

Formas cutáneas y mucosas infrecuentes de melanoma.

Parte I

Catalina Martínez¹, Raúl Cabrera², Francisca Reculé², Ximena Chaparro^{2,3}, Alex Castro⁴

RESUMEN

Se han descrito varios subtipos infrecuentes de melanoma maligno en la literatura médica. A pesar de su baja frecuencia – que no suele superar el dos por ciento en varias series de melanoma – es muy importante reconocerlos precozmente pues un diagnóstico tardío está asociado a un muy mal pronóstico. En esta primera parte incluiremos; melanoma animal, melanoma desmoplásico, melanoma dérmico primario, melanoma en mucosas y melanoma nevoide.

Palabras clave: melanoma maligno; piel; subtipos; melanoma maligno cutáneo.

SUMMARY

Several infrequent subtypes of malignant melanoma have been described in the medical literature. Although their low frequency – less than two percent in various series of melanoma – it is very important to early recognize them because late diagnosis is associated with a very poor prognosis. In this first manuscript we will include; animal melanoma, desmoplastic melanoma, dermal melanoma, mucous melanoma and nevoid melanoma.

Key words: malignant melanoma; review; skin; cutaneous malignant melanoma

La mayoría de las series clínicas que reportan datos epidemiológicos de melanoma maligno (MM) describen frecuentemente sólo al melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma léntigo maligno (MLM) y melanoma lentiginoso acral. Otras variedades de MM, por lo general, se incluyen como “otros”, representando en promedio menos del 2% del total de los MM, con un rango de frecuencia entre 0,8 y 3,2% en las diferentes series.¹⁻⁷ Sin embargo, es de gran relevancia el reconocimiento de estos subtipos de MM, ya que en la mayoría de los casos su diagnóstico tardío está asociado a etapas clínicas avanzadas de mal pronóstico. En esta revisión describiremos las variantes inusuales más importantes de melanoma. En esta primera parte incluiremos: melanoma animal, melanoma desmoplásico, melanoma dérmico primario, melanoma en mucosas y melanoma nevoide.

MELANOMA ANIMAL

El MM tipo animal (MTA) es una forma infrecuente de MM que se caracteriza por presentar melanocitos epitelioides y fusiformes muy pigmentados en la dermis. También ha sido descrito como: “melanoma tipo equino” (por su semejanza a tumores muy pigmentados observados en caballos grises), “melanoma con abundante síntesis de melanina”, o más recientemente como “melanocitoma epitelioides pigmentado”, término propuesto por Zembowicz et al. en el 2004.⁸ El compromiso linfático es frecuente, aunque no suelen presentar metástasis a distancia que afecten la supervivencia.^{8,9} Tiene un comportamiento biológico diferente a otros subtipos de MM, comportándose como una neoplasia de bajo grado.^{8,9,10} Suele presentarse en gente joven con menor índice mitótico y atipia celular debiendo cuidar no confundirlo con un melanoma convencional.⁹ Hasta la fecha no se encuentra totalmente establecido si se trata de una variante de melanoma o un tumor melanocítico borderline.¹⁰

¹Departamento de Dermatología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. ²Departamento de Dermatología, Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. ³Departamento de Dermatología, Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile.

Correspondencia: Raúl Cabrera Moraga. Correo electrónico: rcabrera@alemana.cl, Teléfono: +56 9 9345 5453. Dirección: Manquehue Norte 1499, Vitacura. Santiago Chile. Código Postal: 7650729.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos publicados ocurren en pacientes jóvenes; entre la primera y segunda década de la vida; aunque se han descrito casos en todas las edades. No existe predilección por sexo.¹⁰

CLÍNICA

Se presenta como una lesión nodular bien definida, azul o azul negruzca, de crecimiento lento, sin ulceración y localizada con mayor frecuencia en extremidades.¹⁰ Generalmente aparece de novo, aunque se han informado casos asociados a nevo de Ota.¹¹ Desarrollan metástasis ganglionar con frecuencia, sin embargo, son menos agresivos que el MM convencional, ya que presentan una menor tasa de metástasis a distancia y una menor mortalidad a igual etapa tumoral.^{10,12,13}

DERMATOSCOPIA

No presenta un patrón característico. En varias series clínicas se ha descrito un patrón azul homogéneo, con estructuras blanquecinas irregulares, velo azul blanquecino o patrón vascular polimorfo.^{12,13}

HISTOPATOLOGÍA

Se caracteriza por una proliferación dérmica de melanocitos epiteloideos y fusiformes muy pigmentados con atipia variable en la dermis, agrupados en nidos y fascículos grandes. Suele acompañarse de células dendríticas y melanófagos en cantidad variable. Presentan pleomorfismo moderado, bajo índice mitótico y es rara la ulceración o la regresión.¹⁴⁻¹⁸

Debe realizarse el diagnóstico diferencial histopatológico con nevo azul común, nevo azul celular, nevo azul maligno, nevo penetrante profundo, nevo de Reed, metástasis de melanoma, melanoma nodular, melanoma dérmico primario y melanoma en regresión.^{10,14,15} (Figura 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f)

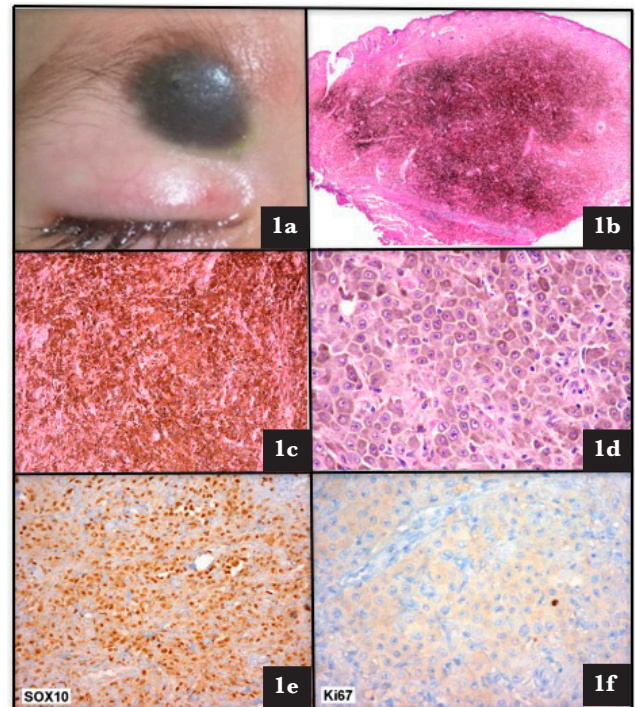


Figura 1

Melanocitoma.

1a. Nódulo negruzco de superficie lisa y bordes bien delimitados en zona supraorbitaria derecha.

1b. Tinción HE 10x. Tumor nodular intensamente pigmentado relativamente simétrico en dermis. No se observa componente de unión.

1c. Tinción HE. Tumor conformado por gran densidad de melanocitos epiteloideos de aspecto uniforme con abundante pigmento citoplasmático y melanocitos dendríticos muy pigmentados.

1d. Tinción HE en corte despigmentado. Células epiteloideas grandes, cromatina fina y nucleolo relativamente prominente. No se observa atipia significativa, mitosis escasas o ausentes y pleomorfismo leve.

1e. Tinción inmunohistoquímica, SOX 10 (+) en melanocitos. Tinción nuclear positiva difusa.

1f. Tinción inmunohistoquímica, Ki-67 (+) <1% de las células tumorales por baja proliferación.

MELANOMA DESMOPLÁSICO

El melanoma desmoplásico (MD) es una variante rara de MM, representando menos del 3% del total de los melanomas cutáneos primarios.⁶

Su comportamiento biológico difiere de otros subtipos al presentar una mayor tasa de recurrencia local, siendo excepcional el compromiso ganglionar. Puede aparecer de novo o estar asociado a otros subtipos de MM (más frecuentemente con MLM).¹⁹

Inicialmente el término “desmoplásico” hacía referencia a la presencia de células tumorales invasivas con abundante colágeno estromal y se consideraba un MM particularmente agresivo, por el sesgo muestral de los primeros trabajos publicados que incluían en sus series MD en etapas avanzadas. Actualmente se reconocen dos subtipos histológicos: el melanoma desmoplásico puro (MDp) y el melanoma desmoplásico mixto (MDm), según el grado de celularidad y/o desmoplasia presentes.²⁰ El MDp presenta un curso clínico menos agresivo y es menos frecuente el compromiso ganglionar.¹⁹

EPIDEMIOLOGÍA

Presenta una incidencia global de 2 casos por 1.000.000 de habitantes al año. La edad promedio, al momento del diagnóstico es de 66 años. Ocurre principalmente en hombres en comparación a mujeres con una proporción de 2:1.²¹

CLÍNICA

Aparece principalmente en piel fotodañada. La mayoría de los casos se localizan en la cabeza y cuello (51%), seguido de extremidades (30%) y tronco (17%).^{19,21} Su diagnóstico clínico es difícil, pues puede presentarse sólo como una mácula o pápula amelanótica, una lesión de tipo “queloidea” o una lesión cicatricial. Frecuentemente se presenta también como nódulos o placas amelanóticas. En otros casos el diagnóstico es más evidente al presentarse como una pápula pigmentada o acompañando a un MLM. Debido a su asociación con MLM se sugiere siempre palpar dichas lesiones para detectar la presencia de un nódulo subcutáneo.¹⁹

Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen: cicatriz, dermatofibroma, neurofibroma, carcinoma basocelular morfeiforme, carcinoma espinocelular y melanoma amelanótico. El MDm se asocia en mayor frecuencia a MLM o MM extensivo superficial, lo que facilita su diagnóstico clínico. El MDp carece de dichas características, presentándose como un nódulo subcutáneo o placa amelanótica sin componente epidérmico.¹⁹

DERMATOSCOPIA

Presenta un mayor desafío diagnóstico en relación a otros subtipos de MM. Es de mayor utilidad en el diagnóstico del MDm que de MDp,^{19,22} aunque pueden ser clínicamente indistinguibles.²³ En el MDm se pueden observar con mayor frecuencia; red pigmentaria atípica, pseudo red pigmentaria y estructuras romboidales. El MDp (al carecer del componente epidérmico) presenta principalmente; estructuras de regresión, imágenes en sal y pimienta y áreas desestructuradas.¹⁹ Las claves diagnósticas en las lesiones no pigmentadas son zonas cicatriciales blanquecinas y patrones vasculares atípicos como vasos lineales irregulares y áreas rojo-lechosas.^{22,23}

HISTOPATOLOGÍA

Se presenta como una neoplasia pobremente delimitada, que infiltra el total del espesor dérmico. Está compuesta por melanocitos fusiformes amelanóticos con atipia citológica variable dispuestos en forma aislada o fascículos separados por bandas de colágeno prominente. El MDp es paucicelular y las células se encuentran separadas unas de otras por tejido fibroso. El MDm presenta una mayor densidad celular en todo el espesor tumoral o se presenta como nódulos dispuestos en un fondo paucicelular. El compromiso neural es frecuente en tumores infiltrantes principalmente en cabeza y cuello, variando desde una invasión perineural focal a un neurotropismo extenso.^{20, 24}

A la inmunohistoquímica (IHQ) los MD son S-100 positivos en forma difusa y generalmente Melan-A y HMB-45 negativos.²⁵⁻²⁷ El SOX10 es un marcador útil y sensible en MD.^{26,27} En un estudio recientemente publicado se demostró su positividad en más del 95% de los casos.²⁷ (Figura 2a, 2b, 2c, 2d, 2e).

El diagnóstico requiere de un alto grado de sospecha, dado que puede carecer de un componente epidérmico significativo y simular una cicatriz, neurofibroma o un dermatofibroma. Una clave diagnóstica es la presencia de manguitos perivasculares linfoplasmocitarios peritumorales.

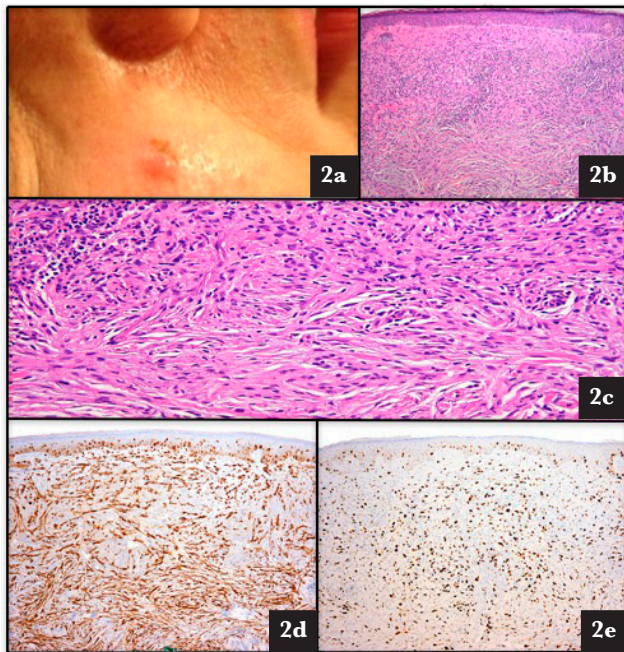


Figura 2

Melanoma desmoplásico.

2a. Pápula rojiza mal definida con área pigmentada periférica en mejilla derecha.

2b. Tinción HE 10x. Infiltración celular mal delimitada. Proliferación dérmica fusocelular asociada a un infiltrado linfoplasmocitario perivascular. Se observan escasos melanocitos en la zona de unión.

2c. Tinción HE 200x. Se observan células tumorales fusiformes con atipia leve dispuestas en fascículos separadas por bandas de colágeno prominente asociado a discreto pleomorfismo.

2d. Tinción inmunohistoquímica, S100. Las células tumorales son positivas para S100.

2e. Tinción inmunohistoquímica, Ki-67. El Ki-67 (+) que muestra un alto índice de proliferación celular.

MELANOMA DÉRMICO PRIMARIO

El melanoma dérmico primario (MDP) es un melanoma que se origina en la dermis, sin evidencia de tumor primario en la epidermis ni enfermedad cutánea o extracutánea metastásica.²⁸ Se postula que estos melanomas se originan a partir de células madres de la dermis o eventualmente de la hipodermis. Menos, probablemente, se originaría de melanocitos remanentes debido a una migración embriológica aberrante o asociado a estructuras anexiales profundas.²⁹

El diagnóstico diferencial histopatológico más importante, es la metástasis cutánea de melanoma. El MDP presenta un mejor pronóstico a 5 años (80-100%) que

la metástasis cutánea de melanoma (etapa IIIC) que tiene sólo un 40-59% de supervivencia a igual período.

EPIDEMIOLOGÍA

Se reporta una incidencia del 0,8% del total de MM cutáneos. Afecta más frecuentemente a hombres menores de 60 años.^{2,30}

CLÍNICA

Es difícil de reconocer ya que se puede presentar de múltiples formas, tales como: una lesión quística, una pápula violácea, un nódulo subcutáneo azulado o grisáceo, una lesión tipo vascular o como una masa subcutánea mal definida.²⁹ En un estudio reciente (2014) realizado por Sidiropoulos et al. de 49 casos de MDP el sitio anatómico más común fue el tronco (39%), seguido de cabeza y cuello (33%), extremidades (22%) y la zona acral (6%).³⁰

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con metástasis cutánea de melanoma, melanoma nodular primario y tumores anexiales.^{28,29}

DERMATOSCOPIA

No existen series dermatoscópicas publicadas de MDP. La única descripción de MDP es de Cabrera et al. en la cual no se observan los criterios dermatoscópicos clásicos de MM (red pigmentada atípica, proyecciones lineales, glóbulos asimétricos, velo azul-blانquecino), producto de la ausencia del compromiso melanocítico epidérmico. Describe la presencia de áreas papilomatosas homogéneas café oscuro y café claro separadas de un septum blanquecino. También zonas de tinte azulado que deben hacer sospechar de una lesión pigmentada. La pigmentación observada a la dermatoscopia proviene solamente de melanocitos dérmicos y algunos macrófagos.³¹

Histopatología

Se caracteriza por una lesión dérmica nodular o multinodular bien delimitada, sin evidencia de componente juncional. A mayor aumento se observa atipia

citológica, numerosas mitosis y áreas de necrosis.^{29,30}

El diagnóstico diferencial histopatológico incluye metástasis cutánea de melanoma, melanoma nodular, nevo azul maligno y sarcoma de células claras.

A la IHQ presentan menor expresión de p53, Ki-67, ciclina D1 y D2-40 en relación a metástasis cutánea de melanoma o melanoma nodular primario, lo que explicaría su comportamiento biológico menos agresivo.³² (Figura 3 a, 3 b, 3 c, 3 d).

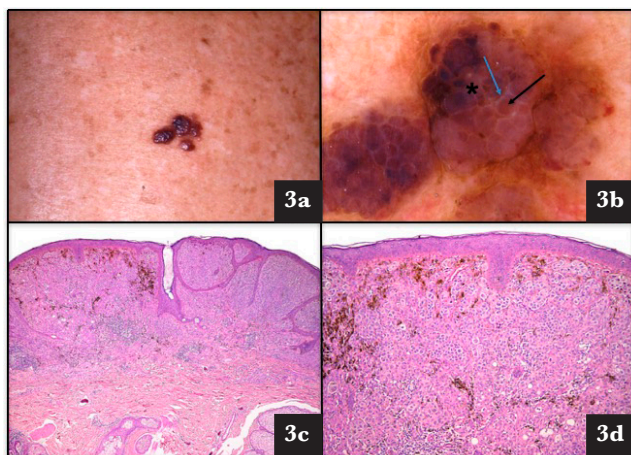


Figura 3

Melanoma dérmico primario. Índice de Breslow de 1,55 milímetros (mm) y nivel de Clark IV.

3a. Placa café rojiza irregular con apariencia papilomatosa y vascular.

3b. A la dermatoscopia se observan áreas café oscuro en algunas proyecciones papilomatosas. Otras áreas presentan un color café claro-rosado con sepias blancas (flecha azul) que rodean las proyecciones papilomatosas (flecha negra). En otras áreas se observa una tonalidad azul, sin velo (asterisco) y áreas desestructuradas.

3c. Tinción HE 20x. Lesión tumoral dérmica multinodular simétrica que expande la dermis papilar, sin evidencia de compromiso juncional.

3d. Tinción HE 40x. Nidos de células melanocíticas pleomórficas, melanófagos, atipia celular y múltiples mitosis. Sin componente epidérmico.

MELANOMA EN MUCOSAS

Los MM mucosos primarios pueden originarse en cualquier mucosa. Se presentan con mayor frecuencia en cabeza y cuello, anorrectal, vulva, vagina y tracto urinario, en orden decreciente.^{33,34} Se han descrito MM mucosos primarios también en esófago, íleon, colon, útero y árbol respiratorio.³

Su etiopatogenia exacta se desconoce. Presentan menor tasa de mutaciones BRAF en relación a melano-

mas cutáneos y una mayor tasa de mutaciones en c-KIT, lo que apoyaría su comportamiento biológico distinto.³⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Representan el 1,4% del total de MM. En Estados Unidos presentan una incidencia anual de 2,2 casos por millón de habitantes, siendo su frecuencia mayor en mujeres (2,8/1.000.000) que en hombres (1,5/1.000.000), por el mayor porcentaje de MM en mucosas del tracto genital. El 65% se presenta en pacientes mayores de 60 años y menos del 3% en menores de 30 años. Afecta principalmente a pacientes de raza blanca en comparación a la negra en una proporción 2:1.3

CLÍNICA

Los MM mucosos en cabeza y cuello representan más de la mitad de los MM mucosos. Los sitios más frecuentemente afectados son los senos paranasales (senos maxilares y etmoidales), cavidad nasal, cavidad oral, faringe y laringe en orden decreciente. 36 Predominan en el adulto mayor y representan sólo el 4% de todos los cánceres en esta ubicación. Los pacientes pueden referir obstrucción nasal unilateral, sensación de masa endonasal o epistaxis. Al examen físico la mayoría de los tumores son polipoides, muy pigmentados y se encuentran ulcerados, aunque pueden también ser amelanóticos.³⁷

El MM mucoso anorrectal representa el 16,5% del total de MM mucosos. Ocurre preferentemente entre los 65-70 años, predomina en mujeres y pacientes de raza negra. Los síntomas más frecuentes son rectorragia, molestias o dolor anorrectal y sensación de masa anal. Al examen físico el tumor es generalmente polipoides con o sin pigmentación (30%) y puede ulcerarse. En la mayoría de los casos no es correctamente diagnosticado, confundiendo con hemorroides, adenocarcinoma, pólipos y cáncer rectal.^{36,37}

Los MM mucosos del tracto urogenital son más frecuentes en mujeres, siendo el melanoma vulvar el más frecuente (76,7%), seguido del melanoma vaginal (19,8%).³⁶ Ocurre generalmente en mujeres mayores y el 90% afecta a pacientes de raza blanca. Los sitios más frecuentemente afectados son el área del clítoris

y labios mayores. Las pacientes consultan por hemorragia, sensación de masa, prurito, molestias urinarias o dolor.³⁷

El diagnóstico de MM mucoso se realiza generalmente de forma tardía. Su localización oculta asociada a una sintomatología inespecífica, hace que el reconocimiento clínico esté asociado a una invasión local avanzada.

Presentan un comportamiento biológico más agresivo, con una evolución natural desde una mácula lentiginosa a una lesión nodular, luego mixta, y por último una masa tumoral exofítica.³⁸ A diferencia del MM cutáneo en que los sitios de metástasis a distancia más frecuentes son; piel (13-38%), ganglios linfáticos (5-34%) y pulmón (18-36%), en el MM mucoso las metástasis se localizan en pulmón (54%), hígado (35%) y huesos (25%).³

DERMATOSCOPIA

Constituye una herramienta diagnóstica útil en la diferenciación con otras causas de lesiones pigmentadas en mucosas, como tatuajes por amalgama, melanosos del fumador, lentigos o nevos de la cavidad oral. En un estudio realizado por Lin et al. las lesiones mucosas pigmentadas malignas presentaron un patrón multicomponente en 75% de los casos y un patrón homogéneo en 25% de ellos. Las características más frecuentes en MM mucoso fueron asimetría de las estructuras (100%), colores múltiples (100%), velo azul blanquecino (75%) y puntos o glóbulos irregulares (62%).³⁹

En un estudio de Blum et al. se analizaron dermatoscópicamente 140 lesiones pigmentadas de mucosas (126 lesiones benignas, once melanomas, dos Bowen y una metástasis). En dicho estudio se especifica que los indicadores más potentes para diferenciar una lesión mucosa maligna de una benigna son la combinación de colores azul-grises, estructuras blanquecinas y áreas desestructuradas.⁴⁰

HISTOPATOLOGÍA

Se evidencia una proliferación de melanocitos fusiformes o epiteloideos en nidos asimétricos a nivel de la dermis. Un gran número de los melanomas de cavidad oral son precedidos por una larga etapa "in situ". La detección de este subtipo de MM en dicha etapa es más difícil debido al epitelio más delgado. Los melano-

citocitos se distribuyen de manera vertical, con una forma crescéntrica hiper cromática, polihédrica, fusiforme, pleomórfica, epiteloideo, microcítica o una combinación de ellas. Son características la ulceración y un alto índice mitótico. La IHQ es también de gran ayuda en este subtipo de MM (S-100 y HMB-45). En su etapa infiltrativa el MM de mucosa oral se caracteriza por masas de gran tamaño irregulares con células con alto grado de atipia que infiltran hasta la submucosa e incluso al tejido osteocartilaginoso.³⁶ (Figura 4a, 4b, 4c).

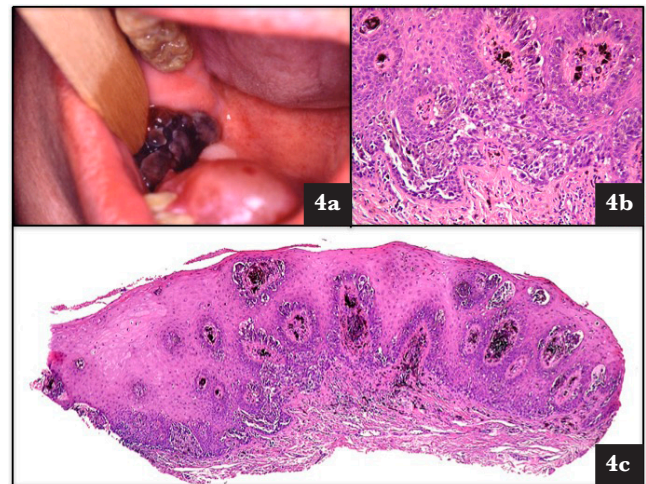


Figura 4

Melanoma mucoso.

4a. Nódulo negruzco friable en trigono retromolar.

4b. Tinción HE 100x. Zona de unión con proliferación melanocítica dispuesta en nidos asimétricos a nivel de la dermis y patrón lentiginoso. Extensión suprabasal focal y numerosos melanófagos en corion. Melanocitos muy pigmentados y múltiples figuras mitóticas.

4c. Tinción HE 10x. Proliferación melanocítica dispuesta en nidos asimétricos a nivel de la dermis. Melanocitos muy pigmentados con nidos confluentes de melanocitos atípicos con pigmento granular fino y proliferación lentiginosa de melanocitos dendríticos. Múltiples figuras mitóticas.

MELANOMA NEVOIDE

El melanoma nevoide (MN) se asemeja clínica e histopatológicamente a un nevo melanocítico intradérmico, pero presenta características histológicas y comportamiento biológico de MM.

Su diagnóstico es generalmente retrospectivo debido a la falta de sospecha diagnóstica. Zembowicz *et al.* comunica que sólo un total de 78 casos de MN han sido publicados, y describió 20 casos nuevos en los que se apoyaba el comportamiento maligno de estas lesiones.

nes.⁴ Otras series han reportado que estos MN corresponden al 1% del total de los MM.⁶

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos reportados se han presentado en tronco y extremidades, sin predilección por sexo.^{41,42}

CLÍNICA

Clínicamente se presenta como una pápula, mácula amelanótica vascularizada, nódulo o lesión verrugosa café o negruzca bien delimitada.^{43, 44}

Zembowicz et al. reportaron en su serie de 20 casos, 13 MN nodulares y siete MN verrugosos.⁴

DERMATOSCOPIA

El análisis de los patrones dermatoscópicos globales ha permitido distinguir tres tipos de MN. El primero corresponde a aquellos con superficie papilomatosa que se asemejan clínicamente a un nevo dérmico. Los hallazgos más frecuentes son los puntos y glóbulos irregulares, pseudoquistes de millium y estructuras vasculares atípicas (48%). El segundo tipo son aquellos que se presentan como tumores amelanóticos, presentando un patrón vascular atípico (29,6%). El tercer tipo son tumores que se presentan con un patrón multicomponente, caracterizado por criterios clásicos de melanoma (14,8%).⁴⁵

HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico histológico del MN es difícil ya que los criterios clásicos de MM están generalmente ausentes. Las lesiones presentan generalmente un diámetro menor a 7 mm. Son simétricas, bien circunscritas, con extensión pagetoide mínima o ausente. Se evidencia una maduración “aparente” y los melanocitos son de menor tamaño y menos atípicos que en un melanoma clásico, aunque un examen cuidadoso evidencia atipia citológica, mitosis dérmicas y profundas.^{43,44}

Los diagnósticos histopatológicos diferenciales más importantes son los nevos melanocíticos con características atípicas y las metástasis de melanoma.

A diferencia de los nevos melanocíticos, los MN presentan tinción de HMB-45 en la parte profunda de la lesión y una alta tasa de proliferación celular representado por un alto índice de células Ki-67 (+).^{43,44} (Figura 5a, 5b, 5c, 5d, 5e).

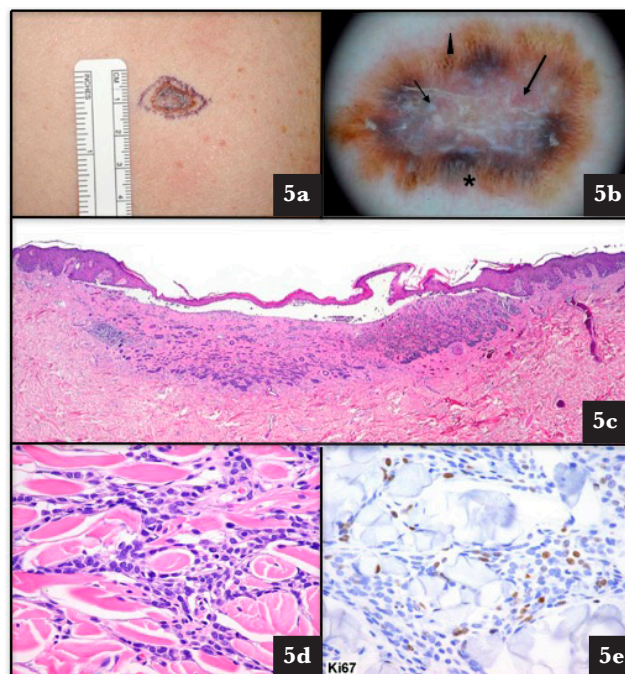


Figura 5

Melanoma nevoide. Infiltrante en la dermis papilar, nivel III de Clark, Índice de Breslow 1,21 mm.

5a. Placa café bien delimitada con borde café claro levemente sollevantado.

5b. A la dermatoscopia se observa en la periferia una corona de proyecciones lineales (asterisco) en el borde. Algunos glóbulos aislados (triángulo). Centro amelanótico con vasos atípicos lineales irregulares, vasos en horquilla (flecha gruesa) y estructuras blanco brillantes (incluyendo líneas blanco brillantes y áreas blanco brillantes) (flecha delgada).

5c. Tinción HE40x. Lesión tumoral dérmica asimétrica. Se observa adelgazamiento y separación parcial de la epidermis sobre el tumor dérmico. Epidermis adyacente con acantosis. Proliferación de melanocitos libres en epidermis con mínima extensión pagetoide dispuestos en nidos en la dermis.

5d. Tinción HE 200x. Se observa infiltración de la dermis reticular por melanocitos de aspecto nevoide atípicos pequeños con leve anisocariosis e hiperchromasia.

5e. Tinción inmunohistoquímica, Ki-67 (+). Alto índice proliferativo en el componente dérmico.

REFERENCIAS

- Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998;83:1128-35
- Lee CC, Faries MB, Ye X, Morton DL. Solitary dermal melanoma: beginning or end of the metastatic process? *Ann Surg Oncol* 2009;16:578-84
- Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:739-53
- Zembowicz A, McCusker M, Chiarelli C, Dei Tos AP, Granter SR, Calonje E et al. Morphological analysis of nevoid melanoma: a study of 20 cases with a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2001;23:167-75
- Schmoeckel C, Castro CE, Braun-Falco O. Nevoid malignant melanoma. *Arch Dermatol Res* 1985;277:362-9
- Rongioletti F, Smoller BR. Unusual histological variants of cutaneous malignant melanoma with some clinical and possible prognostic correlations. *J Cutan Pathol* 2005;32:589-603
- Cheung WL, Patel RR, Leonard A, Firoz B, Meehan SA. Amelanotic melanoma: a detailed morphologic analysis with clinicopathologic correlation of 75 cases. *J Cutan Pathol* 2012;39:33-9
- Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004;28:31-40
- Bax MJ, Brown MD, Rothberg PG, Laughlin TS, Scott GA. Pigmented epithelioid melanocytoma (animal-type melanoma): An institutional experience. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):328-332
- Vyas R, Keller JJ, Honda K, Cooper KD, Gerstenblith MR. A systematic review and meta-analysis of animal-type melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:1031-9
- Nitta K, Kashima T, Mayuzumi H, Akiyama H, Miyana T, Hirato J et al. Animal-type malignant melanoma associated with nevus of Ota in the orbit of a Japanese woman: a case report. *Melanoma Res* 2014;24:286-9
- Sestini S, Gerlini G, Brandani P, Gelli R, Talini G, Urso C et al. 'Animal-type' melanoma of the scalp with satellitosis and positive sentinel nodes in a 4-year-old child: case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:e90-4
- Aviles-Izquierdo JA, Leis-Dosil VM, Lazaro-Ochaita P. Animal-type melanoma: clinical and dermoscopic features of 3 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:186-90
- Zembowicz A, Mihm MC. Dermal dendritic melanocytic proliferations: an update. *Histopathology* 2004;45:433-51
- Antony FC, Sanclemente G, Shaikh H, Trelles AS, Calonje E. Pigment synthesizing melanoma (so-called animal type melanoma): a clinicopathological study of 14 cases of a poorly known distinctive variant of melanoma. *Histopathology* 2006;48:754-62
- Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, Rees R, Sabel MS, Wong SL et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *Br J Dermatol* 2010;162:129-36
- Urso C, Ginanneschi C, Anichini C, Paglierani M, Saieva C, Pimpinelli N et al. Animal-type melanoma: report of five cases with sentinel node biopsy and fluorescence in-situ hybridization analysis. *Melanoma Res* 2014;24:47-53
- Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006;19 Suppl 2:S41-70
- Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:825-33
- Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ, Nobrega J, Hawkins WG, Coit DG et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1518-25
- Feng Z, Wu X, Chen V, Velie E, Zhang Z. Incidence and survival of desmoplastic melanoma in the United States, 1992-2007. *J Cutan Pathol* 2011;38:616-24
- Debarbieux S, Ronger-Salve S, Dalle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopy of desmoplastic melanoma: report of six cases. *Br J Dermatol* 2008;159:360-3
- Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol* 2013;149:413-21
- de Almeida LS, Requena L, Rutten A, Kutzner H, Garbe C, Pestana D et al. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathologic analysis of 113 cases. *Am J Dermatopathol* 2008;30:207-15
- Busam KJ. Desmoplastic melanoma. *Clin Lab Med* 2011;31:321-30.
- Palla B, Su A, Binder S, Dry S. SOX10 expression distinguishes desmoplastic melanoma from its histologic mimics. *Am J Dermatopathol* 2013;35:576-81
- Tacha D, Qi W, Ra S, Bremer R, Yu C, Chu J et al. A newly developed mouse monoclonal SOX10 antibody is a highly sensitive and specific marker for malignant melanoma, including spindle cell and desmoplastic melanomas. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:530-6
- Swetter SM, Ecker PM, Johnson DL, Harvell JD. Primary dermal melanoma: a distinct subtype of melanoma. *Arch Dermatol* 2004;140:99-103
- Gonzalez-de Arriba M, Bordel-Gomez MT, Solera JC, Sanchez-Estella J. Primary dermal melanoma: a case report and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:518-22
- Sidiropoulos M, Obregon R, Cooper C, Sholl LM, Guitart J, Gerami P. Primary dermal melanoma: a unique subtype of melanoma to be distinguished from cutaneous metastatic melanoma: a clinical, histologic, and gene expression-profiling study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1083-92
- Cabrera R, Pulgar C, Daza F, Castro A, Prieto VG, Benedetto J et al. Dermoscopy of a primary dermal melanoma. *Am J Dermatopathol* 2009;31:574-7.
- Moriue J, Yoneda K, Moriue T, Nakai K, Katsuki N, Haba R et al. Primary dermal melanoma latent for more than 10 years. *Ann Dermatol* 2013;25:385-6
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-78

34. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103:1000-7
35. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14:6821-8
36. Lopez F, Rodrigo JP, Cardesa A, Triantafyllou A, Devaney KO, Mendenhall WM et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2016;38:147-55
37. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:366-75
38. Tanaka N, Mimura M, Ogi K, Amagasa T. Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from the clinical records of 35 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Dec;33(8):761-5
39. Lin J, Koga H, Takata M, Saida T. Dermoscopy of pigmented lesions on mucocutaneous junction and mucous membrane. *Br J Dermatol* 2009;161:1255-61
40. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, Kirchesch H, Malvehy J, Marghoob AA, Puig S, Ozdemir F, Stolz W, Tromme I, Weigert U, Wolf IH, Zalaudek I, Kittler H. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011 Oct;147(10):1181-7
41. Yelamos O, Busam KJ, Lee C, Meldi Sholl L, Amin SM, Merkel EA et al. Morphologic clues and utility of fluorescence in situ hybridization for the diagnosis of nevoid melanoma. *J Cutan Pathol* 2015;42:796-806
42. Idriss MH, Rizwan L, Sferuzza A, Wasserman E, Kazlouskaya V, Elston DM. Nevoid melanoma: A study of 43 cases with emphasis on growth pattern. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:836-42
43. Diwan AH, Lazar AJ. Nevoid Melanoma. *Surg Pathol Clin* 2009;2:521-33.
44. Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol* 2009;27:564-87
45. Longo C, Piana S, Marghoob A, Cavicchini S, Rubegni P, Cota C et al. Morphological features of naevoid melanoma: results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol* 2015;172:961-7