



ACTAS Derma-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

Disponible en Internet el 14 de agosto 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 nevogenia 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 nevogenia, 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.

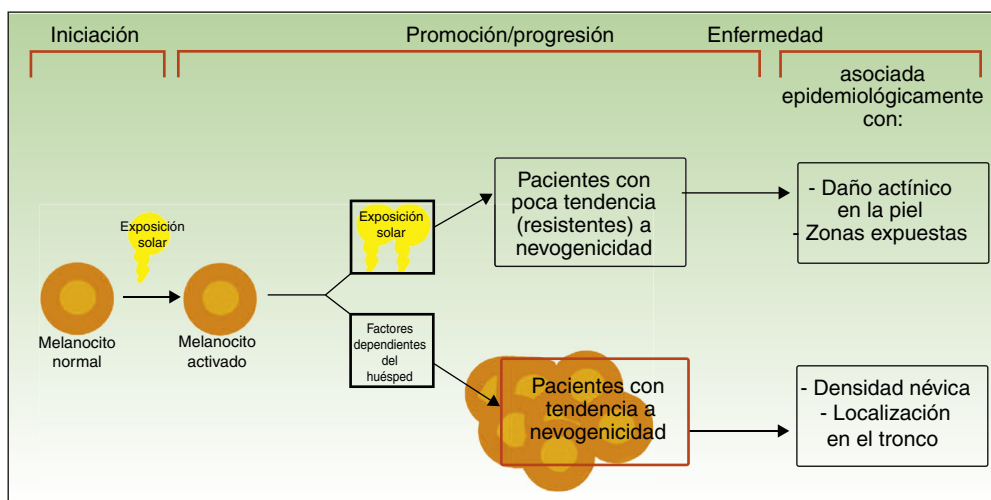


Figura 1 Vías para el desarrollo del melanoma de acuerdo a la exposición y a la predisposición del paciente.

Fuente: modificada de Whiteman et al.¹².

- 2) Melanoma acral: situado en zonas acras, con una fotoexposición limitada.
- 3) Melanoma de localización en áreas fotoexpuestas pero sin signos de daño actínico crónico (sin elastosis solar histológica), entre los que también se incluyen los melanomas spitzoides. Consideran que parte de estos melanomas se podrían desarrollar a partir de lesiones precursoras benignas e intermedias (entre las que se incluyen los nevos adquiridos, los nevos displásicos, los nevos de Spitz y los tumores de Spitz atípicos).
- 4) Melanoma de localización en áreas de fotoexposición crónica y daño actínico evidente (elastosis solar), incluidos los melanomas desmoplásicos para el que se ha propuesto que su lesión precursora podría ser el «lentigo solar inestable»^{19,20}.

Para todos estos melanomas se han descrito una serie de mutaciones patogénicas consideradas iniciadoras o *driver*, que contribuyen a su desarrollo. En la **figura 2** se ilustran las principales vías involucradas en el melanoma: la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de fosfatidilinositol-3-quinasa/proteína quinasa B/diana mecánica de la rapamicina (PI3K/AKT/mTOR).

BRAF y NRAS

Ambos genes codifican para proteínas activadoras a diferentes niveles de la vía MAPK, que regula la transducción de señales desde la superficie melanocítica para la transcripción de factores que median en la proliferación, crecimiento, supervivencia y apoptosis celular^{19,23}. La proporción de mutaciones somáticas activadoras en los genes BRAF y NRAS en lesiones melanocíticas varía ampliamente entre series.

BRAF está mutado con más frecuencia en los pacientes de la vía de inestabilidad de células pigmentarias²⁴. Las mutaciones de BRAF se han encontrado en más del 80% de los nevos melanocíticos comunes^{10,25-27}. En cuanto a su frecuencia en melanomas, se detectan en cerca del 40-50% de los

casos de melanoma primario (más habitualmente de extensión superficial, en áreas de fotoexposición intermitente y en los MAN)^{27,28}.

Las mutaciones en NRAS son menos frecuentes. Se encuentran hasta en el 56% de los nevos melanocíticos congénitos²⁷, y de forma mucho menos frecuente (< 5%) en nevos adquiridos^{27,29}. No obstante, la dificultades existentes para distinguir entre nevo común adquirido y nevo congénito de pequeño tamaño podría falsear parte de los resultados publicados³⁰. Las mutaciones en NRAS se observan en un 20-30% de los melanomas (especialmente en melanomas nodulares en zonas de fotoexposición crónica)^{28,31}.

Se considera que las mutaciones en BRAF y NRAS tendrían un papel en la iniciación de la proliferación de los melanocitos constituyentes de las lesiones pigmentadas⁸ y en las primeras fases del desarrollo de un melanoma¹⁰. No obstante, resultan insuficientes para la transformación maligna de un nevo, que requeriría la aparición de mutaciones adicionales^{10,25-27}.

NF1

Gen supresor tumoral codificante de la neurofibromina, que tiene una función reguladora en la vía MAPK. La presencia de mutaciones somáticas inactivadoras, que puede verse en diferentes tipos de cánceres, genera la resistencia de RAS a ser regulado negativamente, con la activación secundaria de ERK. En el melanoma la mutación en NF1 se ha involucrado en el inicio de su desarrollo, pero también en la resistencia a los inhibidores de RAF a través del mecanismo descrito^{32,33}.

TERT

Codificante de la transcriptasa de telomerasa inversa, esencial para evitar el acortamiento de los extremos de los cromosomas, tanto en líneas somáticas como germinales. Interviene en fenómenos de senescencia celular y carcinogénesis. La expresión de la telomerasa se encuentra inhibida en la mayor parte de células después del nacimiento, pero

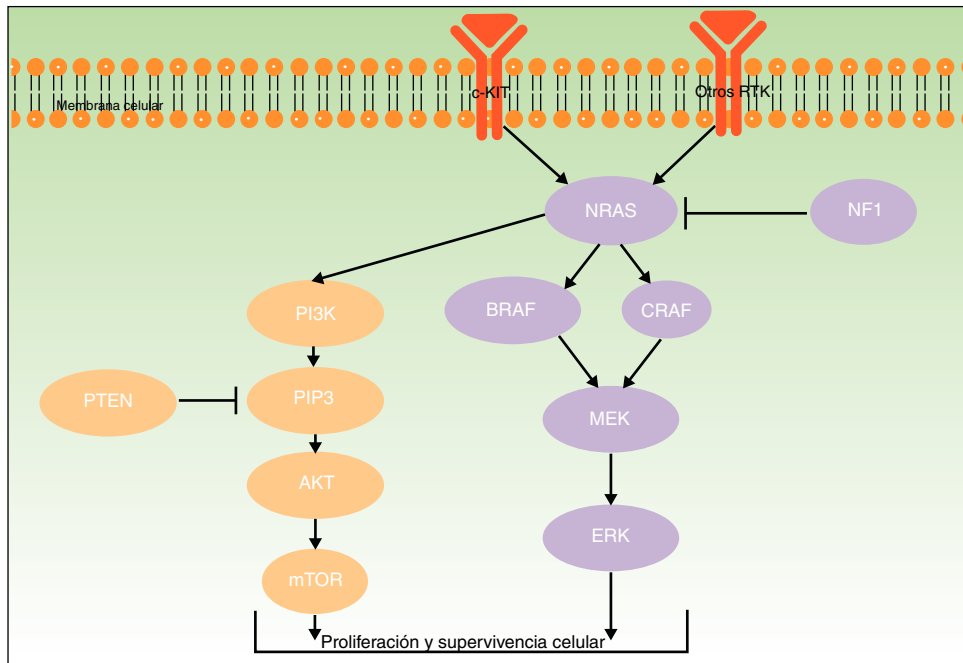


Figura 2 Vías de PI3K/AKT y RAS/MAPK

RTK: receptores de tirosina-quinasa.

Fuente: adaptada a partir de Klinac et al.²¹ y Hernandez-Martin y Torrelo²².

no en las células cancerosas, donde la actividad enzimática de la telomerasa aumenta. Las mutaciones somáticas en el promotor de TERT habitualmente tienen la firma típica de las causadas por la radiación ultravioleta (generación de dímeros de pirimidina)^{34,35}. Se han identificado en cerca de un 40% de melanomas, más frecuentemente en áreas fotoexpuestas³⁶. Implican un peor pronóstico, al tener características más agresivas que condicionan una menor supervivencia tanto libre de enfermedad como específica relacionada con el melanoma³⁷. Se han asociado además a una mayor velocidad de crecimiento, sobre todo si coexisten con mutaciones en BRAF o NRAS³⁸.

KIT y PTEN

El oncogén KIT codifica para la proteína tirosina-quinasa transmembrana c-Kit (que actúa en el crecimiento y la proliferación de los melanoblastos embrionarios)³⁹, que interviene tanto en la vía PI3K/AKT como en la vía MAPK⁴⁰ (fig. 2). PI3K genera fosfatidil-inositol-trifosfato, el cual activa las proteínas AKT (que influyen en la regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia y transformación neoplásica) y mTOR (que intervienen en la tumorigénesis)⁴¹. Al abordar la vía PI3K/AKT/mTOR hay que mencionar el gen supresor tumoral del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), cuya función fundamental es la de inhibir la activación de AKT (degradando fosfatidil-inositol-trifosfato a través de su actividad fosfatasa)⁴².

Las mutaciones en la vía PI3K/AKT/mTOR son heterogéneas, involucran diferentes genes y también pueden coexistir con mutaciones en BRAF (17%) y NRAS (9%)⁴³. Las mutaciones somáticas en KIT se detectan globalmente en

un 2% de melanomas; parecen tener relevancia fundamentalmente en melanomas acrales (un 14% de melanomas lentiginosos acrales tienen mutaciones en KIT) y mucosos (entre los cuales un 23% tienen el gen KIT mutado)⁴¹. Las mutaciones somáticas de PTEN se detectan en hasta un 22% de casos de melanoma⁴³.

CDKN2A

Localizado en el brazo corto del cromosoma 9, este gen codifica para 2 proteínas supresoras tumorales que tienen un papel fundamental en la proliferación y la senescencia celular. La primera es p14-ARF, que controla la proliferación celular mediante la estabilización de p53, que a su vez induce la expresión de p21, un inhibidor de ciclina dependiente de quinasa. La segunda es p16-INK4A, que efectúa el mismo papel mediante la inhibición de la asociación de las ciclinas dependientes de quinasa (CDK4/6) y la ciclina D1 (CCND1)⁴⁴⁻⁴⁶. CDKN2A es el locus conocido más frecuente en los casos de melanoma familiar. Se han identificado mutaciones en línea germinal en CDKN2A que alteran la función de una o 2 de las proteínas codificadas. En nuestro medio están presentes en el 15% de los casos de melanoma familiar^{47,48}. Se han descrito diferentes alteraciones somáticas por las cuales su función se ve disminuida o perdida (deleciones homocigotas, mutaciones o silenciamiento epigenético por metilación) en casi un 90% de los melanomas⁴⁹. Su aparición se ha involucrado con la capacidad invasiva del melanoma^{10,33}. Las mutaciones somáticas en CDKN2A no están presentes en los nevos melanocíticos comunes y se encuentran en un 10% de los nevos displásicos⁴⁹.

Tabla 1 Mutaciones genéticas frecuentes en las neoplasias melanocíticas y su papel en la progresión hacia el melanoma

Lesiones en las que pueden verse	Subtipo de melanoma	Vía	Gen	Mutación	
Nevos	No-CSD	MAPK	BRAF	V600E	Mutaciones involucradas en la iniciación de la tumorigénesis
Lesiones intermedias y melanomas <i>in situ</i>	CSD		BRAF	V600K y otras mutaciones no-V600E	
Lesiones intermedias y melanomas <i>in situ</i>	CSD		NRAS	Q61R, Q61K, y otras	
Melanomas <i>in situ</i>	CSD		NF1	Mutaciones inactivadoras del gen y deleciones	
Lesiones intermedias y melanomas <i>in situ</i>	CSD y no-CSD	Telomerasa	TERT	Mutaciones en la región promotora	Mutaciones involucradas en la progresión del tumor
Melanomas invasores	CSD y no-CSD	Rb	CDKN2A	Deleciones y mutaciones inactivadoras	
Melanomas invasores	CSD y no-CSD	Remodelación de la cromatina	ARID1A, ARID1B y ARID2	Mutaciones inactivadoras y deleciones	
Melanomas invasores de mayor espesor	No-CSD	PI3K	PTEN	Mutaciones inactivadoras y deleciones	Mutaciones involucradas en la progresión tardía
Melanomas invasores de mayor espesor	CSD	p53	TP53	Mutaciones inactivadoras	

CSD: *Chronically sun-damaged* (zona anatómica con daño actínico crónico), definido de acuerdo con la presencia de signos histológicos evidentes de elastosis solar como expresión de daño solar acumulado⁵¹.

Fuente: adaptada de Shain y Bastian³³.

Un estudio incluyendo la secuenciación exómica de nevos melanocíticos displásicos y melanoma ha permitido observar que los nevos melanocíticos tienen genomas relativamente estables con menos alteraciones, y que la progresión a melanoma requeriría la aparición de mutaciones en genes supresores tumorales clave⁵⁰. De igual manera, un modelo para lesiones de determinadas localizaciones ha propuesto la existencia de un continuum genético-molecular de las neoplasias melanocíticas a través del cual las lesiones benignas podrían, por la acumulación progresiva de mutaciones (en BRAF, NRAS, TERT, CDKN2A, entre otros, como los codificantes de las subunidades SWI/SNF y de p53) en el contexto de factores ambientales (de forma destacada, la exposición solar), evolucionar a lesiones «intermedias», e ir deviniendo en melanomas *in situ*, invasores y metastásicos¹¹.

Así pues, existen alteraciones genéticas compartidas entre nevos melanocíticos y melanoma que se presentan de forma acumulativa desde las lesiones «precursoras» (benignas o de «malignidad intermedia») hasta las neoplásicas con capacidad metastatizante. En la [tabla 1](#) se resumen las alteraciones genéticas que actualmente son consideradas más importantes en este proceso³³.

Melanoma asociado a nevo

A pesar de la creciente aceptación de que este modelo evolutivo dinámico de las neoplasias melanocíticas puede explicar el desarrollo de una proporción de melanomas, es

un hecho que la mayoría de los melanomas aparecen *de novo* (MDN), y que solo en un porcentaje variable de melanomas se observan restos histológicos de un nevo melanocítico (MAN).

Proporción de melanomas asociados a nevo

El riesgo de transformación de un nevo cualquiera en melanoma se considera generalmente limitado. Se ha estimado que el riesgo de desarrollo de melanoma sobre cualquier nevo individual acumulado hasta los 80 años sería del 0,03% (uno de cada 3.164 nevos) en hombres y del 0,009% (uno de cada 10.800) en mujeres⁵².

En cuanto a la proporción de melanomas cutáneos en la población caucásica clínica o histológicamente asociados con un nevo melanocítico preexistente, las series la sitúan entre 4-85%. Estas cifras son generalmente menores cuando se tienen en cuenta los restos histológicos (4-72%)⁵³⁻⁸², y mayores si lo que se consideran son aquellos casos en los que el paciente recuerda una lesión clínicamente evidente (42-85%)^{83,84}. En las siguientes líneas únicamente se tendrá en cuenta la asociación histológica objetiva para la definición de MAN.

En 1988 Ackerman afirmó que el MDN es más frecuente. Lo hizo basándose en la experiencia acumulada en su serie de más de 75.000 melanomas en pacientes de raza caucásica, de los que solo el 20% eran MAN⁸⁵. Este hallazgo no era aplicable a los melanomas en raza negra y asiática, donde aparece mayoritariamente como MDN en las palmas, las

Tabla 2 Proporción de melanomas asociados histológicamente a nevo en la bibliografía. Estimación de la literatura publicada

Referencia	Año	N	MAN (%)	Subtipo histológico*
Ackerman ⁵³	1948	75	4	No especificado
Couperus y Rucker ⁵⁴	1954	141	72	No especificado
Cochran ⁵⁵	1969	165	22	No especificado
Clark et al. ⁵⁶	1969	209	9,6	MES, MN, LMM
McGovern ⁵⁷	1970	202	26,7	MES
Rippey y Whiting ⁵⁸	1977	54	22,2	MES, MN, otros no especificados
Larsen ⁵⁹	1978	60	18,3	MES, MN, otros no especificados
Crucioli y Stilwell ⁶⁰	1982	129	10,9	
Rhodes et al. ⁶¹	1982	234	27,4	
Friedman et al. ⁶²	1983	557	23,3	
Sondergaard ⁶³	1983	1.916	9	
Clark et al. ⁶⁴	1984	241	30,7	
Kopf et al. ⁶⁵	1987	679	31	
Black et al. ⁶⁶	1988	500	42,2	MES
Stolz ⁶⁷	1989	150	22	
Gruber et al. ⁶⁸	1989	197	32,5	
Marks et al. ⁶⁹	1990	1.101	23,3	
Urso et al. ⁷⁰	1991	233	22,7	
Sagebiel ⁷¹	1993	1.954	57,6	MES, MN
Skender-Kalnenas et al. ⁷²	1995	289	51	
Harley y Walsh ⁷³	1996	124	23	
Carli et al. ⁷⁴ y Massi et al. ⁷⁵	1999	131	20,6	
Bevona et al. ⁷⁶	2003	1.606	26	
Purdue et al. ⁷⁷	2005	932	36	
Echeverría et al. ⁷⁸	2010	981	30,3	
Longo et al. ⁷⁹	2011	113	29,2	
Lin et al. ⁸⁰	2015	850	28	
Haenssle et al. ⁸¹	2016	190	54,2	
Cymerman et al. ⁸²	2016	2.149	25,5	
Análisis agregado		16.162	29,8	Todos los subtipos

Año: año de publicación; LMM: lentigo maligno melanoma; MES: melanoma de extensión superficial; MN: melanoma nodular; N: número de pacientes incluidos.

* Incluidos todos los subtipos histológicos de melanoma salvo que se especifique lo contrario.

plantas y el aparato ungual⁸⁵. Posteriormente, se han publicado una amplia variedad de estudios que, por una parte, han elevado en su mayoría la proporción estimada de MAN y, por otra parte, han puesto en evidencia que los MAN también pueden aparecer en raza no-caucásica⁸⁶. Es relevante tener en cuenta que tanto el conocimiento de la biología de las neoplasias melanocíticas como la evolución de los criterios diagnósticos, especialmente de las lesiones «límitrofes», han podido justificar una parte de las diferencias encontradas entre trabajos. Adicionalmente, existen diferencias metodológicas entre estudios, que implican la posibilidad de sesgos de clasificación. Dada la baja concordancia diagnóstica interobservador en el análisis histopatológico cuando se evalúan las lesiones pigmentadas clínicamente atípicas⁸⁷ o los melanomas *in situ*, algunos dermatopatólogos expertos recomiendan considerar solo los casos de MAN invasor⁸⁸.

Un metaanálisis publicado en el año 2015 cifró la proporción de MAN en un 36%, incluyendo un total de 10.102 pacientes, y en un 32% si no se consideraban en el análisis aquellos estudios que se limitaban a incluir melanomas de extensión superficial⁸⁰. Cabe, no obstante, hacer

mención a sus limitaciones: incluía en él algunas referencias que no establecían claramente en el texto el número de pacientes con melanoma estudiados y la proporción de los cuales tenía un MAN^{85,89,90}; además, dejaba de incluir varias referencias previas (y, como es lógico, algunas más recientes). Por este motivo, y de cara a definir mejor la proporción estimada de melanomas histológicamente asociados a nevo, hemos llevado a cabo una revisión exhaustiva de la literatura para incluir, además, otros estudios no incluidos en dicho metaanálisis. Se ha hecho siguiendo una metodología similar a la del artículo referenciado⁸⁰: en la base de datos Pubmed se procedió a una búsqueda empleando los términos *melanoma*, *nevi*, *precursor* y *pathology*, que encontró un total de 169 referencias (a fecha 7 de febrero de 2017). Se revisaron los resúmenes de todas las referencias y se excluyeron aquellos artículos de revisión y editoriales que no presentaran nuevos datos. También se incluyeron aquellos artículos originales con mención a *nevus-associated melanomas* en el título o resumen encontrados entre las referencias de estos artículos. Finalmente, se calculó la proporción de MAN entre los 16.162 pacientes publicados

Tabla 3 Características asociadas a los MAN

	Asociación positiva	Asociación negativa
Características clínicas y epidemiológicas	Menor edad ^{66,76,78,80} Localización en el tronco ^{58,68,72,74-76,78,80} Antecedentes de quemaduras solares ⁷⁴ Número elevado de nevos melanocíticos ^{74,81} o mayor densidad névica ⁷⁷ Mayor supervivencia libre de enfermedad ⁶²	Mayor edad ⁸² Mayor riesgo de melanoma: antecedentes personales o familiares de síndrome del nevo displásico, melanoma o melanoma múltiple ⁸¹ Mayor fotodaño (clínico) ⁷⁷ Presencia de metástasis y muerte por MM ⁹¹ Estadio TNM > I y menor supervivencia global ⁸²
Características histopatológicas	Subtipos histológicos MES ^{69,71,72,76-78} y MN ⁷¹ Menor índice de Breslow ^{62,66,71,77,81}	Subtipos histológicos MN ^{68,69,82,91} y LMM ^{68,72,77} Mayor índice de Clark o Breslow ^{69,70} (> 1,0 mm ⁸² o > 2,25 mm ⁹¹) Presencia de ulceración ^{80,82} Mayor fotodaño histológico ⁶⁶

en un total de 29 referencias, que queda reflejada en la [tabla 2](#).

Características de los melanomas asociados a nevo

La evidencia actual indica que los MAN, independientemente del tipo de lesión melanocítica benigna sobre los que asienten, se asocian con determinadas características ([tabla 3](#)).

La asociación histológica de un melanoma con un nevo se vincula a una edad más joven en el diagnóstico^{66,76,78,80}, a la presencia de un número elevado de nevos melanocíticos en el tegumento^{74,81} (o mayor densidad névica)⁷⁷ y a antecedentes de quemaduras solares⁷⁴. Los MAN suelen localizarse principalmente en el tronco y en zonas de exposición solar intermitente^{58,68,72,74-76,78,80} (ello explica por qué presentan menos frecuentemente signos de daño actínico crónico tanto clínico⁷⁷ como histológico⁶⁶). Son fundamentalmente melanomas de extensión superficial^{69,71,72,76-78} y guardan unas características histológicas de mejor pronóstico (menor Breslow^{62,66,71,77,81} y ausencia de ulceración^{80,82}).

Estas características de los MAN contrastan con las asociadas a esta entidad si se considera la asociación clínica a nevo previo (en lugar de la evidencia histológica de nevo). Un estudio observó un mayor espesor de Breslow (con 377 pacientes con melanoma, de los cuales el 42% eran melanomas con antecedente clínico de lesión pigmentada previa) cuando la definición de MAN se hizo en función del antecedente clínico, aunque este hallazgo no implicó una peor supervivencia de los MAN⁸⁴. Sin embargo, otra publicación española siguiendo una metodología similar (incluyendo 165 pacientes con melanoma, de los que el 49% refería un nevo previo) no corroboró esta relación entre el MAN clínico y el espesor⁸³.

Así pues, la asociación histológica de un melanoma con un nevo melanocítico supone, en líneas generales, hallazgos clínicos e histopatológicos más favorables. Si bien la mayor parte de publicaciones específicamente dirigidas a estudiar los pacientes con MAN no han encontrado diferencias significativas en sus tasas de supervivencia al compararlas con los melanomas *de novo*, hay referencias que apuntan a que estas características de mejor pronóstico estarían vinculadas con una mayor supervivencia. Así, una publicación de 1983 (examinando 557 pacientes con melanoma, de los cuales 130 tenían MAN) constató mayor supervivencia libre de

enfermedad entre los pacientes con MAN⁶². Y, finalmente, otro estudio de 2016 (incluyendo 2 cohortes de 2 períodos temporales de 1.024 y 1.125 pacientes con melanoma, de las cuales 198 —19,3%— y 349 —31,0%—, respectivamente, tenían MAN) puso de manifiesto que los MAN tenían una mejor supervivencia global incluso tras el ajuste con los factores pronósticos clásicos⁸². Por otra parte, un estudio multicéntrico reciente (sobre 2.184 pacientes con melanoma, sin analizar específicamente los MAN) mostró que los pacientes que tienen múltiples nevos parecen tener una mejor supervivencia específica asociada al melanoma⁹².

Conclusiones

Basándonos en el análisis agregado de las series previamente publicadas, incluyendo un total de 16.162 pacientes, puede afirmarse que cerca de un 30% de los melanomas se encuentran histológicamente asociados a un nevo melanocítico. La asociación histológica de un nevo con un melanoma se ha vinculado con factores pronósticos más favorables. Sin embargo, la mayor parte de artículos previamente publicados no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia una vez ajustados para los parámetros pronósticos habituales.

Como se ha abordado, existen no solo diferencias en la proporción numérica de MAN, sino también una baja concordancia entre el diagnóstico clínico e histológico de melanoma asociado a nevo melanocítico previo. Ello podría explicarse por diferentes motivos:

- La probable existencia de *slow-growing melanomas* (melanomas de crecimiento lento) con apariencia clínica benigna⁹³.
- El posible comportamiento de algunos melanomas que, en su crecimiento, obliterarían y reemplazarían de forma completa los restos névicos. En línea con referencias previas⁸⁴, se hipotetiza que pasaría sobre todo en aquellos tumores de mayor tamaño, lo que implicaría que aquellas series que incluyen melanomas de menor espesor tendrían una proporción mayor de MAN.
- La consideración de «proliferación melanocítica atípica» a los márgenes del melanoma en las primeras

publicaciones, lo cual explicaría por qué la proporción de MAN es relativamente mayor en series más recientes.

- La posibilidad de no encontrar el resto histológico de nevo al no ser frecuente que se realice de rutina un análisis sistemático del 100% de la pieza histológica, además de que puede ocurrir que la orientación de la pieza en el procesamiento pueda no haber incluido la porción névica, lo cual podría causar un infradiagnóstico de MAN.

En cualquier caso, la información disponible actualmente apunta a que los pacientes con MAN padecen estos melanomas con una edad más joven y localizados predominantemente en el tronco, y tienen, además de antecedentes de quemaduras solares, una mayor densidad y número de nevos melanocíticos. Por lo tanto, parece razonable recomendar una especial atención a los cambios en nevo previos en pacientes con múltiples nevos, tal y como ya se hace de manera habitual en las unidades de lesiones pigmentadas en nuestro medio.

Quedan múltiples incógnitas por dilucidar en la biología del melanoma y sus lesiones precursoras, así como de su impacto en la supervivencia. Aunque la mayoría de estudios apuntan a que los MAN tienen un comportamiento menos agresivo, no queda del todo claro si esto es exclusivamente debido a sus características histológicas de mejor pronóstico o a sus características biológicas. Parecen necesarios nuevos trabajos de diseño más específico que aborden este tema para tenerlo en consideración en el seguimiento y tratamiento de los pacientes con melanoma.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mishima Y. Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. Cellular and subcellular differentiation. *Cancer*. 1967;20:632-49.
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: An integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Ann Rev Pathol*. 2014;9:239-71.
- Hui P, Perkins A, Glusac E. Assessment of clonality in melanocytic nevi. *J Cutan Pathol*. 2001;28:140-4.
- Indsto JO, Cachia AR, Kefferd RF, Mann GJ. X inactivation DNA deletion, and microsatellite instability in common acquired melanocytic nevi. *Clin Cancer Res*. 2001;7:4054-9.
- Robinson WA, Lemon M, Elefanty A, Harrison-Smith M, Markham N, Norris D. Human acquired naevi are clonal. *Melanoma Res*. 1998;8:499-503.
- Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, Takashima S, Lin J, Murata H, et al. High frequency of BRAF V600E mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2111-8.
- Harada M, Suzuki M, Ikeda T, Kaneko T, Harada S, Fukayama M. Clonality in nevocellular nevus and melanoma: An expression-based clonality analysis at the x-linked genes by polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol*. 1997;109:656-60.
- Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, van der Horst CM, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*. 2005;436:720-4.
- Bennett DC. Human melanocyte senescence and melanoma susceptibility genes. *Oncogene*. 2003;22:3063-9.
- Kumar R, Angelini S, Snellman E, Hemminki K. BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2004;122:342-8.
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015;373:1926-36.
- Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Nat Cancer Inst*. 2003;95:806-12.
- Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: A pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer*. 2009;124:937-44.
- Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. P53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: A case-control study. *Int J Cancer*. 1998;77:843-8.
- Landsberg J, Kohlmeyer J, Renn M, Bald T, Rogava M, Cron M, et al. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation. *Nature*. 2012;490:412-6.
- Widmer DS, Hoek KS, Cheng PF, Eichhoff OM, Biedermann T, Raaijmakers MI, et al. Hypoxia contributes to melanoma heterogeneity by triggering HIF1 α -dependent phenotype switching. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2436-43.
- Haass NK, Ripberger D, Wladykowski E, Dawson P, Gimotty PA, Blome C, et al. Melanoma progression exhibits a significant impact on connexin expression patterns in the epidermal tumor microenvironment. *Histochem Cell Biol*. 2010;133:113-24.
- Marionnet C, Pierrard C, Golebiewski C, Bernerd F. Diversity of biological effects induced by longwave UVA rays (UVA1) in reconstructed skin. *PLoS One*. 2014;9:e105263.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2135-47.
- Byrom L, Barksdale S, Weedon D, Muir J. Unstable solar lentigo: A defined separate entity. *Australas J Dermatol*. 2016;57:229-34.
- Klinac D, Gray ES, Millward M, Ziman M. Advances in personalized targeted treatment of metastatic melanoma and non-invasive tumor monitoring. *Front Oncol*. 2013;3:54.
- Hernandez-Martin A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:402-16.
- Solus JF, Kraft S. Ras, raf, and MAP kinase in melanoma. *Adv Anat Pathol*. 2013;204:217-26.
- Rivers JK. Is there more than one road to melanoma? *Lancet*. 2004;363:728-30.
- Papp T, Schipper H, Kumar K, Schiffmann D, Zimmermann R. Mutational analysis of the BRAF gene in human congenital and dysplastic melanocytic naevi. *Melanoma Res*. 2005;15:401-7.

26. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nature Genet.* 2003;33:19–20.
27. Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, Nair RP, Soengas MS, Johnson TM, et al. Braf and nras mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res.* 2006;16:267–73.
28. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: A meta-analysis. *The Br J Dermatol.* 2011;164:776–84.
29. Ross AL, Sanchez MI, Grichnik JM. Molecular neovogenesis. *Dermatol Res Pract.* 2011;2011:463184.
30. Massi G, LeBoit PE. Variants of common nevus. En: Massi G, LeBoit PE, editores. *Histological diagnosis of nevi and melanoma.* Nueva York: Springer; 2014. p. 47–76.
31. Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG. Examination of mutations in BRAF NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126:154–60.
32. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res.* 2014;74:2340–50.
33. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas [review]. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:345–58.
34. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science.* 2013;339:959–61.
35. Populo H, Boaventura P, Vinagre J, Batista R, Mendes A, Caldas R, et al. TERT promoter mutations in skin cancer: The effects of sun exposure and x-irradiation. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2251–7.
36. Heidenreich B, Nagore E, Rachakonda PS, Garcia-Casado Z, Requena C, Traves V, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary cutaneous melanoma. *Nature Comm.* 2014;5:3401.
37. Nagore E, Heidenreich B, Rachakonda S, Garcia-Casado Z, Requena C, Soriano V, et al. TERT promoter mutations in melanoma survival. *Int J Cancer.* 2016;139:75–84.
38. Nagore E, Heidenreich B, Requena C, Garcia-Casado Z, Martorell-Calatayud A, Pont-Sanjuan V, et al. TERT promoter mutations associate with fast-growing melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29:236–8.
39. Kunz M. Oncogenes in melanoma: An update. *Eur J Cell Biol.* 2014;93:1–10.
40. Todd JR, Scurr LL, Becker TM, Kefford RF, Rizos H. The MAPK pathway functions as a redundant survival signal that reinforces the PI3K cascade in c-Kit mutant melanoma. *Oncogene.* 2014;33:236–45.
41. Merkel EA, Gerami P. Malignant melanoma of sun-protected sites: a review of clinical, histological, and molecular features. *Lab Invest.* 2017;97:630–5.
42. Wu H, Goel V, Haluska FG. PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene.* 2003;22:3113–22.
43. Shull AY, Latham-Schwark A, Ramasamy P, Leskoske K, Oroian D, Birtwistle MR, et al. Novel somatic mutations to PI3K pathway genes in metastatic melanoma. *PLoS One.* 2012;7:e43369.
44. Griewank KG, Scolyer RA, Thompson JF, Flaherty KT, Schadendorf D, Murali R. Genetic alterations and personalized medicine in melanoma: Progress and future prospects. *J Nat Cancer Inst.* 2014;106:djt435.
45. Piepkorn M. Melanoma genetics: An update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:705–22.
46. van der Rhee JI, Krijnen P, Gruis NA, de Snoo FA, Vasen HF, Putter H, et al. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in CDKN2A. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:281–8.
47. De Torre C, Garcia-Casado Z, Martinez-Escribano JA, Botella-Estrada R, Banuls J, Oliver V, et al. Influence of loss of function MC1R variants in genetic susceptibility of familial melanoma in Spain. *Melanoma Res.* 2010;20:342–8.
48. Puig S, Potrony M, Cuellar F, Puig-Butille JA, Carrera C, Aguilera P, et al. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: Bases for genetic counseling in melanoma. *Genet Med.* 2016;18:727–36.
49. Bennett DC. Genetics of melanoma progression: The rise and fall of cell senescence. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29:122–40.
50. Melamed RD, Aydin IT, Rajan GS, Phelps R, Silvers DN, Emmett KJ, et al. Genomic characterization of dysplastic nevi unveils implications for diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol.* 2017;137:905–9.
51. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. Mc1r germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science.* 2006;313:521–2.
52. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: A population-based estimate. *Arch Dermatol.* 2003;139:282–8.
53. Ackerman LV. Malignant melanoma of the skin; clinical and pathologic analysis of 75 cases. *Am J Clin Pathol.* 1948;18:602–24.
54. Couperus M, Rucker RC. Histopathological diagnosis of malignant melanoma. *AMA Arch Dermatol Syphiliol.* 1954;70:199–216.
55. Cochran AJ. Histology and prognosis in malignant melanoma. *J Pathol.* 1969;97:459–68.
56. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29:705–27.
57. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology.* 1970;2:85–98.
58. Rippey JJ, Whiting DA. Moles and melanomas. *Lancet.* 1977;2:137.
59. Larsen TE. The classification of primary cutaneous malignant melanoma. A prospective study of 60 cases using Clark's classification. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86A:451–9.
60. Crucio V, Stilwell J. The histogenesis of malignant melanoma in relation to pre-existing pigmented lesions. *J Cutan Pathol.* 1982;9:396–404.
61. Rhodes AR, Harrist TJ, Day CL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Dysplastic melanocytic nevi in histologic association with 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:563–74.
62. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Lieblich L, Lew R, Harris MN, et al. Favorable prognosis for malignant melanomas associated with acquired melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 1983;119:455–62.
63. Sondergaard K. Histological type and biological behavior of primary cutaneous malignant melanoma 1. An analysis of 1,916 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1983;401:315–31.
64. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry DT, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol.* 1984;15:1147–65.
65. Kopf AW, Welkovich B, Frankel RE, Stoppelmann EJ, Bart RS, Rogers GS, et al. Thickness of malignant melanoma: Global analysis of related factors. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13:401–20.
66. Black WC. Residual dysplastic and other nevi in superficial spreading melanoma. Clinical correlations and association with sun damage. *Cancer.* 1988;62:163–73.
67. Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O. Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer.* 1989;63:550–5.
68. Gruber SB, Barnhill RL, Stenn KS, Roush GC. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant

- melanoma: A multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:773–80.
69. Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do all melanomas come from "moles"? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol.* 1990;31:77–80.
 70. Urso C, Giannotti V, Reali UM, Giannotti B, Bondi R. Spatial association of melanocytic naevus and melanoma. *Melanoma Res.* 1991;1:245–9.
 71. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: Effect of tumor thickness. *The J Invest Dermatol.* 1993;100:3225–55.
 72. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: Risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:1000–7.
 73. Harley S, Walsh N. A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:137–41.
 74. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: Results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:549–57.
 75. Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. Naevus-associated melanomas: Cause or chance? *Melanoma Res.* 1999;9:85–91.
 76. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 2003;139:1620–4.
 77. Purdue MP, From L, Armstrong BK, Kricke A, Gallagher RP, McLaughlin JR, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2015–22.
 78. Echeverría B, Botella-Estrada R, Serra-Guillen C, Martorell A, Traves V, Requena C, et al. Riesgo aumentado del desarrollo de un segundo melanoma cutáneo primario sobre un nevo en pacientes diagnosticados previamente de melanoma cutáneo primario sobre nevo. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:710–6.
 79. Longo C, Rito C, Beretti F, Cesinaro AM, Pineiro-Maceira J, Seidenari S, et al. De novo melanoma and melanoma arising from pre-existing nevus: In vivo morphologic differences as evaluated by confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:604–14.
 80. Lin WM, Luo S, Muzikansky A, Lobo AZ, Tanabe KK, Sober AJ, et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:54–8.
 81. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schon MP, et al. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. *JAMA Dermatol.* 2016;1523:291–8.
 82. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, Zhang Y, Murzaku EC, Penn LA, et al. De novo vs nevus-associated melanomas: Differences in associations with prognostic indicators and survival. *J Nat Cancer Inst.* 2016;108.
 83. Garcia-Cruz A, Florez A, de la Torre-Fraga C, Cruces Prado M. Observational cross-sectional study comparing Breslow thickness of melanoma arising from naevi and melanoma de novo. *Br J Dermatol.* 2009;161:700–2.
 84. Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM. Melanomas arising from naevi and de novo melanomas—does origin matter? *Br J Dermatol.* 2007;156:72–6.
 85. Ackerman AB. What naevus is dysplastic a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathol.* 1988;13:241–56.
 86. Togawa Y, Nakamura Y, Kamada N, Kambe N, Takahashi Y, Matsue H. Melanoma in association with acquired melanocytic nevus in japan: A review of cases in the literature. *Int J Dermatol.* 2010;49:1362–7.
 87. Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, Haneke E, Pierard G, Ruitter D, et al. Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol.* 2002;196:459–66.
 88. Massi G, LeBoit PE. Melanoma arising in a pre-existent nevus. En: Massi G, LeBoit PE, editores. *Histological diagnosis of nevi and melanoma.* Nueva York: Springer; 2014. p. 619–32.
 89. Masri GD, Clark WH Jr, Guerry DT, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:1042–8.
 90. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer.* 1989;63:386–9.
 91. Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, Melski JW, Harrist TJ, Mihm MC Jr, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi. An estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:230–41.
 92. Ribero S, Davies JR, Requena C, Carrera C, Glass D, Rull R, et al. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer.* 2015;137:1691–8.
 93. Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, et al. Slow-growing melanoma: A dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol.* 2010;162:267–73.