolorosa comprometiendo región malar derecha y párpado inferior homolateral.

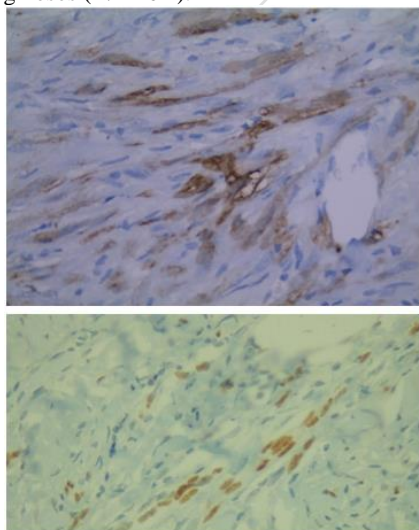
La tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (IRM) mostraron una lesión infiltrante, polilobulada, de límites definidos, con un tamaño de 37 x 11 x 25 mm, con proyección a tejido subcutáneo de región malar y nasogeniana derecha, con realce tras el contraste, sin compromiso óseo, ni adenopatías,

y sin evidencia de metástasis. La analítica sanguínea, reveló citológico, función renal, hepática, reactantes de fase aguda, factor reumatoideo, perfil autoinmune (ANA, anti-DNA, anti-Ro-La, anti-Sm, complemento, RNP), IgG4 dentro de parámetros normales. Debido a la discordancia clínico-patológica, se replanteó el diagnóstico inicial de lupus profundo, por los siguientes diagnósticos presuntivos: rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, linfoma centofacial NK, dermatofibrosarcoma protuberans, enfermedad por IgG4, MD, carcinoma anexial microquístico, procediéndose a una biopsia cutánea incisional y profunda, que informó una neoplasia fusocelular con marcada desmoplasia (Figura.2). La técnica de inmunohistoquímica (IHQ) evidenció anticuerpo monoclonal positivo para vimentina, proteína S-100, y SOX 10 en célula fusada (Figura.3), y negativo para MELAN A, HMB 45, IgG4, CD 34, con un Ki 67 del 15%, permitiendo el diagnóstico de MD subvariante puro no ulcerado, nivel Clark 5, Breslow mayor a 4 mm, TIL moderado, índice mitótico menor 1 mm<sup>2</sup>, con sospecha de infiltración perineural. Por crecimiento rápido y localización irresecable, se estadificó a la paciente con hemograma, función renal y hepática, LDH, serología viral (VIH, virus hepatitis B y C), TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste, todos dentro de parámetros normales; la IRM de macizo facial y cerebro con gadolinio evidenció en espacio extraconal una imagen hiperintensa irregular, que rodeaba al globo ocular con extensión profunda en contigüidad con la lesión preexistente, y áreas de aspecto quístico necróticas compatibles con melanoma. El caso se discutió en Comité de Tumores institucional (Servicio de Dermatología, Cirugía Oncológica y Oncología), decidiéndose tratamiento con ipilimumab 3mg/kg asociado a nivolumab 1mg/kg trisemanal (inhibidores del punto de control inmunitario anti CTL-4/ anti PD-1 respectivamente). Tras 2 ciclos requirió internación por hepatitis grado 4 y colitis grado 3 secundarias a la inmunoterapia, por lo que recibió pulso de metilprednisolona, mofetil micofenolato 500 mg cada 12 hs, suspendiéndose la inmunoterapia por 2 meses con buena respuesta clínica y analítica. Se reinició tratamiento con nivolumab 1mg/kg quincenal por 2 años, con un total 46 ciclos, objetivándose mejoría clínica significativa a los 2 meses de reinstaurado el tratamiento. Los controles periódicos clínicos, así como analíticos e imagenológicos (TAC, IRM, PET), confirmaron remisión completa y sostenida a 3 años postratamiento (Figura. 4). Para mejorar la

afección vascular (telangiectasias) se utilizó luz pulsada intensa con longitud de onda 560 nm, doble pulso con intervalos de 10 milisegundos, a una fluencia de 34 J/cm<sup>2</sup>, con buena respuesta estética (Figura.4).



**Figura 2A-2B.** Histopatología teñida con hematoxilina-eosina (H/E). Neoplasia fusocelular con marcada desmoplasia. 2A superior: Panorámica: Epidermis atrófica con hiperplasia de melanocitos. En dermis profunda y media lesión no delimitada de aspecto fibroso denso, con fibras de colágeno y agregados linfoides (H/E 10X). 2B inferior: Células fusadas con escasa mitosis, pleomorfismo y núcleos serpiginosos (H/E 40X).



**Figura 3A-3B.** Inmunohistoquímica. 3A superior: Anticuerpo monoclonal para proteína S-100 Positivo, en células fusadas. 3B inferior: Sox-10: Positivo.



**Figura 4.** Resolución de la lesión, y posterior a LPI.

## Resultado

El MD, descrito por primera vez en 1971 por Conley et al.<sup>2</sup>, es un tumor fibroso, variante infrecuente y atípica del melanoma (0.4-4% de los melanomas primarios), con una incidencia de 2 casos por millón de habitantes<sup>1-4</sup>, porcentaje que va en aumento probablemente por envejecimiento poblacional, mayor exposición a la radiación ultravioleta (RUV), y mejores herramientas diagnósticas<sup>1-4</sup>. Afecta mayormente a varones, con una edad media de 66-69 años (relación 2:1)<sup>1-2</sup>. El melanoma resulta de múltiples alteraciones genéticas y moleculares, y la RUV es el principal factor mutagénico; en el caso del MD, se clasifica dentro del grupo con alto daño solar acumulativo, acompañado del lentigo maligno, presentando una alta carga mutacional del NF1 (55%), TP53 (48%), CDKN2A (47%) y NRAS (20%) reflejando su dependencia de la vía MAPK/ERK<sup>2-5</sup>. Este conocimiento es relevante para las terapias dirigidas, su alta inmunogenicidad explica la excelente eficacia de la inmunoterapia anti PD-1. Para alteraciones en TP53 y CDKN2A se indica anti PD-1/anti CTLA-4. Mutaciones en NF1 o NRAS, responden a inhibidores MEK y combinaciones



con inmunoterapia anti PD-1. En los casos raros con mutaciones en BRAF V600E/K, se indican inhibidores de BRAF + MEK<sup>2-4,5</sup>.

Clínicamente se presenta como un tumor en forma de pápula, placa o nódulo amelanótico, indurado, adherido a planos profundos, de bordes mal definidos. Surge de novo en un 15% a 20% de los casos o en asociación con otros subtipos de melanoma, principalmente lentigo maligno (42-56% de los casos), seguido del melanoma extensivo superficial (1-4%). Afecta principalmente áreas fotoexpuestas con daño solar: cabeza y cuello (50%), tronco (20-25%) y las extremidades (20-25%); hay pocos casos reportados con compromiso acral y mucoso<sup>1-2</sup>.

El diagnóstico clínico es difícil ya que su presentación es inespecífica y puede simular otras entidades. La dermatoscopia tiene una utilidad controversial al dar información limitada en lesiones no pigmentadas, pudiendo presentar un patrón vascular atípico, con vasos irregulares lineales y punteados, áreas blanquecinas con aspecto cicatricial, gránulos en “pimienta” y a veces estructuras específicas de melanoma<sup>1,6</sup>.

Para el diagnóstico se requiere biopsia cutánea profunda y en ocasiones demanda más de una muestra<sup>2</sup>. Dentro de las características histopatológicas podemos hallar un tumor infiltrante que invade dermis y el tejido subcutáneo, paucicelular compuesto por melanocitos atípicos, fusiformes, no pigmentados, con escasas mitosis, que producen colágeno, dando lugar a una densa matriz fibrosa (desmoplasia)<sup>1-2</sup>. La presencia de pequeños agregados de linfocitos en el tumor, en el borde y a nivel perineural puede ser muy útil para sospechar MD<sup>2</sup>. En 2004 Busam et al propusieron clasificar al MD en dos subtipos: MDp y MDm<sup>2</sup>, y en 2018 la OMS aceptó la definición, estableciendo que el MDp tiene más del 90% de componente desmoplásico, es localmente agresivo, infiltrante y recidivante, y las metástasis linfáticas son inusuales (de 0 a 18,8%)<sup>1-4</sup>, mientras que el MDm muestra menos del 90% de desmoplasia, pudiendo combinar con áreas de melanoma no desmoplásico, presenta alto índice mitótico, mayor compromiso ganglionar (8,5-25%), mayor tasa de recurrencia, y peor pronóstico<sup>1-4</sup>. El neurotropismo (invasión perineural o intraneural y transformación neural), es frecuente, y generalmente se asocia a niveles de Clark más altos (IV y V), actividad mitótica y recurrencia local, sin empeorar la supervivencia<sup>1-4</sup>.

Las técnicas de IHQ son un complemento importante para estos tumores puesto que son positivas para S-100, SOX10 (siendo estos los de

mayor sensibilidad), y Nerve Growth Factor Receptor (NGFR) 75%, mostrando negatividad para otros marcadores de diferenciación melanocítica como melan-A (MART1), HMB-45, tirosinasa y MiTF<sup>2-4,7</sup>.

De esta manera con la sospecha clínica, acompañado de una histología e IHQ adecuada se puede arribar al diagnóstico definitivo.

Dentro de los diagnósticos diferenciales tanto clínicos como histológicos, deben incluirse lesiones benignas como cicatrices hipertróficas o queloides, dermatofibromas, fibroma pleomórfico, neurofibroma, nevo melanocítico esclerosante, enfermedad por IgG4, lupus cutáneo profundo y lesiones malignas como el carcinoma de células escamosas esclerosante de células fusiformes, fibroxantoma atípico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, dermatofibrosarcoma protuberans y sarcomas<sup>3,4,8</sup>.

La utilidad del estudio de ganglio centinela (GC) es controversial en MDp ya que su compromiso es infrecuente, en cambio en MDm está más establecida<sup>1,2</sup>. Se recomienda ante índice de Breslow mayor de 1 cm, nivel V de Clark, subtipo mixto, alto índice mitótico, neurotropismo y ulceración, siempre valorando la edad del paciente, localización y comorbilidades<sup>1,2,9</sup>. Si bien la localización del tumor en cabeza y cuello y la edad avanzada suelen asociarse a menor afectación del GC, la indicación será abordada en equipo multidisciplinario<sup>10</sup>.

El tratamiento de elección es el abordaje quirúrgico, amplio y precoz. No existen actualmente estudios que determinen márgenes clínicos o histológicos adecuados para reducir el riesgo de recurrencia local en pacientes con MD<sup>10</sup>. Sin embargo, se han descrito para MDp con Breslow de hasta 2 mm o mayor, un margen de 2 cm<sup>1,2</sup>. Para MDm, no se encontraron diferencias significativas en el pronóstico en función al margen quirúrgico.

Cuando la cirugía se imposibilita por la localización anatómica o las alteraciones funcionales postquirúrgicas<sup>2</sup>, otra estrategia es la radioterapia adyuvante, beneficiosa además en casos de recurrencia local, márgenes estrechos o positivos, tumor residual, desmoplasia extensa y neurotropismo<sup>1,2,9,10</sup>.

Por último, la indicación de inmunoterapia demostró su efectividad en MD metastásico, en etapa avanzada o irresecable probablemente en respuesta a las altas cargas de mutaciones<sup>10</sup> evidenciándose en un estudio multicéntrico una respuesta objetiva en el 70%, con un 32% de respuestas completas, con un seguimiento medio

de 22 meses<sup>2-11</sup>. Otro estudio demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad y global a 4 años<sup>12</sup>.

Las metástasis a distancia son más frecuentes en MDm en pulmones, hígado, huesos (7% a 44% de los MD). En todos estos casos, suele indicarse inmunoterapia con anti PD-1 solo o asociado a anti CTLA-4 (nivolumab, ipilimumab respectivamente)<sup>1,2,4,11</sup>.

Cabe destacar las reacciones adversas (RA) a estos fármacos, las cuales se describen en la Tabla 1. La mayoría son leves a moderadas y se relacionan con la dosis<sup>13</sup>. La mortalidad por RA asociado a inmunoterapia es baja con un porcentaje del 1,9% (613 casos fatales entre 31 059 RA), siendo la colitis la causa más frecuente de mortalidad, así como primera causa de interrupción entre los tratados con anti CTLA-4, y la neumonitis, hepatitis y eventos neurológicos con el uso de anti PD1<sup>13,14</sup>.

En cuanto al pronóstico en MD, la supervivencia varía del 67 % al 89 % a los cinco años, siendo factores de peor pronóstico la edad avanzada, el sexo masculino y la localización de la lesión en cabeza y cuello<sup>1</sup>. Además, en pacientes con melanoma avanzado se demostró un beneficio sostenido en la supervivencia general y en el control de la enfermedad después de finalizado el tratamiento, con la combinación de inmunoterapia anti PD-1 asociado a anti CTLA-4 (nivolumab e ipilimumab respectivamente), que con monoterapia (nivolumab versus ipilimumab) a largo plazo (seguimiento de 60 meses)<sup>12-15</sup>.

**Tabla 1. Reacciones adversas a Inmunoterapia**

Inhibidores de puntos de control inmunitario o anti checkpoint	
Inhibidores de PD-1 - Nivolumab - Pembrolizumab Inhibidor de CTLA-4 - Ipilimumab	Reacciones adversas
	<div> <div>Cutáneas (más frecuentes)</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacodermia (DRESS, exantema cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica)</li> <li>- Vitiligo</li> <li>- Prurito</li> </ul> </div>
	<div> <div>Síntomas sistémicos</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatiga</li> <li>- Mareos</li> <li>- Náuseas</li> <li>- Epigastralgia</li> </ul> </div>
	<div> <div>Endocrinológicas</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiroiditis</li> <li>- Insuficiencia Suprarrenal</li> <li>- Diabetes</li> </ul> </div>
	<div> <div>Digestivas</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colitis (frecuente y grave)</li> <li>- Hepatitis inmunomediada</li> </ul> </div>
	<div> <div>Pulmones</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonitis</li> </ul> </div>
	<div> <div>SNC (poco frecuentes)</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropatías periféricas desmielinizantes</li> <li>- Síndromes simil Guillain Barré</li> <li>- Miastenia <u>gravis</u></li> <li>- Encefalitis</li> </ul> </div>
	<div> <div>Cardiovasculares</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miocarditis (poco frecuente, letal)</li> <li>- Tromboembolismo venoso</li> </ul> </div>
	<div> <div>Renal</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefritis (&lt;1%)</li> </ul> </div>

## Bibliografía

- Marques PC, Diniz LM, Spelta K, Nogueira PSE. Desmoplastic melanoma: a rare variant with challenging diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(1):82-85. doi:10.1590/abd1806-4841.20197481.
- Boada Garcia A, Quer Pi-Sunyerd A, Richarza N, Jaka-Moreno A. Actualización en el diagnóstico y manejo del melanoma desmoplásico. *Actas Dermosifiliogr*. 2022; 113(1): 47-57. doi: 10.1016/j.ad.2021.06.004.
- Nicolson N, Han D. Review article: Desmoplastic melanoma. *J Surg Oncol*. 2018;1-8. doi: 10.1002/jso.25317.
- Simionato C, Minaudo C, Mosquera T, Marini M, Saponaro A, Vigovich F. Melanoma Desmoplásico Mixto. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; 80: 280-284.
- Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. 2021;10(9):2320. doi:10.3390/cells10092320.
- Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol*. 2013; 149:413-421.
- Palla B, Su A, Binder S, Dry S. SOX10 expression distinguishes desmoplastic melanoma from its histologic mimics. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(5):576-581. doi:10.1097/DAD.0b013e31827a0b98.
- Zindanci I, Zemheri E, Kevser Uzuncakmak T, et al. Desmoplastic Melanoma as a Diagnostic Pitfall. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2020;28(1):49-50.
- O'Connell K, Svoboda R, Anderson B, Helm K, Ken K. A Diagnostic Challenge: Desmoplastic Melanoma. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2022; 6(2): 162-165. doi.org/10.25251/skin.6.2.13.
- Hughes TM, Williams GJ, Gyorki DE, et al. Desmoplastic melanoma: a review of its pathology and clinical behaviour, and of management recommendations in published guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):1290-1298. doi:10.1111/jdv.17154.
- Eroglu Z, Zaretsky J, Hu-Lieskovan S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*. 2018; 553(7688):347-350. doi:10.1038/nature25187.

12. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(11):1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.

13. Manzano N, Díaz Couselo FA, M Zylberman. Reacciones adversas a medicamentos inhibidores del punto de control inmunitario. *MEDICINA (B Aires)* 2021; 81: 208-213. PMID: 3906139.

14. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12):1721-1728. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923.

15. Regan MM, Mantia CM, Werner L, et al. Treatment-free survival over extended follow-up of patients with advanced melanoma treated with immune checkpoint inhibitors in CheckMate 067. *J Immunother Cancer.* 2021;9(11):e003743. doi:10.1136/jitc-2021-003743.

