



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Estudio mutacional por secuenciación masiva de 12 melanomas desmoplásicos y características clínicas e histopatológicas

Mutational Study Through Massive Sequencing of 12 Desmoplastic Melanomas and Clinical and Histopathological Features

Sr. Director:

El melanoma desmoplásico (MD) es un subtipo raro de melanoma que afecta a los pacientes mayores de 70 años, con daño solar intenso. El MD responde bien a la inmunoterapia, y se caracteriza por una elevada tasa de mutación¹⁻³.

Estudiamos un total de 12 casos de MD, y analizamos las variables clínicas e histopatológicas. Se realizaron estudios mutacionales mediante secuenciación masiva de todos los tumores. Se amplificaron ADN y ARN mediante *Onco-mine Precision Panel – GX5 – Solid Tumour w2.6.0 DNA and Fusion Panel* (Thermo Fisher Scientific), generando una librería e incluyendo amplicones para el estudio de mutaciones e INDELS en las regiones críticas de 45 genes, variaciones del número de copias en 14 genes, y fusiones en 18 genes. Se analizó la secuenciación en la plataforma del Sistema Genexus.

Se estudió un total de 12 pacientes (8♂:4♀) con una edad media de 70 años, y diagnosticados de MD. La presentación más común fueron los nódulos en el cuero cabelludo (5 casos, 41,6%), siendo otras presentaciones comunes los nódulos en mejillas, brazos, nariz y oreja (fig. 1). Histopatológicamente, se encontraron ocho casos puros y cuatro mixtos, siendo el espesor medio de Breslow de 7,3 mm, sin diferencias significativas reportadas entre los casos puros y mixtos. Sólo el 25% de los casos (3 casos) fueron pigmentados, el 50% (6 casos) presentaron neurotropismo, y todos los casos presentaron agregados linfoides. La estadificación de los pacientes (tomografía computarizada) resultó negativa en todos los pacientes al realizarse el diagnóstico,



exceptuando un paciente, el 16% (2 casos) reflejó ganglios centinelas positivos, siendo todos ellos de subtipo mixto, y el 25% (3 casos) reflejó recidivas locales. El 75% (6 casos) de todos los MD puros fueron de estadio IIB, y el 25% (2 casos), de estadio IV. El 50% (2 casos) de todos los MD mixtos fueron de estadio IIB, y el 50% restante (2 casos), de estadios III y IV. Se inició terapia sistémica con anti-PD-L1 y/o anti-CTLA4 en el 41% de los pacientes (5 pacientes), con respuesta excelente en todos ellos (tabla 1). Ningún paciente ha fallecido por melanoma hasta la fecha. Se encontraron veinticinco mutaciones en 13 genes diferentes – siendo 21 las mutaciones somáticas – y cuatro variaciones del número de copias con amplificaciones. El gen con mayor número de mutaciones fue TP53, que se encontró en el 50% (6 casos) de todos los MD. Las mutaciones de los genes EGFR, IDH1, RET fueron las siguientes más ampliamente encontradas en el 16% (2 casos) de todos los MD reportados. Se encontraron otras mutaciones en los genes ALK, MET, CTNNB1, CD274/PD-L1, FGFR 1 y 3. Sólo un caso de MD exhibió el gen BRAF mutado, mientras que no se encontró gen mutado en tres MD (tabla 2). No se encontraron diferencias en términos de espesor de Breslow ni en casos puros o mixtos de MD con mutaciones de TP53 frente a los casos restantes de MD.

El diagnóstico de MD puede ser complicado, ya que se trata normalmente de lesiones no específicas. Las lesiones frecuentes son zonas fotoexpuestas con daño solar, que están fuertemente asociadas a la radiación UV. Los agregados linfoides y la invasión perineural son hallazgos histopatológicos comunes en MD^{4,5}, siendo un subtipo de melanoma con una tasa de mutación elevada. En nuestro estudio, el gen con mayor tasa de mutación fue TP53, sin correlación con el espesor de Breslow ni el subtipo MD. La mutación de TP53 está asociada a daño solar acumulado. Se han obtenido resultados similares en otros estudios, donde la mutación más comúnmente encontrada en el MD fue TP53. Sin embargo, en otros estudios, la mutación más ampliamente identificada se produjo en el gen NF1⁶. En nuestro panel de genes estudiados, no se incluyó el gen NF1, lo cual supone una limitación para nuestros resultados. Por contra, la mutación de BRAF es rara en este subtipo de melanoma^{7,8}. Los MD tienen buena respuesta a la inmunoterapia (anti PD-L1/anti-CTLA4), siendo bueno su pronóstico^{9,10}.

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.11.022>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.018>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 1 Imágenes de diferentes formas de melanomas desmoplásicos de nuestra serie, que muestran diferencias clínicas frente a los melanomas no desmoplásicos. gr1.

Tabla 1 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes diagnosticados de MD

Caso	Edad/sexo	Clínica	Pigmentado	Neurotropismo	Agregados linfoides	Estudio de ampliación (TC)	Ganglio Centinela	Recidiva local	Inmunoterapia
1	66 Varón	Nódulo en cuero cabelludo	No	No	Sí	Negativo	Negativo	Sí	Ipilimumab → Nivolumab
2	64 Varón	Nódulo en cuero cabelludo	No	No	Sí	Negativo	Negativo	No	No
3	89 Mujer	Placa en mejilla	Sí	Sí	Sí	Negativo	Negativo	No	No
4	27 Mujer	Nódulo en oreja	No	Sí	Sí	Negativo	Negativo	Sí	Nivolumab + Ipilimumab
5	95 Mujer	Nódulo en mejilla	No	Sí	Sí	Negativo	Negativo	No	No
6	70 Varón	Nódulo en brazo	Sí	No	Sí	Negativo	Positivo	No	Nivolumab
7	79 Mujer	Nódulo en cuero cabelludo	No	No	Sí	Negativo	Positivo	Sí	Nivolumab

Tabla 1 (continuación)

Caso	Edad/ sexo	Clínica	Pigmentado	Neurotropismo	Agregados linfoides	Estudio de ampliación (TC)	Ganglio Centinela	Recidiva local	Inmunoterapia
8	92 Varón	Nódulo en cuero cabelludo	No	Sí	Sí	Negativo	Negativo	No	No
9	87 Varón	Nódulo en cuero cabelludo	No	No	Sí	Negativo	Negativo	No	No
10	80 Varón	Nódulo en mejilla	No	No	Sí	Negativo	Negativo	No	No
11	42 Varón	Nódulo en espalda	Sí	Sí	Sí	Positivo	No realizado	No	Nivolumab
12	68 Varón	Nódulo en oreja	No	Sí	Sí	Negativo	Negativo	No	No

Tabla 2 Subtipo, espesor de Breslow y mutaciones de los tumores MD

Caso	Tipo de MD	Breslow (mm)	Gen mutado	Tipo	Chr	Exon	Mutation: amino acid change	Ratio
1	Pure	25	RET	Somático	10		c.2428G>A; p.(Gly810Ser)	
2	Puro	5	FGFR1	Somático	8		c.1774G>A; p.(Val592Met)	Amplification: 1.29
			RET	Somático	10		c.1894G>A; p.(Glu632Lys)	
			TP53	Somático	17	5	c.637C>T; p.(Arg213Ter)	
			ALK	Variación del número de copias	2			
			ERBB2	Variación del número de copias	17			Amplification: 1.23
3	Mixto	3,7	TP53	Somático	17	8	c.842A>G; p.(Asp281Gly)	
			MET	Somático	17		c.2962C>T; p.(Arg988Cys)	
			EGFR	Variación del número de copias	7			Amplification: 4.46
4	Puro	1,5	Ninguno					
5	Puro	10	Ninguno					
6	Mixto	7	BRAF	Somático	7		c.1798_1799delGTinsAA; p.(V600K)	
			IDH1	Somático	2		c.394C>T; p.(R132C)	
			CTNNB1	Somático	3		c.109T>C; p.(S37P)	
7	Mixto	8,6	Ninguno					
8	Mixto	7,3	FGFR3	Somático		15	c.1922A>C; p.(Asp641Ala)	
			ROS1	Somático	6	36	c.5845C>T; p.(Leu1949Phe)	
			TP53	Somático	17	7	c.722C>T; p.(Ser241Phe)	
9	Puro	17	TP53	Somático	17	7	c.733G>A; p.(Gly245Ser)	

Tabla 2 (continuación)

Caso	Tipo de MD	Breslow (mm)	Gen mutado	Tipo	Chr	Exon	Mutation: amino acid change	Ratio
10	Puro	15	TP53 TP53 EGFR	Somático Somático Somático	17 17 7	8 8	c.809T>G; p.(Phe270Cys) c.817C>T; p.(Arg273Cys) c.2305G>A; p.(Val769Met)	
11	Puro	13	IDH1	Somático	2		c.394C>T; p.(Arg132Cys)	
12	Mixto	5,2	TP53 CD274/PD-L1	Somático Variación del número de copias	17 9	4	c.395A>T; p.(Lys132Met)	Amplification: 1.61

RET: protooncogén RET; FGFR: receptor del factor de crecimiento fibroblástico; TP53: proteína tumoral 53; ALK: cinasa del linfoma anaplásico; ERBB2: oncogén eritroblástico B2; MET: protooncogén MET, receptor de tirosina cinasa; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; BRAF: protooncogén B-Raf, serina/treonina cinasa; IDH1: isocitrato deshidrogenasa (NADP (+)) 1; CTNNB1: β -catenina 1; ROS1: protooncogén ROS 1, receptor de tirosina cinasa; CD274/PD-L1: ligando de muerte celular programada 1.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shi P, Xu Z, Lei X, Yibulayin F, Wushou A. Desmoplastic melanoma: demographic and clinicopathological features and disease-specific prognostic factors. *Oncol Lett.* 2019;17:5619–27.
- Yang K, Mahalingam M. Differing biologic behaviors of desmoplastic melanoma subtypes: insights based on histopathologic, immunohistochemical and genetic analyses. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:523–31.
- Huayllani MT, Sisti A, Restrepo DJ, Boczar D, Cochuyt JJ, Spaulding AC, et al. Desmoplastic melanoma: clinical characteristics and survival in the US population. *Cureus.* 2019;11:e4931, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4931>.
- Varey AHR, Goumas C, Hong AM, Mann GJ, Fogarty GB, Stretch JR, et al. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol.* 2017;30:1538–50.
- Stowman AM, Hickman AW, Mauldin IS, Mahmutovic A, Gru AA, Slingluff CL. Lymphoid aggregates in desmoplastic melanoma have features of tertiary lymphoid structures. *Melanoma Res.* 2018;28:237–45.
- Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, Arcila M, Halpern AC, Hollmann T, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1357–62.
- Hadfield MJ, Helsing R, Grant-Kels JM. Desmoplastic melanoma: an updated clinical review and the emerging role of genetic markers and immunotherapies. *Melanoma Res.* 2020;30:429–32.
- Alos L, Fuster C, Castillo P, Jares P, Garcia-Herrera A, Marginet M, et al. TP53 mutation and tumoral PD-L1 expression are associated with depth of invasion in desmoplastic melanomas. *Ann Transl Med.* 2020;8:1281.
- Eroglu Z, Zaretsky JD, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature.* 2018;553:347–50.
- Hughes TM, Williams GJ, Gyorki DE, Kelly JW, Stretch JR, Varey AHR, et al. Desmoplastic melanoma: a review of its pathology and clinical behaviour, and of management recommendations in published guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:1290–8.

A. Casanova-Esquembre^{a,*}, J. Lorca-Spröhnle^a, J.Á. García-García^b y G. Pérez-Pastor^a

^a *Dermatology Department, Hospital General Universitario de Valencia, España*

^b *Pathological Anatomy Department, Hospital General Universitario de Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avonasac.94@hotmail.com (A. Casanova-Esquembre).