

## MELANOMA CUTANEO ASOCIADO A NEVO PREVIO

MARIA P. GUTIERREZ, MONICA BARENGO, CLAUDIO MAINARDI, ILIANA GARAY,  
MARIA KURPIS, ALEJANDRO RUIZ LASCANO

*Hospital Privado de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba*

**Resumen** El melanoma maligno es una neoplasia originada en los melanocitos de la piel y otras localizaciones. No existe información en nuestro país acerca de su incidencia y prevalencia, sí se sabe cuáles son los factores de riesgo más importantes. El melanoma puede originarse *de novo* o a partir de lesiones melanocíticas previas. La noción de que un nevo melanocítico pueda servir como lesión precursora es sustentada por evidencias clínicas e histológicas. Realizamos en el Hospital Privado de Córdoba un estudio observacional, retrospectivo y analítico. El objetivo de este trabajo fue conocer cuál es la frecuencia de asociación de melanomas malignos que se desarrollan sobre nevos previos. Fueron analizados un total de 134 melanomas. En 32 pacientes (24%), los melanomas estuvieron histológicamente asociados con nevos, con espesores de Breslow mayores de 1 mm el porcentaje de asociación fue de 16.3%, y con Breslow menores de 1 mm, 38.1%. Al evaluar los melanomas en relación a la clasificación de Breslow y Clark, se objetivó que el grupo de melanomas asociados a nevos presentó un espesor de Breslow y niveles de Clark bajos y en el análisis estadístico fueron predictores significativos en la probabilidad de hallar esta asociación ( $p < 0.027$ ). Este estudio demuestra que sólo el espesor del tumor es un factor predictivo independiente en la asociación melanoma-nevo, el resto de las variables estudiadas no arrojaron resultados significativos desde el punto de vista estadístico. Los pacientes deben ser educados para el control de nuevas lesiones pigmentadas así como para la modificación de nevos preexistentes.

**Palabras clave:** melanoma cutáneo, nevos

**Abstract** *Cutaneous melanoma associated with previous nevus.* The malignant melanoma is a neoplasia originated from the melanocytes located in the skin and other locations. Even though there is not information regarding its incidence and prevalence in our country, its most important risk factors are known. The melanoma can originate *de novo* or from previous melanocytic lesions. The concept that a melanocytic nevus can serve as a precursor lesion is supported by clinical and histological evidence. An observational, retrospective and analytical study was carried out in the *Hospital Privado de Córdoba*. The objective was to determine which is the frequency of association of malignant melanomas that develop on previous nevus. A total of 134 melanomas were analyzed. In 32 cases (24%), the melanomas were histologically associated with nevus, in individuals with Breslow's depth bigger than 1 mm the percentage of association was 16.3% while in those exhibiting Breslow smaller than 1 mm the percentage of association was 38.1%. Having evaluated the melanomas in relation to the Breslow and Clark classification, we observed that the nevus associated melanoma group showed less Breslow thickness and low Clark levels, which, by statistical analysis were shown to be significant predictors of the probability of finding this association ( $p < 0.027$ ). This study demonstrates that the tumor thickness by itself is an independent predictive factor of the association melanoma-nevus. However, the rest of the variables studied did not throw significant results from the statistical point of view. In conclusion, patients must be educated for the control of new pigmented injuries as well as for the modification of preexisting nevi.

**Key words:** cutaneous melanoma, nevus

El melanoma maligno (MM) es una enigmática neoplasia que se origina de los melanocitos, los cuales pueden ser encontrados en la piel, ojos, oído interno, retroperitoneo, mucosas y leptomeninges.

La incidencia anual promedio en EE.UU. es de 13.8 por 100 000 habitantes y alrededor de 50 000 nuevos casos se desarrollan cada año<sup>1</sup>.

Actualmente representa el 1% de todas las muertes por cáncer, y si bien su incidencia se ha incrementado dramáticamente durante las décadas pasadas<sup>2</sup>, la detección temprana de esta neoplasia ha llevado a aumentar el porcentaje de lesiones curables<sup>3</sup>.

En el año 2005, la Sociedad Americana de Cáncer estimó 59 580 nuevos casos de melanoma con sólo 7 700

Recibido: 8-V-2008

Aceptado: 5-VI- 2009

**Dirección Postal:** Dra. María Paula Gutiérrez, Urquiza 89, 8336 Villa Regina, Río Negro, Argentina

Fax: (54-0351) 4688872 e-mail aruizlascano@hospitalprivadosa.com.ar

mueres atribuibles a esta enfermedad<sup>4</sup>. Afecta fundamentalmente a la raza blanca y se observa un leve predominio en el sexo masculino; la edad promedio de diagnóstico es de 53 años<sup>5</sup>.

No existe información en nuestro país acerca de la incidencia y prevalencia del MM, sí se sabe que los factores de riesgo más importantes en nuestro medio para su desarrollo son la ascendencia europea, color de piel claro, más de tres episodios de quemaduras solares antes de los 18 años, los antecedentes familiares de MM y la presencia de nevos melanocíticos previos<sup>6</sup>.

Si bien el MM se origina *de novo*, también lo puede hacer a partir de lesiones melanocíticas previas. La noción de que un nevo melanocítico puede servir como lesión precursora de la cual puede originarse un melanoma es sustentada por evidencias clínicas e histológicas, clínicamente se pueden objetivar por cambios morfológicos de una lesión melanocítica estable previa e histológicamente, por la presencia de nevos o porciones de nevos remanentes en especímenes histológicos de melanoma<sup>7</sup>.

A pesar de que prácticamente cualquier nevo puede ser encontrado en asociación con un MM, se le ha prestado mayor atención al nevo displásico como precursor o factor de riesgo<sup>7, 8</sup>, sin embargo se ha demostrado que un incremento en el número de nevos melanocíticos comunes adquiridos también pueden asociarse a un incremento en el riesgo<sup>7, 9-10</sup>.

Un meta análisis que incluyó datos de 46 estudios publicados antes del año 2002 informó que tanto el número total de nevos comunes como displásicos fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de MM<sup>11</sup>.

En la literatura mundial se hace referencia a que los melanomas originados a partir de nevos son más frecuentemente melanomas extensivos superficiales, se encuentran en lesiones con espesor de Breslow y niveles de Clark bajos, más frecuentemente en sitios expuestos a la radiación ultravioleta en forma intermitente y en personas jóvenes<sup>7</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es conocer cuál es la frecuencia de asociación entre melanomas malignos que se desarrollan sobre nevos previos, en nuestra institución, y determinar aquellos factores clínicos e histológicos (edad, sexo, localización, profundidad de Breslow, nivel de Clark, subtipo de melanoma), asociados con la existencia de un melanoma en continuidad histológica con un nevo melanocítico.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico de pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma en el servicio de dermatología del Hospital Privado de Córdoba, en el período comprendido entre marzo de 1999 y marzo 2007.

La recolección de la información se realizó a través de la base de datos del servicio de anatomía patológica de nuestro hospital.

Criterios de inclusión: se incluyeron los informes histopatológicos con diagnóstico de MM de aquellos pacientes que concurren espontáneamente a la consulta dermatológica, así como aquellos derivados a nuestro centro para segunda opinión con estudio histopatológico ya realizado.

Criterios de exclusión: recurrencias locales de melanoma maligno previamente extirpado y metástasis cutáneas de melanoma con primario desconocido.

Todos los especímenes fueron analizados por un mismo observador (médico patólogo) durante todo el período del estudio.

Del análisis de todas las historias clínicas se extrajeron datos como: sexo, edad, subtipo histológico de melanoma, profundidad de Breslow, nivel de Clark, localización anatómica del tumor, presencia o ausencia de nevo previo, y el tipo de nevo en el caso de estar presente.

El subtipo histológico de melanoma fue categorizado como melanoma extensivo superficial (MES), melanoma léntigo maligno (MLM), melanoma nodular (MN), melanoma lentiginoso acral (MLA), desmoplásico o inclasificable.

Las localizaciones anatómicas fueron divididas en cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores.

El tipo de nevo fue clasificado como displásico, nevo compuesto, de unión, dérmico y congénito.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes. Para las comparaciones entre las mismas se utilizó el Test de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson.

Las variables cuantitativas se expresaron en mediana y percentiles 25-75% y la comparación entre las mismas se realizó con el Test de Mann-Whitney.

Una p inferior a 0.05 fue considerada significativa.

## Resultados

Un total de 134 melanomas fueron analizados, la población estudiada estuvo compuesta por 79 hombres y 55 mujeres, con un promedio de edad de 52 años (rango 19-89).

El espesor promedio del tumor fue 1.69 mm (rango 0.50-8.0 mm) calculado en 110 pacientes. El número de melanomas que medía 1 mm o menos, 1.01 a 4.0 mm y más de 4.0 mm fue 48, 45, 10 respectivamente, 7 fueron melanomas *in situ*.

La mayoría de los melanomas fueron clasificados como MES (n = 53 - 41%), seguidos por los MN (n = 47-35%), MLM (n = 10-7%), MLA (n = 6-4%), desmoplásicos (n = 2-1%) en 16 (12%) casos el subtipo histológico no fue informado en el análisis histopatológico.

En 32 pacientes (24%), los melanomas estuvieron histológicamente asociados con nevos (Fig. 1). En 102 melanomas (76%) no se halló remanente histológico de células névicas. Este porcentaje de asociación aumentó considerablemente cuando agrupamos a los pacientes por espesor de Breslow; de los 110 pacientes que presentaban valores confirmados por estudio histopatológico 55 presentaban espesores mayores a 1 mm y 55 espesores menores de 1 mm (melanomas delgados), en el

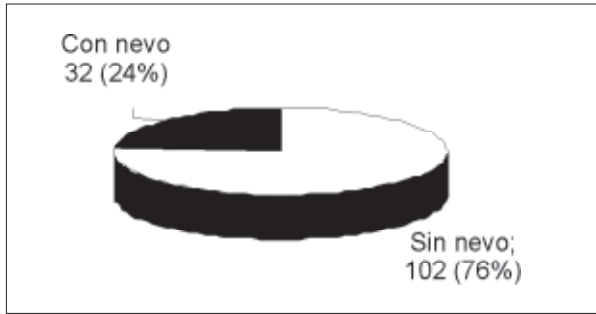


Fig. 1.- Porcentaje de melanomas asociados a nevos.

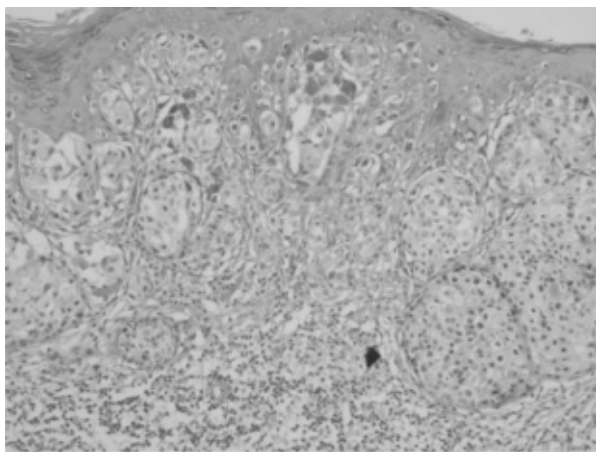


Fig. 2.- Asociación histológica melanoma-nevo.

primer grupo el porcentaje de asociación de nevos a MM fue 16.3% mientras que en el segundo grupo el porcentaje de asociación ascendió al 38.1% (Fig. 2).

De los nevos que estuvieron asociados a melanoma, 17 (53%) fueron nevos displásicos, 6 (19%) nevos de unión, 6 (19%) compuestos y 3 (9%) nevos dérmicos.

De los melanomas que estuvieron asociados a nevos, 14 (43.8%) fueron en mujeres y 18 (56.3%) en hombres.

Los pacientes que presentaron asociación con nevos mostraron una mediana de edad ligeramente inferior, diferencia que no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio, (grupo sin nevo: mediana: 52, percentil 25-75: 39-66.25); grupo con nevo (mediana 49.5, percentil 25-75: 41-60.75) (Fig. 3).

Cuando se examinó la asociación melanoma - nevo por subtipo histológico, 20 (62.5%) casos se asociaron a MES, seguido de 8 (25%) MN, 2 (6.25%) MLM, 2 (6.25%) melanoma desmoplásico y ningún melanoma lentiginoso acral.

Quince melanomas localizados en el tronco (46.9%) fueron los que mayor asociación con nevos evidenciaron, comparados con las otras localizaciones (Fig. 4).

Al evaluar los melanomas en relación a las clasificaciones de Breslow y Clark, se objetivó que el grupo de

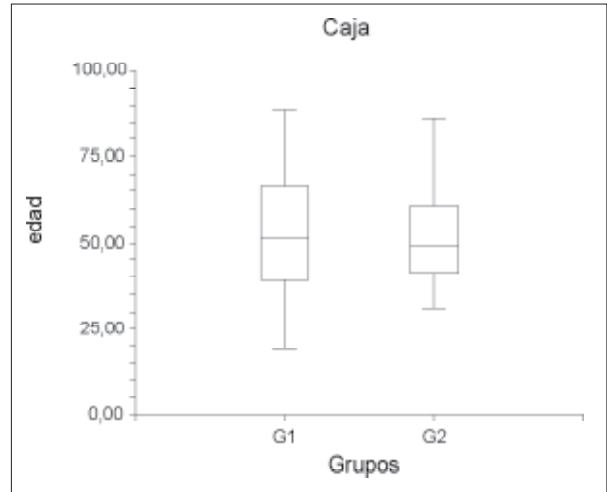


Fig. 3.- Cajas: Mediana de edad en grupo melanomas con nevos y sin nevos.

G1: Grupo sin nevo  
G2: Grupo con nevo

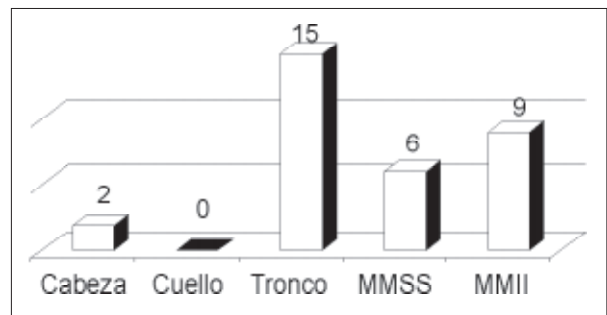


Fig. 4.- Melanoma asociado a nevo según localización anatómica.

MMSS: Miembros superiores  
MMII: Miembros inferiores

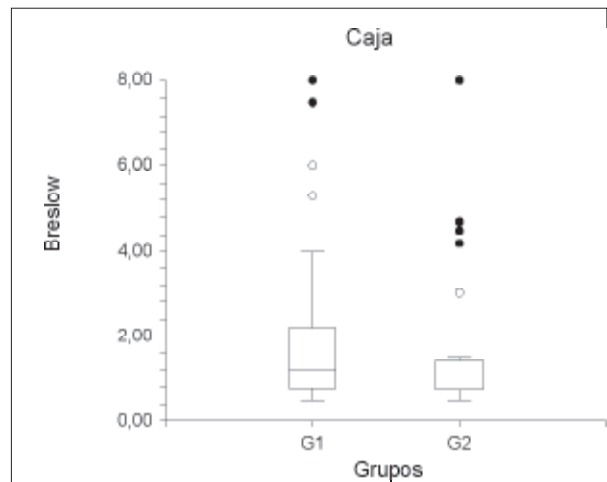


Fig. 5.- Cajas: Mediana de espesor de Breslow en grupo de melanomas con nevos y sin nevos. G1: grupo 1 y G2: grupo 2 P: ≤ 0.027

G1: Grupo sin nevo  
G2: Grupo con nevo

TABLA 1.— Valores de mediana y percentilos 25-75% para grupos de melanoma con y sin nevos asociados

	Percentilo 25	Mediana	Percentilo 75
Grupo de MM sin nevo	0.78	1.2	2.2
Grupo de MM con nevo	0.74	0.8	1.4

melanomas asociados a nevos presentó un espesor de Breslow y niveles de Clark bajos y en el análisis estadístico fueron predictores significativos en la probabilidad de hallar esta asociación ( $p \leq 0.027$ ) (Tabla 1, Fig. 5).

## Discusión

La teoría de que los nevos melanocíticos son precursores del melanoma cutáneo y no sólo marcadores de un incremento en el riesgo de padecerlo es sustentada por la asociación observada tanto clínica como histológicamente<sup>12</sup>.

En nuestro estudio, 24% de los melanomas estuvieron asociados histológicamente con nevos; estos valores están dentro del rango informado por otros estudios, los cuales han encontrado nevos remanentes en 9-58% de los melanomas<sup>13</sup>.

Estas diferencias pueden ser atribuidas a variables tanto clínicas como histológicas que pueden influir entre los diferentes estudios: subtipos histológicos, niveles de Clark, Breslow, diferentes grupos poblacionales así como diferentes criterios para el diagnóstico de nevos remanentes<sup>8</sup>.

Friedman y col., notificaron que el 70% de pacientes con evidencias histológicas de nevo asociado a melanoma tuvieron historia de lesión preexistente, información que no pudo ser consignada en nuestro estudio debido a la falta de ese dato en las historias clínicas<sup>14</sup>.

En nuestra serie, el MES fue el tipo de melanoma que más frecuentemente estuvo asociado a nevos en comparación con otros subtipos, este hallazgo confirma informes previos, y sustenta la idea que los subtipos de melanoma evolucionan a través de diferentes caminos histogénicos<sup>8</sup>.

Recientes hallazgos epidemiológicos sugieren que existe heterogeneidad etiológica entre los melanomas, dependiendo de su asociación a nevos. La hipótesis de las vías divergentes ha sido propuesta, según la misma son necesarias altas exposiciones a la radiación solar para la progresión de algunos melanomas, mientras que para otros la inestabilidad de células pigmentadas manifestadas por la propensión a originar nevos es suficiente para inducir la progresión<sup>15</sup>.

El MLM fue el tipo histológico que evidenció la menor asociación con nevos, este hallazgo coincide con otros

estudios<sup>15, 16</sup>, ya que el MLM posee características clínicas y patrones epidemiológicos que difieren de los otros subtipos de melanoma; usualmente se origina en etapas tardías de la vida en sitios crónicamente expuestos a la radiación solar. Estas observaciones podrían sugerir que el MLM surge de una vía causal impulsada por la exposición a la radiación solar acumulada, a diferencia de los que surgen en relación con nevos.

En relación a la edad, los pacientes que presentaron asociación con nevos mostraron una mediana de edad ligeramente inferior, diferencia que no fue estadísticamente significativa en nuestra serie; no obstante, en la bibliografía consultada se avala la idea de una relación inversa entre la edad y el porcentaje de melanomas asociados a nevos<sup>3, 7, 13, 15</sup>, la alta prevalencia de nevos melanocíticos entre la población joven coincidiría con un mayor porcentaje de melanomas originados en nevos<sup>3</sup>, con respecto a la población adulta se postula una probable involución de nevos con la edad y de esta manera pocos precursores disponibles para la transformación maligna<sup>7</sup>.

De acuerdo a estas teorías se podría afirmar que los melanomas en personas mayores se originarían como resultado de daño solar acumulativo de melanocitos epidérmicos, mientras que los melanomas en personas jóvenes podrían ser más propensos a originarse de una alteración de sustrato precursor alterado. Lund y Stobbe demostraron que con el incremento de la edad los nevos tienden a convertirse en lesiones menos activas<sup>14</sup>.

Dos características histológicas pueden reflejar ese origen causal divergente, por un lado la presencia de nevos remanentes y por otro las elastosis dérmicas, un marcador histológico de exposición solar crónica.

En relación a la localización, nuestro trabajo muestra que el sitio del cuerpo que evidenció la mayor asociación entre melanomas y nevos fue el tronco, si bien la diferencia con respecto al grupo de melanomas sin nevo no fue estadísticamente significativa, varias series con mayor número de pacientes coinciden con nuestros resultados.

Varias décadas de investigaciones epidemiológicas han demostrado que el rol de la exposición solar en la patogénesis de los melanomas es compleja y probablemente modificada por factores fenotípicos del huésped y patrones de exposición<sup>8, 17</sup>; los estudios epidemiológicos y moleculares sugieren que el desarrollo del melanoma es influenciado además por el sitio anatómico en el que se origina el tumor<sup>19</sup>.

La noción de que los melanomas de diferentes sitios corporales pueden originarse a través de vías patogénicas diferentes no es nuevo. Más de dos décadas atrás, Ackerman propuso que la frecuencia de ciertas características histológicas dependía del sitio anatómico de donde se originaba el tumor y que esas características podrían reflejar patogénesis diferentes. Similares líneas de investigación llevaron a desarrollar la teoría de melanoma

sitio-específico basadas en la observación de que los MM asociados con nevos ocurren menos frecuentemente en sitios expuestos al sol crónicamente<sup>17</sup>.

La presencia de nevos puede también relacionarse con la profundidad y el nivel de invasión del melanoma. Estudios histológicos realizados en melanomas con diagnósticos tempranos, encuentran una asociación con nevos del 53%, mientras que estudios llevados a cabo en melanomas con diagnósticos tardíos muestran una asociación menor del 20-30 %<sup>14</sup>; este hallazgo se relaciona con nuestro trabajo en el cual al analizar el porcentaje de asociación a nevos en grupos de melanomas delgados (menores de 1mm) vs. melanomas con espesores de Breslow mayores ( $\geq 1$ ) observamos un porcentaje de asociación mayor en el primer grupo (38.1%). El análisis estadístico realizado en nuestro trabajo muestra que solo los espesores de Breslow delgados y los melanomas con niveles de Clark bajos, estuvieron asociados con un incremento en la probabilidad de la asociación melanoma-nevo; esta disminución en la frecuencia de nevos remanentes en melanomas con espesores mayores, podría deberse a la extirpación temprana de melanomas originados en nevos, o que el nevo remanente es obliterado durante el crecimiento del tumor primario<sup>17</sup>. Si bien estos hallazgos coinciden con nuestra casuística, el escaso tamaño de nuestra muestra impide aceptar esta teoría como único factor influyente en esta asociación.

En conclusión, encontramos en nuestra serie un 24 % de MM asociados histológicamente con nevos.

Este estudio demuestra también que solo el espesor del tumor es un factor predictivo independiente en la asociación melanoma-nevo, el resto de las variables estudiadas, si bien coinciden con la bibliografía mundial, no arrojaron resultados significativos desde el punto de vista estadístico, lo cual puede ser explicado debido al escaso tamaño de la muestra.

No obstante, los pacientes deben ser educados para el control de nuevas lesiones pigmentadas así como de la modificación de nevos preexistentes.

El examen de detección visual (*screening*) constituye un instrumento no invasivo, de bajo costo y confiable para la detección de esta neoplasia.

**Conflictos de interés:** Ninguno a declarar.

## Bibliografía

- Hurst E, Harbour W, Cornelius L. Ocular melanoma. A review and relationship to cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1067-73.
- Slade J, Marghoob A, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: Risk factors for cutaneous melanoma malignant and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 479-94.
- Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 282-8.
- Aitken JF, Janda M, Elwood M, Youl PH, Ring IT, Lowe JB. Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 105-14.
- Langley R, Barnhill R, Mihm M, Fitzpatrick T, Sober A. Dermatology in General Medicine. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Frank Austen K, Goldsmith L, Katz S (eds). Neoplasms: cutaneous melanoma. 6<sup>nd</sup> Ed New York: Mc Graw-Hill, 2003, p 917-46.
- Ruiz Lascano A, Kuznitzky R, Mainardi C, et al. Factores de riesgo para melanoma cutáneo: estudio de casos y controles en Córdoba Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 495-500.
- Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1620-4.
- Snoo F, Kroon MW, Bergman W, et al. From sporadic atypical nevi to familial melanoma: Risk analysis for melanoma in sporadic atypical nevus patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 748-52.
- Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, Matsumoto K, Murase S, Oguchi S. Number of acquired melanocytic nevi patients with melanoma and control subjects in Japan: Nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 695-700.
- Elder D. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Modern Pathology* 2006; 19: 4-20.
- Randi G, Naldi L, Gallus S, Di Landro A, La Vecchia C. Number of nevi at a specific anatomical site and its relation to cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2106-10.
- Skender Kalnenas T, English D, and Heenan. Benign melanocytic lesions: Risk markers or precursors of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1000-7.
- Steven H, Noreen W. A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 137-41.
- Banky J, Nelly J, English D, Yeatman J, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high for melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 998-1006.
- Purdue M, From L, Armstrong B, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 215-22.
- Gruber S, Barnhill R, Stenn K, Roush G. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 773-80.
- Lee E, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green A, Whiteman C. Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or terminal elastosis. *Int J Cancer* 2006; 119: 636-42.
- Whiteman D, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green A. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3172-7.
- Maldonado J, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1878-90.
- Whiteman D, Watt P, Purdie D, Hughes MC, Hayward NK, Green A. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer* 2003; 95: 806-12.