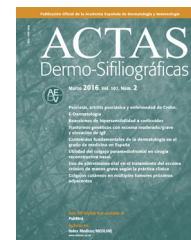




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Melanoma asociado a nevo melanocítico

A. Martín-Gorgojo^{a,*} y E. Nagore^b

^a Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 22 de febrero de 2017; aceptado el 2 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Melanoma cutáneo
maligno;
Nevus pigmentado;
Patología;
Biología molecular

Resumen La asociación clínica o histológica de un melanoma con un nevo melanocítico previo varía entre las series previamente publicadas de forma prominente. Esta variación se produce tanto en función de si se tienen en cuenta los restos histológicos (4-72%) como en función de la presencia de una lesión clínicamente evidente (42-85%). La asociación histológica con un nevo se ha correlacionado con factores pronósticos favorables, mientras que la asociación clínica por el contrario lo hace con factores desfavorables. Esta revisión pretende abordar las características vinculadas con el melanoma asociado a nevo, en relación con: la teoría de las vías divergentes para el desarrollo de un melanoma cutáneo de Whiteman, los factores vinculados a nevogenidad y la genética y biología molecular del melanoma y sus lesiones precursoras. Adicionalmente, basado en el análisis agregado de un total de 16.162 pacientes publicados en la literatura hasta la fecha, se ha calculado la proporción total de melanomas histológicamente asociados a nevo melanocítico, cifrándose en el 29,8%.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Melanoma;
Malignant cutaneous
melanoma;
Melanocytic nevus;
Pathology;
Molecular biology

Melanoma Arising in a Melanocytic Nevus

Abstract The association of melanoma with a preexisting melanocytic nevus varies considerably between series, depending on whether the association is based on histological signs (4%-72%) or a clinically evident lesion (42%-85%). Histological association with a nevus correlates with favorable prognostic factors, whereas a clinical association correlates with unfavorable factors. In this review, we discuss the characteristics of nevus-associated melanoma from different perspectives: Whiteman's divergent pathway hypothesis for the development of cutaneous melanoma; and the factors involved in nevogenicity, including both the genetic and molecular factors involved in the development of the melanoma and its precursor lesions. Finally, a cumulative analysis of the 16 162 cases reported in the literature revealed that 29.8% of melanomas are histologically associated with a melanocytic nevus.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandromartingorgojo@aedv.es (A. Martín-Gorgojo).

Introducción

Mishima predijo en 1967 que se hablaría de 2 tipos diferenciados de melanoma: los llamados «melanocitomas malignos» y «nevocitomas malignos», en función de su desarrollo a partir de un lentigo senil o de un nevo melanocítico, respectivamente¹. Desde entonces se ha logrado avanzar de manera prominente en la biología molecular de las neoplasias melanocíticas. Aunque esta hipótesis no ha quedado refutada, contribuye a resaltar la importancia de las lesiones potencialmente precursoras de melanoma, entre las que destacan los nevos melanocíticos.

Siguiendo la teoría de algunos autores, los nevos melanocíticos provendrían de la expansión clonal de un melanocito. Esta se produciría de forma espontánea o secundaria a estímulos externos como la fotoexposición, y daría lugar a una proliferación generalmente uniforme y simétrica histológicamente, con mutaciones genéticas homogéneas en la mayor parte de las células constituyentes². Múltiples estudios apoyan este carácter clonal de los nevocitos³⁻⁵, aunque otras publicaciones han tenido hallazgos discordantes^{6,7}, y permiten definir los nevos melanocíticos como clones de melanocitos que han alcanzado la senescencia^{5,8,9}. Las mutaciones genéticas que se encuentran en algunos nevos son también consideradas fundamentales en el desarrollo de un melanoma. Por ello, se ha propuesto que los nevos podrían ser verdaderas lesiones precursoras de melanoma, el cual terminaría por desarrollarse como consecuencia de una acumulación progresiva de mutaciones genéticas adicionales¹⁰. Bastian et al., en función del análisis de una serie de 37 casos de melanoma que incluía lesiones melanocíticas adyacentes, observaron un gradiente en la cantidad y tipo de mutaciones encontradas entre las lesiones benignas, intermedias pero probablemente benignas, intermedias pero probablemente malignas y malignas¹¹.

Por tanto, se podría asumir que existe un proceso evolutivo por el cual un melanocito sufre una expansión clonal con una ulterior transición a un nevo melanocítico y finalmente a un melanoma. Sin embargo, este modelo melanocito-nevo-melanoma se limitaría a determinados casos de melanoma, puesto que en la práctica habitual la mayoría de los melanomas no tienen una lesión melanocítica adyacente y, por lo tanto, se consideran de aparición *de novo*. Este hecho es más evidente en los melanomas con subtipo histológico lentigo maligno melanoma o melanoma lentiginoso acral. Asimismo, tampoco resulta demostrable histológicamente en todos los casos en los que clínicamente se podría sospechar un melanoma asociado a nevo (MAN).

Vías divergentes en el desarrollo del melanoma

El modelo patogénico que asume que el melanoma se desarrolla a partir de un nevo melanocítico como consecuencia de una acumulación de eventos genéticos parece encajar en la vía de la inestabilidad melanocítica, una de las 2 vías para el desarrollo del melanoma cutáneo postuladas por Whiteman: la de los pacientes de la vía de la inestabilidad melanocítica. La hipótesis de las 2 vías, propuesta en 1998 y confirmada en diferentes estudios posteriores (entre los que se incluyen uno del mismo grupo de investigación¹² y un metaanálisis¹³), plantea que existen al menos 2 vías

etiopatogénicas principales para el desarrollo del melanoma cutáneo no acral (fig. 1).

Por un lado, estaría la vía marcada por la fotoexposición crónica en la que el melanoma es una consecuencia de la acumulación de mutaciones producidas por la radiación ultravioleta en el melanocito. Esta vía es característica de pacientes de edad avanzada, con una mayor sensibilidad constitutiva a los efectos nocivos del sol (fototipo bajo), un daño actínico marcado y con antecedentes de cáncer cutáneo no-melanoma. Los melanomas producidos por esta vía se desarrollarían principalmente en la cara, el cuello o las extremidades inferiores.

Por otro lado, estaría la vía «nevogénica», también denominada de inestabilidad de las células pigmentarias, en la que hay una mayor tendencia —genéticamente determinada— a la proliferación melanocítica. En esta vía, la exposición solar en la infancia —y en menor medida en la edad adulta— finalmente sería responsable, por la producción de nuevas mutaciones, de la progresión de células melanocíticas, genéticamente predispuestas a la proliferación a células tumorales^{12,14}. Esta vía afectaría a pacientes más jóvenes, que expresan su facilidad para la proliferación melanocítica con un número elevado de nevos melanocíticos y que desarrollarían melanomas en zonas de fotoexposición intermitente como el tronco.

Del nevo melanocítico al melanoma: factores genéticos y moleculares en su desarrollo

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de los factores genéticos, epigenéticos y moleculares implicados en la nevogénesis y el desarrollo del melanoma. Dichos avances han permitido no solo una mejor comprensión de la biología y curso natural de estas lesiones, sino también la introducción y desarrollo de terapias anti-diana, con respuestas terapéuticas sin precedentes.

Las neoplasias melanocíticas comprenden anomalías genéticas en forma de eventos oncogénicos primarios (habitualmente activación de protooncogenes en oncogenes) y secundarios (generalmente supresión de la expresión de genes implicados en la pigmentación cutánea y en los procesos de senescencia celular)². Adicionalmente, contribuyen al desarrollo de estas lesiones la interacción constante de los agregados de células melanocíticas con el microambiente epitelial. Se ha descrito, por ejemplo, la influencia de fenómenos inflamatorios¹⁵, hipoxia¹⁶ e intercambios paracrinos¹⁷, entre otros, en la progresión del melanoma. Esta interacción se modifica, además, por otros factores, tales como la radiación ultravioleta¹⁸.

Atendiendo a las anomalías genéticas, el grupo de Curtin et al.¹⁹ mostró que el perfil mutacional de los melanocitos de un melanoma puede estar determinado por el patrón de fotoexposición. De este modo, propusieron la clasificación del melanoma en 4 grupos, establecidos en función de la localización de los melanomas y de la importancia del daño actínico en su desarrollo —creciente del primer al cuarto grupo—, que incluirían —en el caso del tercero y el cuarto— la posibilidad de lesiones intermedias o precursoras:

- 1) Melanoma mucoso: localizado en las mucosas, con una exposición solar inexistente.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8709724>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8709724>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)