

Melanoma maligno cutáneo en adultos jóvenes. Estudio inmunohistoquímico de la molécula p16 en dos grupos de pacientes

Cutaneous malignant melanoma in young adults. Immunohistochemical study of the p16 molecule in two groups of patients

Enni Carolina Vera Díaz,* Oscar Reyes-Jaimes,* Sandra Valecillos,* José Sardi,* Oscar Reyes-Flores,* Ayarid Villarroel*

Palabras clave:

Melanoma maligno cutáneo, adultos jóvenes, molécula p16.

Key words:

Cutaneous malignant melanoma, young adults, p16 molecule.

RESUMEN

Por ser el melanoma el cáncer de piel de mayor mortalidad y su incidencia estar aumentando en la población caucásica alrededor de todo el mundo, representa un tema significativo de salud pública. A pesar de que la incidencia ha presentado un continuo incremento, se ha observado una disminución de la mortalidad y un crecimiento en la supervivencia en la mayoría de la población, debido posiblemente al éxito de las campañas de prevención, por lo que el diagnóstico se ha realizado en etapas tempranas. **Objetivos:** 1) Determinar la alteración en la expresión de la proteína p16 en pacientes menores de 50 años con diagnóstico de melanoma. 2) Destacar el aumento de la incidencia de este tumor en individuos jóvenes para motivar su búsqueda durante el examen clínico y detectar los casos precozmente. Se estudió la expresión de la proteína p16 en un grupo de sujetos menores de 50 años con diagnóstico de melanoma maligno, comparándola con la de otro grupo de personas con el mismo diagnóstico, pero mayores de 70 años de edad. Se realizó una revisión histológica de las láminas de cada caso, teñidas con hematoxilina y eosina, y luego, el estudio inmunohistoquímico: utilizando el método de inmunoperoxidasa, se tiñen con anti-p16 para marcar la expresión de la proteína p16. **Resultados:** En el primer grupo de enfermos, las edades estuvieron entre 22 y 43 años; en su mayoría, tres cuartos en nivel I de Clark; el resto, en nivel III de Clark, con Breslow 0.8. En el segundo grupo, las edades estuvieron entre 72 y 80 años, dos cuartos en nivel I de Clark y los otros dos, en nivel III, con Breslow 0.79 uno y 0.81 el otro. Se observó una tendencia a la pérdida de la expresión de p16 en melanomas más gruesos.

ABSTRACT

The incidence of cutaneous malignant melanoma has increased among the Caucasian population around the world, so as to represent a significant public health issue. Although the incidence has shown a continuous growth, there has been a decrease in mortality and a rise in survival in the majority of the population, possibly due to the success of prevention campaigns, which have caused the diagnosis to be made in early stages. **Objectives:** 1) To determine the alteration in the expression of the p16 protein in patients younger than 50 years diagnosed with melanoma. 2) To highlight the increased incidence of this tumor in young patients to motivate the search during the clinical examination, thus detecting cases early. The expression of the p16 protein was studied in a group of individuals younger than 50 years diagnosed with malignant melanoma, compared with another group of subjects with the same diagnosis, but aged over 70 years. We performed a histological review of the sheets of each case stained with hematoxylin and eosin, and then, an immunohistochemical study using the method of immunoperoxidase stained with anti-p16 to mark the p16 protein expression. **Results:** In the first group of patients, ages ranged from 22 to 43 years old; mostly, three-fourths, Clark level I; Clark level III the rest, with Breslow 0.8. In the second group, the ages were between 72 and 80 years old, two-fourths Clark level I, and level III the other two cases, one Breslow 0.79 and another, 0.81. A tendency to the loss of expression of p16 in thicker melanomas was observed.

* Policlínica Santiago de León. Caracas, Venezuela.

Conflicto de intereses:
Ninguno

Recibido:
03/Septiembre/2015.
Aceptado:
03/Agosto/2016.



INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno es uno de los tumores más importantes cuando se trata de evaluar la pérdida de la vida, debido a que en tiempos recientes es diagnosticado en personas relativamente jóvenes y puede ser fatal si no se trata.

La incidencia de melanoma maligno cutáneo está aumentando en la población caucásica alrededor de todo el mundo, de tal forma que representa un tema significativo de salud pública. A pesar de que la incidencia está en continuo incremento, se ha observado una disminución de la mortalidad y una elevación

en la supervivencia en la mayoría de la población, debido posiblemente al éxito de las campañas de prevención, por lo que el diagnóstico se realiza en etapas tempranas.^{1,2}

La exposición a la radiación UV ha sido identificada como el factor de riesgo ambiental más importante en la población blanca (caucásicos). La incidencia en poblaciones de raza blanca aumenta con la proximidad al ecuador. La incidencia más alta se observa en Australia, donde la mayoría de los habitantes son de ascendencia europea.¹⁻³

Nos planteamos determinar si existe una alteración en la expresión de las proteínas p16 y p53 en pacientes menores de 50 años con diagnóstico de melanoma y llamar la atención sobre el aumento de la incidencia de este tumor en individuos jóvenes para, de esta forma, motivar su búsqueda durante el examen clínico dermatológico, detectar los casos precozmente y evitar la mortalidad asociada a este tumor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

Se estudiará la expresión de la proteína p16 en un grupo de sujetos menores de 50 años con diagnóstico de melanoma maligno, comparándola con la de otro grupo de personas con el mismo diagnóstico, pero mayores de 70 años de edad, de los archivos de dermatopatología de la Policlínica Santiago de León, desde enero de 2010 hasta noviembre de 2011. Se clasificarán con base en su edad, sexo, diagnóstico histopatológico, nivel Clark y Breslow, localización anatómica y presencia o ausencia de lesión previa.

Se realizará una revisión histológica de las láminas de cada caso teñidas con hematoxilina y eosina, y luego, el

estudio inmunohistoquímico: utilizando el método de inmunoperoxidasa, se tiñen con anti-p16 para marcar la expresión de esta proteína.

Adicionalmente, los cortes histológicos serán procesados con anti-p53 para detectar alteraciones en la expresión de la molécula p53.³⁻⁵

RESULTADOS

Los ocho enfermos a quienes se les realizó el diagnóstico de melanoma maligno durante el periodo de estudio se dividieron en dos grupos: un primer grupo con menores de 50 años y un segundo grupo con mayores de 70, con cuatro casos cada grupo (*Tabla 1*).

En el primer grupo de pacientes, las edades estuvieron entre 22 y 43 años; en su mayoría, tres cuartos en nivel I de Clark; el resto en nivel III de Clark, con Breslow 0.8. En el segundo grupo, las edades estuvieron entre 72 y 80 años, dos cuartos en nivel I de Clark y los otros dos casos, nivel III, con Breslow 0.79 uno y 0.81 el otro. Se observó una tendencia a la pérdida de la expresión de p16 en melanomas más gruesos (*Figuras 1 a 6*).

DISCUSIÓN

Basados en la literatura consultada, el melanoma maligno ha ido aumentando su incidencia en los últimos años, hallazgo que se observa con este estudio, ya que siete de los ocho casos estudiados fueron diagnosticados durante el mismo año, hecho que corresponde con el aumento de la incidencia a nivel mundial de esta neoplasia.^{1,2}

Adicionalmente, los cortes histológicos fueron procesados con anti-p53 para detectar alteraciones en la expresión de la molécula p53, la cual ha sido reportada

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Nombre	Sexo	Edad	Diagnóstico	Nivel Clark	Localización	Breslow (mm)	Lesión previa
1	JE	Masculino	43 años	Melanoma maligno de extensión superficial	I	Interescapular		
2	AT	Femenino	37 años	MM	III	Supraclavicular derecha	0.8	Nevus displásico
3	JA	Masculino	22 años	MM extensión superficial	I	Cuero cabelludo, supraauricular izquierda		Nevus melanocítico compuesto
4	VM	Femenino	40 años	MM lentiginoso acral	II	Pierna izquierda	0.63	Nevus displásico
5	RM	Masculino	78 años	MM	III	Región frontal	0.81	
6	AG	Femenino	72 años	MM	III	Hombro derecho	0.79	
7	OM	Masculino	80 años	MM	I	Hombro derecho		
8	AU	Masculino	76 años	MM	IV	Escapular derecho	6.79	Recidiva MM

en algunos estudios en donde se encuentra aumentada en melanocitos deficientes para p16, dándoles una forma de senescencia retardada, que a su vez, depende del acortamiento de los telómeros.³

Nuestro trabajo muestra una pérdida de la expresión de las proteínas p16 y p53 hacia la profundidad de los tumores de mayor grosor, lo cual es cónsono con algunos estudios en los cuales la expresión de la proteína p16 se pierde durante la progresión de tumor primario a tumor metastásico.⁴⁻⁸

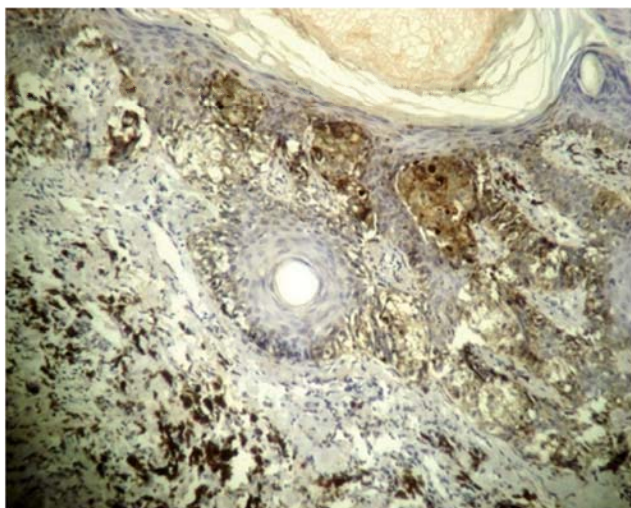


Figura 1. p16 marcaje del componente in situ.

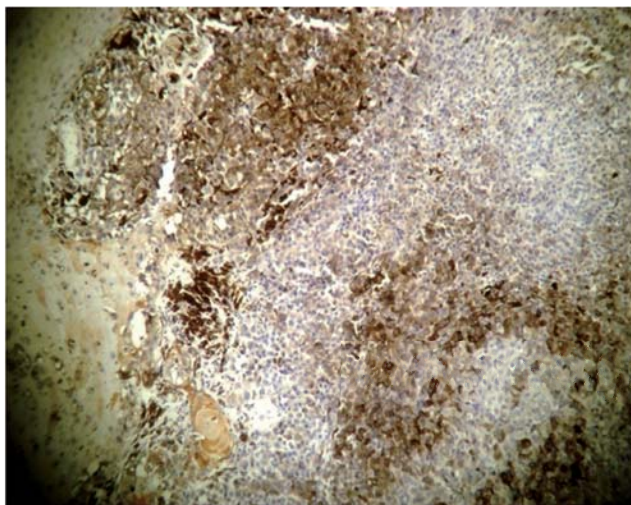


Figura 2. p16 marcaje in situ y mixto en el componente dérmico del tumor.

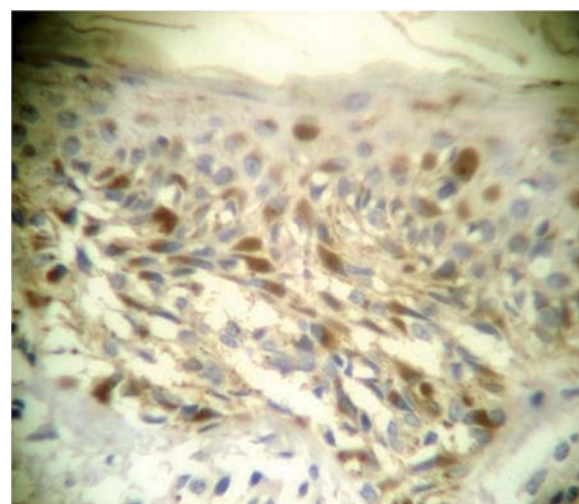


Figura 3. p16 marcaje en melanocitos y en MM nivel I-II de Clark.

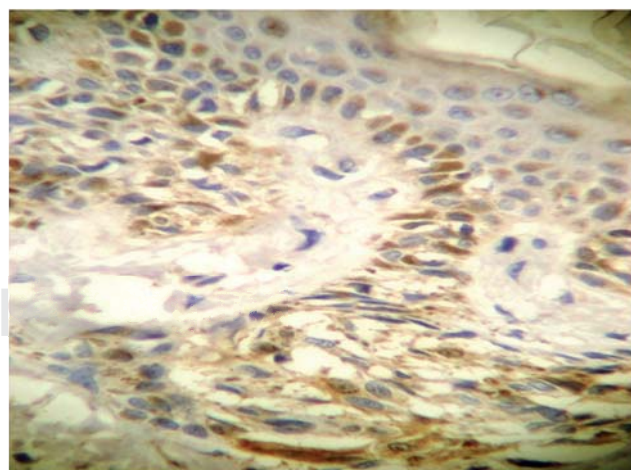


Figura 4. p53 marcaje rojizo en epitelio y algunas células.

CONCLUSIONES

Una limitación de este trabajo es lo pequeño de la muestra y el hecho de que no fue posible obtener biopsias o tumores en todos los estadios de progresión tumoral de melanoma, lo cual hubiese sido deseable; sin embargo, estos resultados muestran que la p16 es detectable en el componente epidérmico de los tumores estudiados, perdiendo el marcaje hacia lo más profundo de los tumores aun cuando fuesen de grosor bajo o medio (niveles III y IV de Clark), lo que especulativamente podría dar a las células tumorales el potencial invasivo y metastásico. Además, en

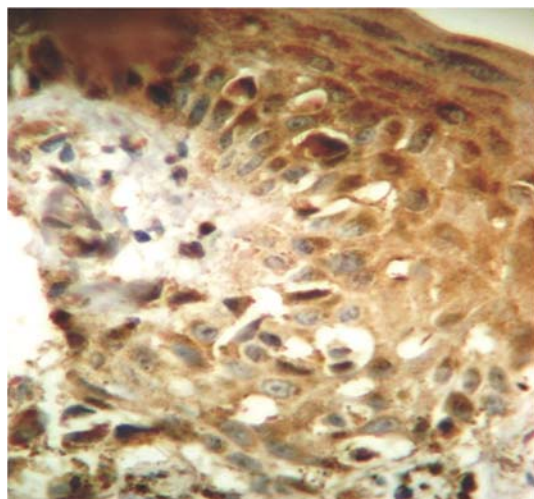


Figura 5. p53 perdiendo tinción hacia profundidad.

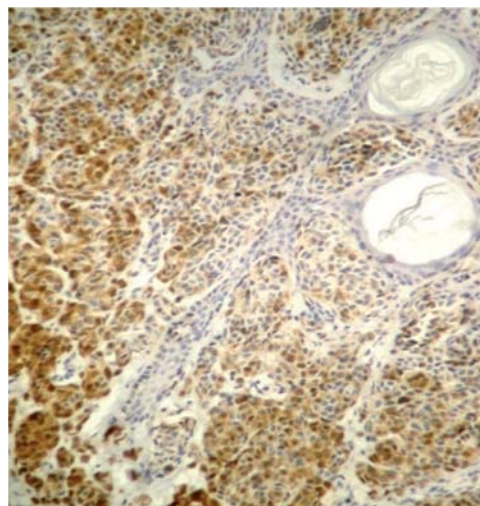


Figura 6. P16: tiñe bien las células névicas y débilmente las células de melanoma agrupadas y sueltas en epitelio folicular.

la evaluación de los cortes histológicos en coloración de rutina HE, no se identificó una fase de crecimiento vertical del tumor, lo que en el futuro podría potenciar el uso de la inmunohistoquímica en la evaluación de la progresión tumoral de estas lesiones.

En los tumores estudiados aumentó el nivel de Clark y, por consiguiente, el índice de Breslow al hacer inmunohistoquímica, lo que demuestra, al menos en algunos casos, la utilidad de este método al dar un grosor mucho más exacto que con HE, sobre todo en dos casos en los cuales se había practicado Melan A previamente.

No se logró demostrar que la aparición de melanoma en adultos jóvenes (menos de 50 años) tuviese relación con

alguna mutación genética que provocase una alteración de la expresión de las proteínas estudiadas.

Correspondencia

Enni Carolina Vera Díaz

Av. 15 entre calle 67b y 68

Edificio Delicias Plaza, Apto. 11b,

Maracaibo, Estado Zulia, 4001,

Venezuela.

00582617834263

E-mail: ennicarolina@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Lens M. Current clinical overview of cutaneous melanoma. *Br J Nurs.* 2008; 17: 300-305.
2. Lien MH, Sondak VK. Diagnostic techniques for primary cutaneous melanoma. *G Ital Dermatol.* 2009; 144 (2): 187-194.
3. Sviderskaya EV, Gray-Schopfer VC, Hill SP, Smit NP, Evans-Whipp TJ, Bond J et al. p16/cyclin-dependent kinase inhibitor 2A deficiency in human melanocyte senescence, apoptosis, and immortalization: possible implications for melanoma progression. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 10: 723-732.
4. Reed JA, Loganzo F Jr, Shea CR, Walker GJ, Flores JF, Glendening JM et al. Loss of expression of the p16/Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 tumor suppressor gene in melanocytic lesions correlates with invasive stage of tumor progression. *Cancer Res.* 1995; 13: 2713-2718.
5. Veierød MB, Weiderpass E, Thörn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B et al. Prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95 (20): 1530-1538.
6. Anderson WF, Pfeiffer RM, Tucker MA, Rosenberg PS. Divergent cancer pathways for early-onset and late onset cutaneous malignant melanoma. *Cancer.* 2009; 115: 4176-4185.
7. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 806-812.
8. Jonsson A. High frequency of p16 promoter methylation in NRAS-mutated cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 2809-2817.