

**Comparación de melanomas lentiginosos cutáneos no acrales según el grado de elastosis solar:
respaldo a la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud**

Authors:

R. Moro^{1,2,3}, F. Mayo-Martínez², Z. García-Casado⁴, M. Agüerri-Martin⁵; Victor Traves⁶, E.
Manrique-Silva², C. Requena², D. E. Elder⁷, and E. Nagore^{2,8}

Corresponding author:

Eduardo Nagore

E-mail addresss: enagore@fivo.org;

Institutions:

¹Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

²Departamento de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

³Instituto Dermatológico Tekderma, Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre, Valencia, España

⁴Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

⁵Departamento de Estadística e Investigación Operativa Aplicadas y de Calidad, Universitat
Politécnica de València, Valencia, España

⁶Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

⁷Hospital de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos.

⁸Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Resumen

Antecedentes y objetivos: La nueva clasificación de la OMS distingue dos vías patogénicas principales para el melanoma cutáneo: el daño solar crónico (DSC) bajo y alto. Sin embargo, no se dispone de estudios que respalden su validez en la categoría del melanoma lentiginoso cutáneo no acral (MLCNA). Por tanto, el objetivo de este estudio fue correlacionar el grado de elastosis solar (ES) con una serie de parámetros clínicopatológicos y genómicos en una cohorte de MLCNA.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes afectados por MLCNA in situ o invasivo distribuidos en tres grupos según el grado de ES. El MLCNA incluye el melanoma lentiginoso maligno y el lentigo maligno, así como otras lesiones cutáneas no acrales con patrón de crecimiento lentiginoso.

Resultados: El estudio incluyó un total de 257 pacientes, 132 hombres (51,4 %) y 125 mujeres (48,6 %), con una mediana de edad de 71 años. En 38 casos (14,8 %) se notificó grado I de ES, 61 casos (23,7 %) presentaron grado II y 158 casos (61,5 %) grado III. El grado mayor de ES se relacionó con localización en cabeza/cuello, mayor edad al diagnóstico y presencia de lentigos en el área del melanoma. El grado inferior de ES se relacionó con otras localizaciones, mayor número de nevus, presencia de regresión y mutación en BRAF V600E (cuantificación de regresión logística univariante: V600E frente a WT; OR, 0,23; IC del 95 %, 0,05-1,06; p = 0,059).

Conclusión: El grado de ES resulta útil para clasificar los MLCNA en diferentes grupos según sus características clínicas, patológicas y moleculares. Estos resultados respaldan la nueva clasificación de melanomas de DSC bajo y alto propuesta por la OMS. Además, destacan la importancia de indicar el grado de ES en el informe de anatomía patológica.

Palabras clave: melanoma; melanoma lentiginoso; elastosis solar; oncología; daño solar crónico; clasificación de la OMS.

48 **Introducción**

49 La 4.^a edición de la Clasificación de Tumores Cutáneos de la Organización Mundial de la Salud
50 (OMS), publicada en 2018, reclasificó los melanomas de extensión superficial (MES) como
51 melanomas de bajo DSC y los melanoma sobre lentigo maligno (LMM) como melanomas de alto
52 DSC^{1,2}. El DSC alto se define por la observación histológica de elastosis solar (ES) grave (grado III)
53 en la dermis de la piel sana circundante al melanoma cutáneo (MC)¹⁻³. La ES de grado III se describe
54 mediante la presencia de aglomerados homogéneos de material elastótico con pérdida de la textura
55 fibrilar² (Figura 1A). A su vez, el DSC bajo es la ausencia de ES, o la presencia de ES leve (grado I,
56 [Figura 1B]) o moderada (grado II). Así, el grado de ES pasó a ser un criterio principal para distinguir
57 entre estos dos tipos de MC.

58 Los melanomas lentiginosos cutáneos no acrales (MLCNA) están representados en su mayoría por el
59 LMM y su precursor, el lentigo maligno (LM). Según la nueva clasificación de la OMS, estos MC
60 que presentan un patrón de crecimiento lentiginoso deben demostrar una ES de grado III para
61 definirse como melanomas/LMM de alto DSC². Sin embargo, los melanomas/MES de bajo DSC
62 pueden ocasionalmente aparecer en áreas de piel con DSC alto. Además, la ES de moderada a grave
63 puede considerarse en ocasiones suficiente para definir un DSC alto². Por último, la ES no siempre
64 se notifica en los informes anatomopatológicos.

65 Por otro lado, aunque la definición histológica clásica del LMM incluye la presencia de ES en la
66 dermis, no se ha establecido ningún umbral para su clasificación⁴. De hecho, existen MLCNA con
67 ES de grado I o incluso sin ES; estas lesiones suelen categorizarse como melanomas lentiginosos⁵.
68 Según la clasificación de la OMS, estas lesiones deberían categorizarse como melanomas/MES de
69 bajo DSC con patrón lentiginoso⁶.

70 La nueva clasificación de la OMS está respaldada por hallazgos moleculares que distinguen las
71 diversas vías de desarrollo del melanoma. La mutación conductora más frecuente de los
72 melanomas/MES de bajo DSC es BRAF V600E, mientras que las mutaciones conductoras de los
73 melanomas/LMM de alto DSC incluyen NF1, BRAF V600K (u otras mutaciones no V600E), NRAS

74 y c-KIT1-3,6-8. No obstante, estas diferencias moleculares no se han analizado en la categoría de
75 MLCNA.

76 Con base en estos hallazgos, realizamos un estudio retrospectivo de pacientes con melanoma
77 lentiginoso cutáneo no acral confirmado histológicamente. Los pacientes se estratificaron por grupos
78 según el grado de elastosis solar reportado en el informe de anatomía patológica, con el objetivo de
79 identificar diferencias clínicas, patológicas y moleculares que respalden la nueva clasificación de la
80 Organización Mundial de la Salud

81

82 **Materiales y métodos**

83 **Diseño del estudio**

84 Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes afectados por MLCNA in situ o
85 invasivo. Los casos se recopilaron entre el 1 de enero de 2000 y el 25 de junio de 2021.

86 Nuestro objetivo fue correlacionar el grado de elastosis solar (ES) con una serie de parámetros
87 clinicopatológicos y genómicos disponibles en nuestra base de datos (incluido el estado mutacional
88 de BRAF, NRAS, c-KIT y pTERT), como prueba de la validez y aplicabilidad de la clasificación de
89 la OMS en nuestro entorno. Por ello, se estableció una categoría de MLCNA en la base de datos
90 informatizada de pacientes con melanoma del Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de
91 Oncología (Valencia, España). Los MLCNA corresponden generalmente a las categorías
92 tradicionales de LM, LMM y variantes relacionadas. Otras categorías incluyen lesiones cutáneas no
93 acrales con patrón de crecimiento lentiginoso que no se ajustan a las clasificaciones de LM o LMM,
94 como los melanomas lentiginosos.⁵

95 Por tanto, se excluyeron los melanomas lentiginosos acrales y los melanomas lentiginosos mucosos.
96 Todos los pacientes disponían de consentimiento informado previo por escrito para su inclusión en la
97 base de datos y participación en el estudio. También se excluyeron los casos cuyo informe
98 anatomopatológico carecía de información sobre el grado de elastosis solar (Figura 1).

99 Los 3 grupos principales del estudio se definieron según el grado de ES: I) ES ausente o leve (0, 0+,
100 1-, 1 y 1+); II) ES moderada (2-, 2 y 2+); y III) ES grave (3-, 3 y 3+). Esta agrupación utilizó los 11
101 grados de ES (de 0 a 3+) descritos en el manual de la OMS y en un trabajo previo de los mismos
102 autores^{1,7}.

103 Para el análisis estadístico se definieron 2 grupos adicionales según el estado de DSC: 1) DSC bajo
104 (de 0 a 2-); y 2) DSC alto (de 2 a 3+). Anteriormente, estos 2 grupos se definían como no-DSC y
105 DSC⁷. La Tabla 1 ilustra los criterios utilizados para establecer el grado de ES.

106 Las variables seleccionadas fueron sexo, edad al diagnóstico (< 71 vs ≥ 71 años), antecedentes de
107 quemaduras solares en el área del melanoma, antecedentes de exposición solar crónica, presencia de
108 lentigos en el área del melanoma, antecedentes de queratosis actínica, antecedentes de carcinoma
109 basocelular/escamoso, numero de nevus (< 20 vs ≥ 20 nevus), antecedentes de melanoma múltiple,
110 antecedentes familiares de melanoma, localización (1 = cabeza/cuello vs 2 = extremidad superior vs
111 3 = tronco vs 4 = extremidad inferior), presencia de ulceración, índice mitótico (0 vs ≥ 1
112 mitosis/mm²), presencia de regresión histológica, índice de Breslow (in situ vs < 2 mm vs ≥ 2 mm),
113 estado mutacional de BRAF [WT (wild type) vs V600E vs no V600E], estado de NRAS (WT vs
114 mutado), estado de c-KIT (WT vs mutado), estado de pTERT (WT vs mutado), número de variantes
115 de MC1R (0 vs ≥ 1) y variantes R (RHC) (0 vs ≥ 1). El análisis genético somático se describe en los
116 datos suplementarios.

117

118 **Análisis estadístico**

119 Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar cuando seguían una
120 distribución normal en la prueba de Kolmogórov-Smirnov; en caso contrario, se expresaron como
121 mediana y rango intercuartílico (IQR). Las variables cualitativas se expresaron como número y
122 porcentaje.

123 Se utilizaron tablas de contingencia para evaluar las diferencias en la distribución de cada variable
124 entre los 3 grupos de estudio y la significación se analizó mediante las pruebas de chi cuadrado de
125 Pearson y exacta de Fisher.

126 Se realizó imputación por regresión para completar el conjunto de datos. Se optó por no imputar las
127 variables relacionadas con el estado de BRAF, NRAS, c-KIT y pTERT ni el número de variantes de
128 MC1R para evitar crear imputaciones falsas. En consecuencia, los valores faltantes de estas variables
129 se calificaron como desconocidos.

130 Se realizó un análisis de componentes principales (PCA) como análisis exploratorio. Los individuos
131 se representaron en estos componentes según su grado de ES, que se introdujo como variable externa.
132 Los resultados del PCA se validaron mediante los métodos de suma de los cuadrados de los residuos
133 y T2 de Hotelling.

134 La PCA fue seguida de una regresión por mínimos cuadrados parciales (PLS). En este caso, el grado
135 de ES se introdujo como variable respuesta, mientras que las demás variables se transformaron para
136 su predicción en el modelo; las variables continuas se centraron y escalaron, y las cualitativas se
137 transformaron en variables dummy. El modelo PLS se validó tanto para individuos (suma de
138 cuadrados residual y T2 de los métodos de Hotelling) como para variables [analizando la importancia
139 variable de la proyección (VIP) y el coeficiente de regresión]. Para cada variable incluida en el
140 modelo PLS final, se realizó una regresión logística ordinal univariante para cuantificar su asociación
141 con la variable de respuesta.

142 Posteriormente, se realizó el mismo análisis para el DSC. En este caso, se utilizó un análisis
143 discriminante PLS (PLS-DA) en lugar de una regresión PLS para crear los modelos, ya que el DSC
144 no puede tratarse como variable ordinal.

145 Por último, al no disponer de datos sobre el estado mutacional en todos los pacientes, se repitieron el
146 PLS y el PLS-DA incluyendo solo a los pacientes con datos sobre el estado de BRAF y NRAS.

147 El análisis estadístico se realizó utilizando IBM SPSS versión 20.0 y RStudio versión 4.1.0. Todos
148 los valores P fueron bilaterales y la significación estadística se fijó en $\alpha = 0,05$.

149

150 **Resultados**

151 Se recuperaron un total de 359 pacientes con diagnóstico histológico de MLCNA de la base de datos
152 de melanoma del Servicio de Dermatología del IVO. Se excluyeron un total de 102 pacientes cuyo
153 informe no aportaba el grado de ES. Por lo tanto, el conjunto de datos final incluyó a 257 pacientes
154 (132 hombres [51,4 %] y 125 mujeres [48,6 %]) con una mediana de edad de 71 años (IQR, 61-77).
155 Se observó grado I de ES en 38 casos (14,8 %), grado II en 61 (23,7 %) y grado III en 158 (61,5 %)
156 [Figura 2]. Las tablas de contingencia mostraron una asociación estadísticamente significativa entre
157 el grado III de ES y la edad al diagnóstico ≥ 71 años ($p < 0,0001$), la presencia de lentigos en el área
158 del melanoma ($p < 0,0001$), el número de nevus < 20 ($p < 0,0001$), la localización en cabeza/cuello
159 ($p < 0,0001$) y la ausencia de regresión histológica ($p < 0,0001$) [Tabla 2].

160 Antes de completar el conjunto de datos con imputación por regresión, se excluyeron un total de 8
161 casos debido a la ausencia de más del 30 % de sus datos. Así, el conjunto de datos se limitó a 249
162 pacientes.

163 El gráfico de puntuaciones del PCA para la predicción del grado de ES extrajo 7 componentes
164 principales, que explicaban el 52,4 % de la variabilidad. No se observó una distribución espontánea
165 clara de los individuos. El modelo final del PLS explicaba el 24,5 % de la variabilidad y el 54,4 % de
166 la variabilidad del grado de ES. En el gráfico de puntuaciones del PLS se observó una clara diferencia
167 entre los grados de ES I y III, pero hubo cierta confusión con el grado II, pues parecía compatible con
168 los grados I o III. Las ponderaciones del PLS mostraron que un grado más alto de ES se relacionó
169 con la localización en cabeza/cuello y, en menor medida, con mayor edad al diagnóstico y presencia
170 de lentigos en el área del melanoma. Por otro lado, un grado más bajo de ES se relacionó con otras
171 localizaciones y un mayor número de nevus. Además, la presencia de regresión histológica parecía
172 estar relacionada con un grado más bajo de ES, pero su asociación era débil [Figura 3]. Aunque se
173 incluyó el estado mutacional de pTERT y BRAF en el modelo final del PLS, sus bajos VIP y valores
174 p no significativos dificultaron la evaluación de su relación con el grado de ES. Los resultados del

175 PLS se cuantificaron mediante regresiones logísticas ordinales univariantes [Tabla 3]. La tasa de error
176 de clasificación de este modelo fue del 36,7 %.

177 La matriz de confusión (el diseño de la tabla que permite observar el rendimiento del algoritmo)
178 mostró que el principal problema de este modelo era la clasificación de pacientes con grado II de ES:
179 9 de ellos se clasificaron como grado I y 24 como grado III de ES. Aunque se introdujo el estado de
180 DSC en el PLS para explicar la confusión, el gráfico de puntuaciones no mostró una diferencia clara
181 entre los grupos [Figura 4]. En cambio, el análisis mostró que, de los 9 pacientes con grado II de ES
182 clasificados erróneamente como grado I, 6 tenían un DSC bajo y 3 tenían un DSC alto. Por el
183 contrario, entre los 24 pacientes con predicción de grado III, solo 4 tenían un DSC bajo.

184 Se realizó PLS-DA utilizando el estado de DSC como variable respuesta. El modelo final explicó el
185 17,4 % de la variabilidad y el 55,9 % de la variabilidad del estado de DSC. Aunque la tasa de error
186 de este modelo fue inferior a la del anterior (14,35 %), no pudo discriminar entre DSC bajo y DSC
187 alto [Figura 5].

188 La inclusión de pacientes con estado mutacional BRAF y NRAS disponible exclusivamente limitó el
189 conjunto de datos a 110 pacientes. El PLS con el grado de ES como variable respuesta produjo un
190 modelo final que explicaba el 27,3 % de la variabilidad y el 47,1 % de la variabilidad del grado de
191 ES. La puntuación y las ponderaciones del PLS mostraron resultados similares a los obtenidos con el
192 conjunto de datos completo. Además de estos resultados, se observó una asociación débil entre el
193 grado menor de ES y la mutación BRAF V600E, así como entre el grado menor de ES y la presencia
194 de regresión. Aunque el sexo y los antecedentes de exposición solar crónica no mostraron VIP
195 relevantes ni valores p significativos para los coeficientes de regresión, se mantuvieron en el modelo
196 para evitar aumentar su tasa de error [Figura 6]. La regresión logística ordinal univariante cuantificó
197 la asociación de BRAF V600E (V600E frente a WT: OR, 0,23; IC 95%, 0,05–1,06; $p = 0,059$) y de
198 otras variables con el grado de ES [Tabla 4]. La tasa de error de clasificación de este modelo fue del
199 20,59%.

201 **Discusión**

202 Este estudio observacional retrospectivo recopiló datos de 257 pacientes con MLCNA. La mayoría
203 de ellos (61,5 %) presentaban ES grado III en la dermis alrededor del tumor [Figura 2]. Este hallazgo
204 se asoció estadísticamente con la localización en cabeza/cuello, mayor edad, presencia de lentigos en
205 el área del melanoma, menos de 20 nevus y ausencia de regresión histológica [Tabla 2]. Al analizar
206 el conjunto completo de datos de los pacientes, el estado mutacional de *BRAF*, *NRAS*, *c-*
207 *KIT* y *pTERT* no se asoció de forma estadísticamente significativa con el grado de ES [Figura 3]. Sin
208 embargo, tras restringir el conjunto de datos a los 110 pacientes con datos sobre el estado
209 de *BRAF* y *NRAS*, se observó una asociación débil entre la mutación *BRAF* V600E y un grado menor
210 de ES en las ponderaciones del PLS [Figura 6]. Su relación se cuantificó como un OR de 0,23 con un
211 valor p casi significativo (0,059) [Tabla 4]. Este resultado mostró que el grado de ES puede servir
212 para distinguir diferentes vías patogénicas entre los MC con un patrón de crecimiento lentiginoso, tal
213 como señala la nueva clasificación de la OMS para los MC en general¹.

214 La principal limitación de estos resultados es la baja prevalencia de mutaciones de *BRAF* y los demás
215 genes en la población del estudio. De hecho, solo 12 de los 110 pacientes presentaban mutación de
216 *BRAF*, la mitad de ellos en V600E y la otra mitad en una posición distinta de V600E. No obstante,
217 al observar la distribución numérica de las mutaciones de *BRAF*, es llamativo que *BRAF* WT fuera
218 más frecuente en tumores con grado ES III frente a grado ES II y I (93 % frente a 86,8 % frente a 80
219 %, respectivamente), mientras que la mutación V600E se distribuyó de forma simétrica (1,8 % frente
220 a 7,9 % frente a 13,3 %, respectivamente) [Tabla 2]. Por lo tanto, los MLCNA con ES ausente o leve
221 albergan la mutación *BRAF* V600E con mayor frecuencia que aquellos con ES moderada o grave.
222 Esto coincide con la literatura publicada anteriormente sobre MC y la nueva clasificación de la
223 OMS^{1,3,6,8,9}. El principal problema del modelo PLS en el conjunto de datos completo fue la
224 clasificación de pacientes con ES de grado II. De hecho, la matriz de confusión del PLS mostró que
225 33 pacientes con ES de grado II se clasificaron erróneamente: 9 como ES de grado I y 24 como ES
226 de grado III. El gráfico de puntuación del PLS que incorporaba el estado de DSC mostró que, de los

227 9 casos predichos como ES de grado I, 6 (66,6 %) tenían un DSC bajo, mientras que solo 4 (16,6 %)
228 de los 24 casos predichos como ES de grado III se clasificaron correctamente (Figura 4). En
229 consecuencia, aunque el estado de DSC podría haber clasificado mejor a los pacientes con MLCNA,
230 el análisis estadístico utilizándolo como variable respuesta no dio lugar a modelos finales PLS-DA
231 significativos [Figura 5]. Esto puede deberse al punto de corte utilizado para discriminar entre DSC
232 bajo y alto, que se fijó en el grado 2 de ES (el 7.º grado de 11), como se describió anteriormente^{1,7}.
233 Por otro lado, lo anterior sugiere que el DSC bajo y el alto constituyen polos opuestos de un mismo
234 espectro de la enfermedad, que varía según el grado de ES en la dermis alrededor del MC; por tanto,
235 establecer un punto de corte claro resulta complejo.

236 Aunque las mutaciones de pTERT suelen estar asociadas con un DSC alto, también están presentes
237 en melanomas con DSC bajo¹⁰⁻¹². De hecho, se distribuyen de forma homogénea entre los grados de
238 ES de los MC,⁹ y por tanto no observamos una asociación estadísticamente significativa entre las
239 mutaciones de pTERT y el grado de ES en los MLCNA. No obstante, al igual que con BRAF, las
240 mutaciones de pTERT también fueron más frecuentes en los grados II y III frente al grado I de ES
241 [Tabla 2].

242 Las mutaciones en c-KIT fueron poco frecuentes y no se relacionaron con el grado de ES, como se
243 observó anteriormente para los CM⁹, lo que también se constató al utilizar la clasificación de DSC
244 bajo y alto¹³.

245 Las variables clínicas y patológicas respaldaron aún más estos resultados. La localización en cabeza
246 y cuello, el sexo femenino, la edad más avanzada y la presencia de lentigos en la zona donde apareció
247 el MLCNA se asociaron con un grado más alto de ES, mientras que tener 20 o más nevus o mostrar
248 regresión en las preparaciones histológicas se asoció con un grado más bajo de ES. Estos hallazgos
249 son coherentes con la literatura publicada previamente sobre MC y ES.^{9,14} Se debe mencionar que
250 mostraron una distribución espectral de las características clínicas del MC en todos los grados de ES
251 (en lugar de una distribución agrupada). Por ejemplo, el ES leve fue más frecuente en pacientes más
252 jóvenes o en pacientes con un recuento total de nevus más alto, y fue disminuyendo progresivamente

253 con el aumento de la edad o con un menor recuento total de nevus¹⁴. En nuestro estudio, aunque los
254 resultados clínicos se vieron respaldados por la observación de una distribución correlacionada de la
255 mutación BRAF V600E en los diferentes grados de ES, esta no fue estadísticamente significativa.
256 Esta asociación se demostró en un estudio anterior en el que la ausencia de elastosis se asoció con
257 menor edad, nevus benigno residual y expresión positiva de BRAF V600E ($p < 0,0001$); similar a
258 nuestros hallazgos ⁹.

259 Aunque estos resultados sugieren que el LM/LMM no debe considerarse un subtipo de MC según su
260 definición histológica exclusivamente, podría definirse de forma más simple como un MC con patrón
261 de crecimiento lentiginoso y alto DSC en la dermis circundante, lo que respalda la nueva clasificación
262 de melanomas de DSC bajo y DSC alto en lugar de MES y LMM propuesta por la Organización
263 Mundial de la Salud.

264 Las fortalezas del estudio son la base de datos construida prospectivamente y la metodología
265 estadística aplicada.

266

267 **Conclusiones**

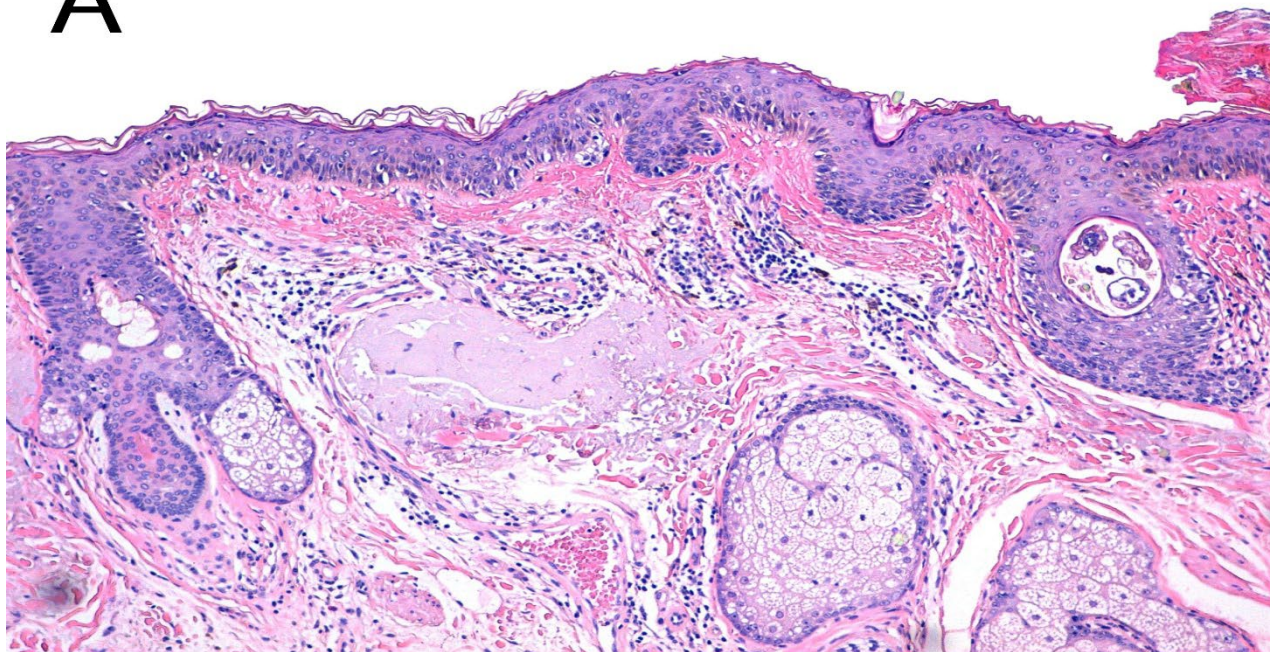
268 Los resultados del presente estudio mostraron la utilidad del grado de ES para clasificar los MLCNA
269 en grupos diferenciados por sus características clínicas, patológicas y moleculares. Esto pone de
270 manifiesto la importancia de notificar el grado de ES en el informe anatomopatológico. De hecho, el
271 grado de ES demostró una mayor capacidad para clasificar el MLCNA que el DSC. Aunque los
272 resultados apoyan la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de melanomas de
273 DSC bajo y alto, también sugieren que estas dos categorías constituyen polos opuestos de un mismo
274 espectro de la enfermedad, que varía según el grado de ES. Se requieren más estudios con un mayor
275 volumen de datos moleculares y genéticos para confirmar o refutar estos resultados.

276

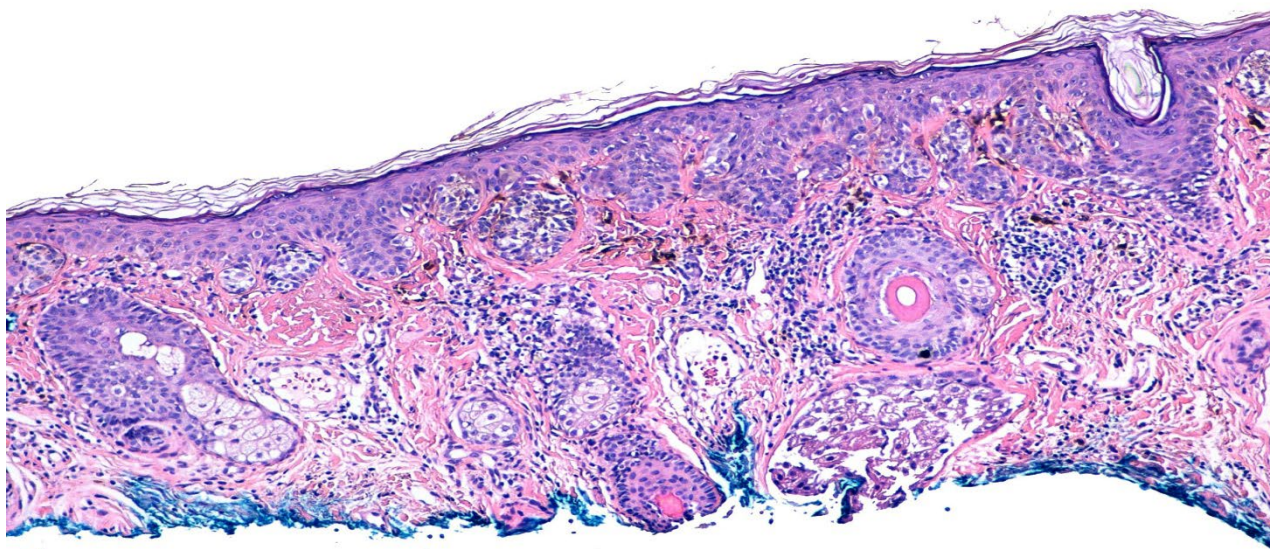
277

278 **Figura 1.** Ejemplos histológicos de melanomas lentiginosos cutáneos no acrales con elastosis solar
279 de grado III (A) y elastosis solar de grado I (B).
280

A



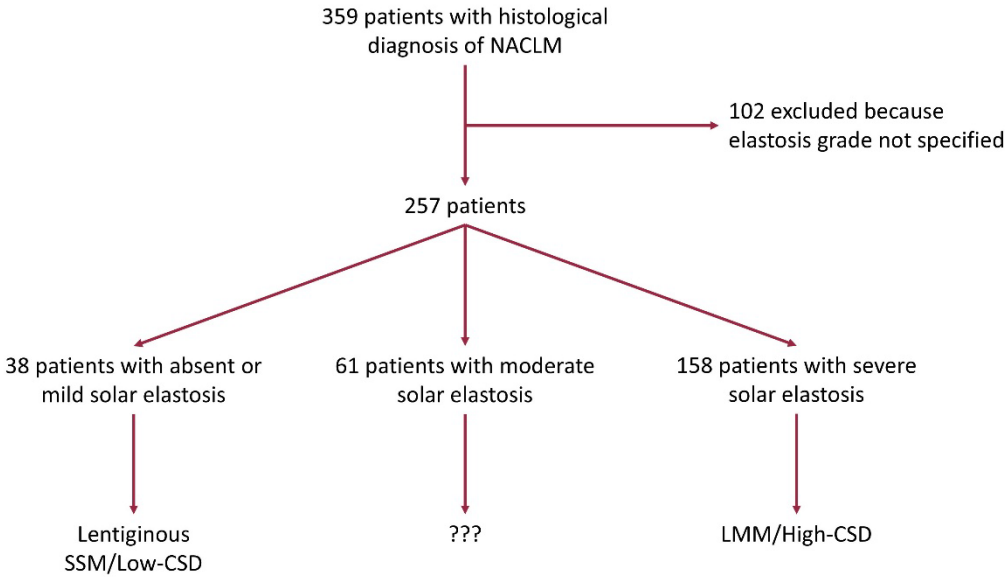
B



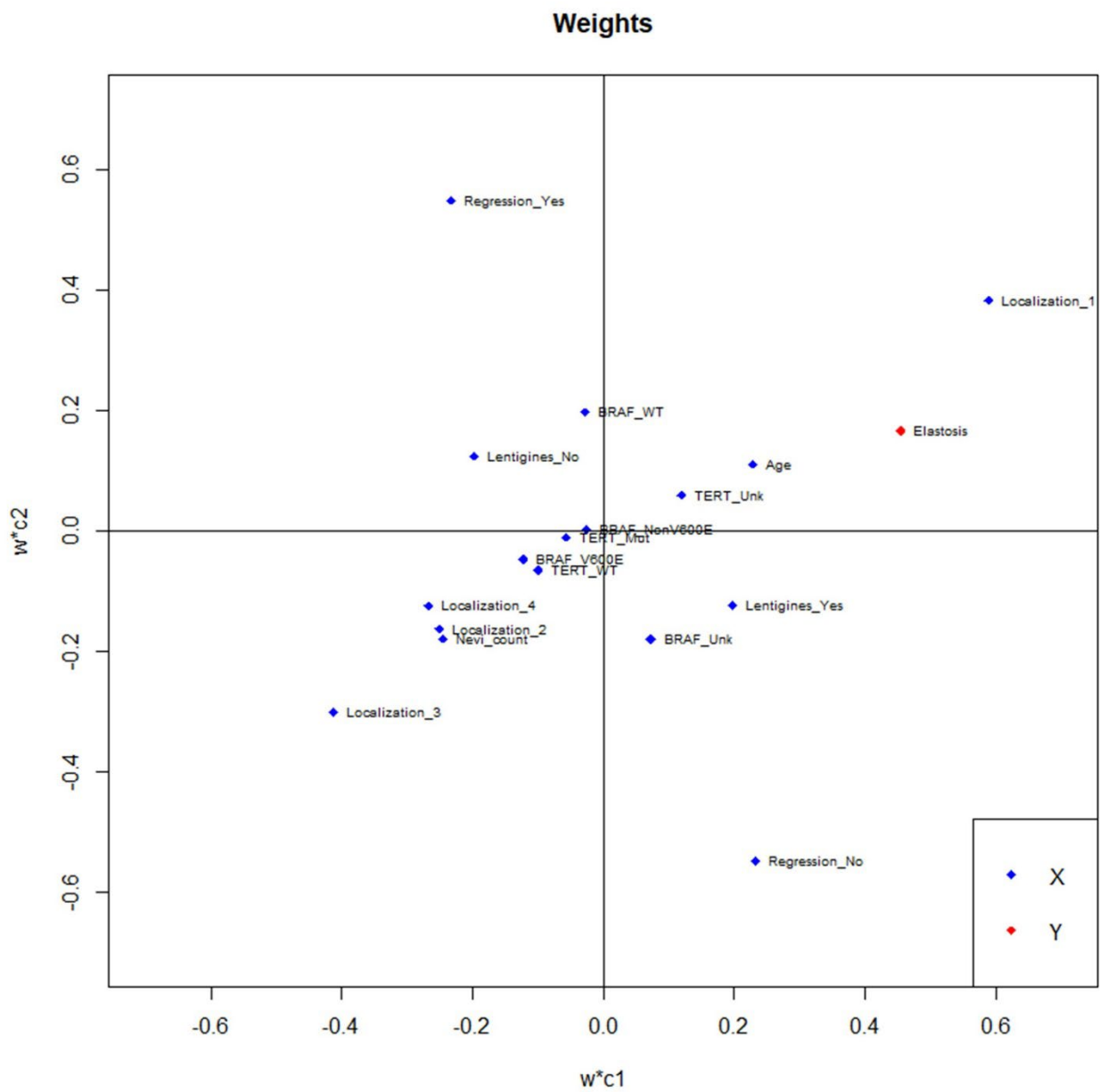
281
282
283

Figura 2. Diagrama CONSORT de los criterios de inclusión y exclusión aplicados en el estudio.

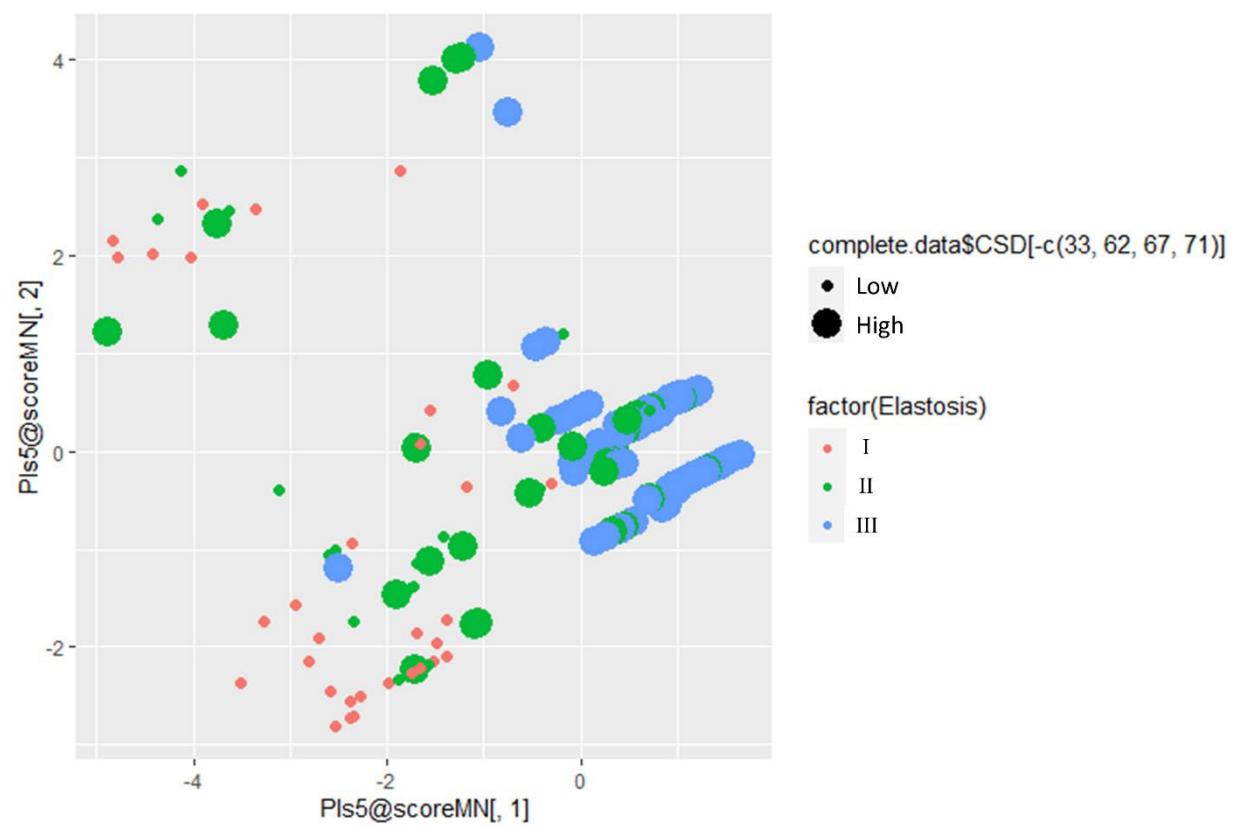
MLCNA, melanoma lentiginoso cutáneo no acral; LMM, melanoma lentiginoso maligno; MES, melanoma de extensión superficial; DSC, daño solar acumulado.



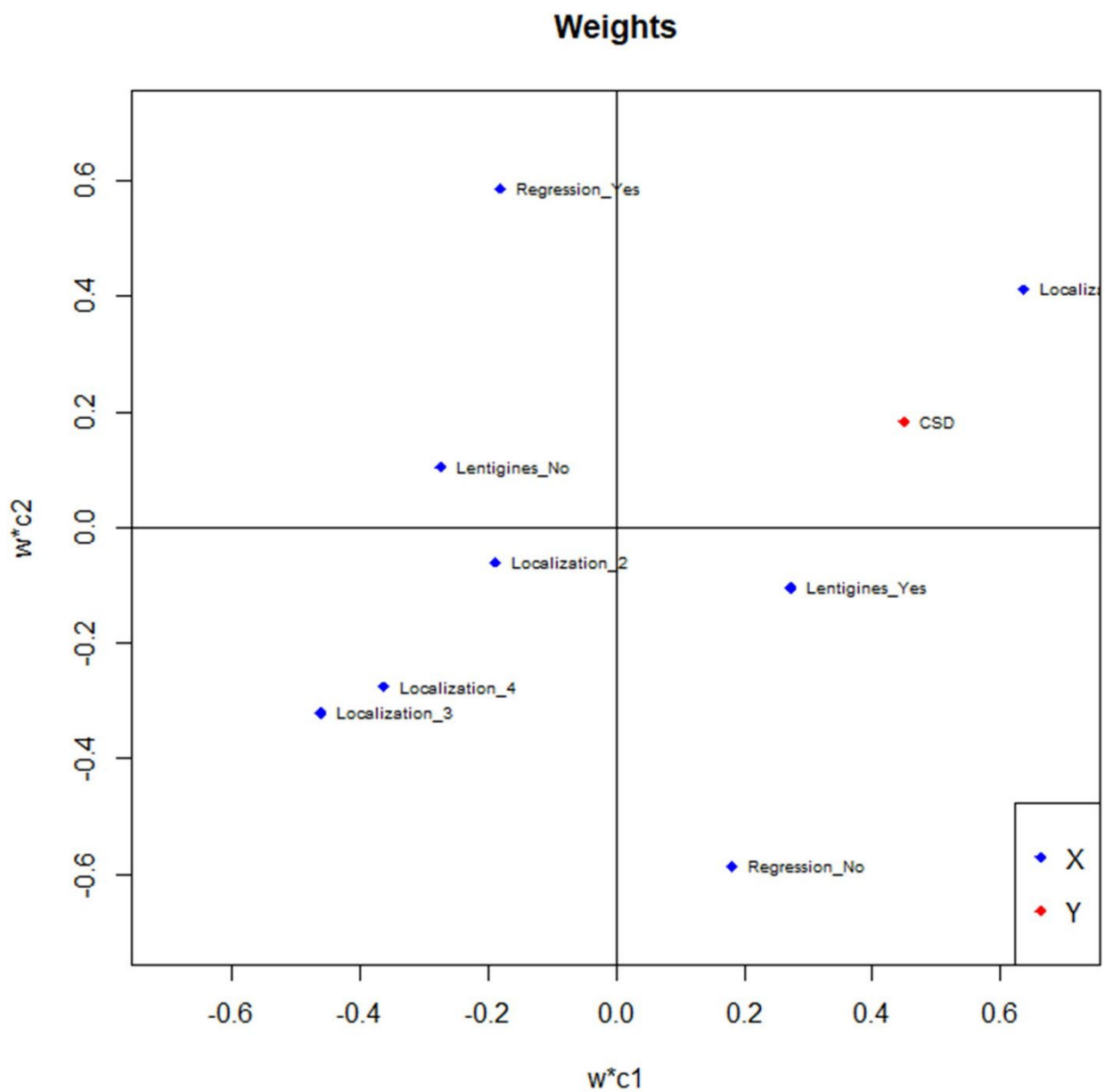
300 **Figura 3.** Ponderaciones de la regresión por mínimos cuadrados parciales según el grado de elastosis
301 solar. WT, tipo salvaje; Desconocido, desconocido; ubicación 1, cabeza/cuello; 2, extremidad
302 superior; 3, tronco; 4, extremidad inferior.



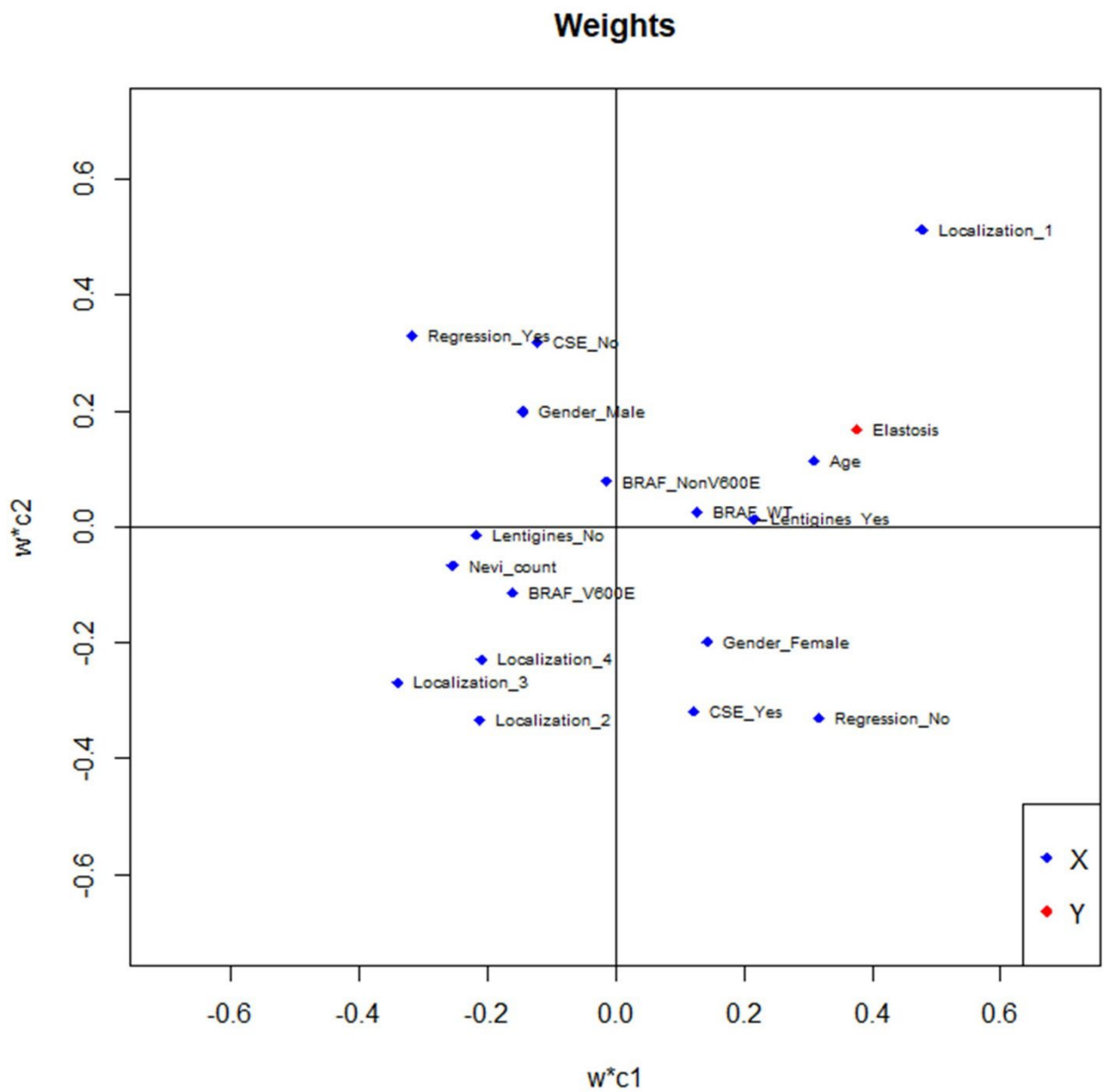
308 **Figura 4.** Gráfico de puntuación de la regresión por mínimos cuadrados parciales con la introducción
309 del estado de daño solar acumulado. DSC, daño solar acumulado.



321 **Figura 5.** Ponderaciones del análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales según el estado
322 de daño solar acumulado. DSC, daño solar acumulado; ubicación 1, cabeza/cuello; 2, extremidad
323 superior; 3, tronco; 4, extremidad inferior.



329 **Figura 6.** Ponderaciones de la regresión por mínimos cuadrados parciales según el grado de elastosis
 330 solar en el conjunto de datos restringido de 110 pacientes con datos del estado de *BRAF* y *NRAS*.
 331 CSE, antecedentes de exposición solar crónica; ubicación 1, cabeza/cuello; 2, extremidad superior;
 332 3, tronco; 4, extremidad inferior.



338

339 Tabla 1. Criterios utilizados para definir los 3 grados de elastosis solar.

Grado I	Ausencia de fibras elastóticas, o presencia de fibras elastóticas aisladas visibles solo con aumento de 200x, o fibras elastóticas aisladas que aparecen como unidades individuales.
Grado II	Fibras elastóticas densas aisladas, distribuidas predominantemente como agrupaciones mas que unidades individuales.
Grado III	Depósitos amorfos de material azul-gris con pérdida de textura fibrilar.

340

341 **Tabla 2.** Descripción de la población y tablas de contingencia entre los grados de elastosis y las
342 variables.

Variables	Elastosis			p
	Grado I	Grado II	Grado III	
Sexo				
Hombre	24 (63.2%)	31 (50.8%)	77 (48.7%)	0.278
Mujer	14 (36.8%)	30 (49.2%)	81 (51.3%)	
Edad en el diagnóstico				
< 71 años	29 (76.3%)	29 (47.5%)	64 (40.5%)	< 0.001
≥ 71 años	9 (23.7%)	32 (52.5%)	94 (59.5%)	
Quemaduras en el área del melanoma (VF = 35)				
No	15 (44.1%)	13 (24.1%)	40 (29.9%)	0.133
	19 (55.9%)	41 (75.9%)	94 (70.1%)	

Sí				
Exposición solar crónica (VF = 26)				
No	26 (70.3%)	32 (59.3%)	71 (50.7%)	0.088
Sí	11 (29.7%)	22 (40.7%)	69 (49.3%)	
Lentigos en el área del melanoma (VF = 23)				
No	11 (28.9%)	13 (23.6%)	10 (7.1%)	< 0.001
Sí	27 (71.1%)	42 (76.4%)	131 (92.9%)	
Queratosis actínicas (VF = 23)				
No	30 (78.9%)	42 (73.7%)	85 (61.2%)	0.056
Sí	8 (21.1%)	15 (26.3%)	54 (38.8%)	
BCC/SCC (VF = 10)				
No	31 (81.6%)	41 (70.7%)	123 (81.5%)	0.211
Sí	7 (18.4%)	17 (29.3%)	28 (18.5%)	
Número de nevus (VF = 37)				
< 20 nevus	24 (64.9%)	41 (77.4%)	120 (92.3%)	< 0.001
≥ 20 nevus	13 (35.1%)	12 (22.6%)	10 (7.7%)	
Melanomas múltiples				
No	33 (86.8%)	59 (96.7%)	151 (95.6%)	0.072
Sí	5 (13.2%)	2 (3.3%)	7 (4.4%)	
Melanoma familiar (VF = 20)				
No	32 (84.2%)	52 (92.9%)	136 (95.1%)	0.069
Sí	6 (15.8%)	4 (7.1%)	7 (4.9%)	
Localización (VF = 1)				
1 = cabeza/cuello	11 (28.9%)	36 (60.0%)	157 (99.4%)	< 0.001
2 = extremidad superior	6 (15.8%)	9 (15.0%)	1 (0.6%)	

3 = tronco	15 (39.5%)	9 (15.0%)	0 (0.0%)	
4 = extremidad inferior	6 (15.8%)	6 (10.0%)	0 (0.0%)	
Úlceración				
No	37 (97.4%)	55 (90.2%)	147 (93.0%)	0.393
Sí	1 (2.6%)	6 (9.8%)	11 (7.0%)	
Índice mitótico (VF = 15)				
0 mitosis/mm ²	35 (92.1%)	42 (71.2%)	119 (82.1%)	0.033
≥ 1 mitosis/mm ²	3 (7.9%)	17 (28.8%)	26 (17.9%)	
Regresión (VF = 33)				
No	28 (77.8%)	49 (86.0%)	129 (98.5%)	< 0.001
Sí	8 (22.2%)	8 (14.0%)	2 (1.5%)	
Índice de Breslow				
In situ	24 (63.2%)	30 (49.2%)	98 (62.0%)	0.046
< 2 mm	13 (34.2%)	27 (44.3%)	41 (25.9%)	
≥ 2 mm	1 (2.6%)	4 (6.6%)	19 (12.0%)	
Estado <i>BRAF</i> (VF = 147)				
WT	12 (80.0%)	33 (86.8%)	53 (93.0%)	0.426
V600E	2 (13.3%)	3 (7.9%)	1 (1.8%)	
Non-V600E	1 (6.7%)	2 (5.3%)	3 (5.3%)	
Estado <i>NRAS</i> (VF = 146)				
WT	13 (86.7%)	32 (84.2%)	52 (89.7%)	0.731
Mutado	2 (13.3%)	6 (15.8%)	6 (10.3%)	
Estado <i>c-KIT</i> (VF = 172)				
WT	12 (92.3%)	28 (93.3%)	39 (92.9%)	0.992
Mutado	1 (7.7%)	2 (6.7%)	3 (7.1%)	

Estado <i>pTERT</i> (VF = 190)				
WT	8 (66.7%)	11 (45.8%)	15 (48.4%)	0.468
Mutado	4 (33.3%)	13 (54.2%)	16 (51.6%)	
Variantes de <i>MC1R</i> (VF = 82)				
0	10 (34.5%)	18 (37.5%)	37 (37.8%)	0.948
≥ 1	19 (65.5%)	30 (62.5%)	61 (62.2%)	
Variantes <i>RHC</i> (VF = 83)				
0	23 (79.3%)	39 (81.2%)	70 (72.2%)	0.433
≥ 1	6 (20.7%)	9 (18.8%)	27 (27.8%)	
VF, valores faltantes; BCC, carcinoma basocelular; SCC, carcinoma escamoso; WT, wild type; <i>RHC</i> , R variantes				

343

344 **Tabla 3.** Regresiones logísticas ordinales univariantes que cuantifican los resultados de la regresión
345 por mínimos cuadrados parciales con el grado de elastosis solar como variable respuesta.
346 Localización 1, cabeza/cuello; 2, extremidad superior; 3, tronco; 4, extremidad inferior.

Análisis univariante		Grado de elastosis		
Regresión logística ordinal		#	OR (IC 95%)	p
Localización	1	198	Ref.	
	2	16	0.05 (0.02-0.14)	< 0.001
	3	24	0.02 (0.007-0.05)	< 0.001
	4	11	0.03 (0.007-0.09)	< 0.001
Edad			1.04 (1.02-1.07)	< 0.001
Presencia de lentigos en el área del melanoma	No	35	Ref.	
	Sí	214	3.73 (1.92-7.32)	< 0.001
Regresión	No	227	5.81 (2.66-13.06)	< 0.001

	Sí	22	Ref.	
<i>pTERT</i>	WT	34	Ref.	
	Mut	33	1.41 (0.57-3.51)	0.46
<i>BRAF</i>	WT	98	Ref.	
	Non-	6	0.81 (0.17-4.43)	0.8
	V600E	6	0.23 (0.05-1.06)	0.059
	V600E	6	0.23 (0.05-1.06)	0.059
Número de nevus	< 20	207	3.92 (2.09-7.43)	< 0.001
	≥ 20	42	Ref.	
OR, odds ratio; Ref., reference; WT, wild type.				

347

348 **Tabla 4.** Regresiones logísticas ordinales univariantes que cuantifican los resultados de la regresión
349 por mínimos cuadrados parciales con el grado de elastosis solar como variable respuesta en el
350 conjunto de datos restringido de 110 pacientes incluyendo datos del estado de *BRAF* y *NRAS*.
351 Localización 1, cabeza/cuello; 2, extremidad superior; 3, tronco; 4, extremidad inferior.

352

Análisis univariante		Grado de elastosis		
Regresión logística ordinal		#	Regresión logística ordinal	#
Localización	1	89	Ref.	0.001
	2	7	0.08 (0.02-0.35)	<
	3	10	0.04 (0.009-0.16)	0.001
	4	4	0.04 (0.005-0.3)	0.002
Edad			1.06 (1.03-1.1)	< 0.001

Sexo	Mujer	46	1.81 (0.87-3.84)	0.11
	Hombre	64	Ref.	
Presencia de lentigos en el área del melanoma	No	15	Ref.	0.009
	Sí	95	3.85 (1.41-10.87)	
Regresión	No	94	7.01 (2.52-20.66)	< 0.001
	Sí	16	Ref.	
BRAF	WT	98	Ref.	0.79 0.059
	Non-V600E	6	0.81 (0.17-4.43)	
	V600E	6	0.23 (0.05-1.06)	
	V600E			
Numero de nevus	< 20	89	4.06 (1.64-10.36)	0.003
	≥ 20	21	Ref.	
OR, odds ratio; Ref., reference; WT, wild type.				

353

354

355 Conflictos de interés

356 Eduardo Nagore es miembro del [Editorial Board, E-i-C] de Actas Dermo-Sifiliográficas y declara
357 no haber participado ni tenido acceso a la información relativa al proceso de revisión y aceptación
358 del manuscrito. Los demás autores declaran que no tienen conflictos de interés.

359

360

361

362

363 **References**

- 364 1 Elder DE, Barnhill RL, Bastian BC, Cook MG, de la Fouchardière A, Gerami P, et al.
365 Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. en: Elder DE,
366 Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors. Classification of skin tumours. Lyon, France: IARC;
367 2018, p. 66-71.
- 368 2 Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 world health organization
369 classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes
370 defined by their evolutionary pathway. Arch Pathol Lab Med. 2020;144 4:500-22.
- 371 3 Elder DE, Bastian BC, Kim J, Massi D, Mihm MCJr, Scolyer RA, Wood BA. Lentigo maligna
372 melanoma. en: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors. Classification of skin tumours.
373 Lyon, France: IARC; 2018, p. 102-4.
- 374 4 Massi G, LeBoit PE. Lentigo maligna. en: Massi G, LeBoit PE, editors. Histological diagnosis
375 of nevi and melanoma. Heidelberg, Germany: Springer; 2014, p. 437-44.
- 376 5 King R. Lentiginous melanoma. Arch Pathol Lab Med. 2011;135 3:337-41.
- 377 6 Duncan LM, Bastian BC, Elder DE, Mihm MCJr. Low-csd melanoma (superficial spreading
378 melanoma). en: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors. Classification of skin tumours.
379 Lyon, France: IARC; 2018, p. 76-7.
- 380 7 Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. Mc1r germline
381 variants confer risk for braf-mutant melanoma. Science. 2006;313 5786:521-2.
- 382 8 Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, Bastian BC. Improving
383 melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. PLoS Med. 2008;5 6:e120.
- 384 9 Lade-Keller J, Yuusufi S, Riber-Hansen R, Steiniche T, Stougaard M. Telomerase reverse
385 transcriptase promoter mutations and solar elastosis in cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2018;28
386 5:398-409.

387 10 Motaparthy K, Kim J, Andea AA, Missall TA, Novoa RA, Vidal CI, et al. Tert and tert
388 promoter in melanocytic neoplasms: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and prognosis. J
389 Cutan Pathol. 2020;47 8:710-9.

390 11 Millan-Esteban D, Pena-Chilet M, Garcia-Casado Z, Manrique-Silva E, Requena C, Banuls J,
391 et al. Mutational characterization of cutaneous melanoma supports divergent pathways model for
392 melanoma development. Cancers (Basel). 2021;13 20

393 12 Manrique-Silva E, Rachakonda S, Millan-Esteban D, Garcia-Casado Z, Requena C, Traves
394 V, et al. Clinical, environmental and histological distribution of braf, nras and tert promoter mutations
395 among patients with cutaneous melanoma: A retrospective study of 563 patients. Br J Dermatol.
396 2021;184 3:504-13.

397 13 Millan-Esteban D, Garcia-Casado Z, Manrique-Silva E, Viros A, Kumar R, Furney S, et al.
398 Distribution and clinical role of kit gene mutations in melanoma according to subtype: A study of
399 492 spanish patients. Eur J Dermatol. 2021;31 6:830-8.

400 14 Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, Perry S, Baxter C, Davis MB, et al. Solar elastosis and
401 cutaneous melanoma: A site-specific analysis. Int J Cancer. 2015;136 12:2900-11.