

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i4.10627>

## Melanoma primario múltiple sincrónico

### *Synchronous primary multiple melanoma.*

Lilia Brigitte Estrella Tejeda,<sup>1</sup> Gloria Jacqueline Ruíz Velarde,<sup>2</sup> Sandra Aurelia Senties Gómez,<sup>3</sup> Víctor Manuel Tarango Martínez<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El melanoma maligno es uno de los tumores más agresivos de la piel, con mayor morbilidad y mortalidad y tasas de incidencia muy variables, aunque en los últimos años se ha incrementado. Depende, principalmente, de factores genéticos, geográficos y conductuales. Puede surgir *de novo* o como parte de un melanoma existente de otro tipo. Los pacientes con diagnóstico previo tienen mayor riesgo de padecer nuevos tumores melanocíticos. A la coexistencia de dos o más melanomas distintos que afectan a un mismo paciente se le conoce como melanoma primario múltiple y se clasifican en sincrónicos y metacrónicos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 59 años con un tumor en la espalda de cinco años de evolución. Dos meses después de su diagnóstico apareció un segundo tumor en el brazo. Se estableció el diagnóstico de melanoma primario múltiple sincrónico confirmado con estudio histopatológico. Se practicó intervención quirúrgica de los tumores más resección ganglionar y se indicó tratamiento con relaltimab y nivolumab con buenos resultados. Actualmente la paciente está sin recidiva y en estrecha vigilancia.

**CONCLUSIONES:** Después del diagnóstico del primer melanoma es importante que el paciente continúe en vigilancia estrecha por el especialista porque la probabilidad de un segundo melanoma aumenta, aún más cuando existen factores de riesgo, como el fototipo, nevos benignos y antecedentes familiares, entre otros.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma maligno; melanoma múltiple; nivolumab.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Malignant melanoma is one of the most aggressive skin tumors, with the highest morbidity and mortality, with highly variable incidence rates, although it has increased in recent years. It depends mainly on genetic, geographic and behavioral factors. It can arise *de novo* or within an existing melanoma of another type. Previously diagnosed patients have a higher risk of developing new tumors melanocytic. The presence of two or more different melanomas that develop in the same patient is known as multiple primary melanoma and is classified as synchronous and metachronous.

**CLINICAL CASE:** A 59-year-old female patient with a tumor on her back of five years of evolution, a second one appearing on the arm two months after the diagnosis of the first. The diagnosis of synchronous multiple primary melanoma confirmed with histopathological study was established. Surgical intervention was performed on the tumors plus lymph node resection, and management based on relaltimab and nivolumab with good results. Currently the patient is under close surveillance and without recurrence.

**CONCLUSIONS:** After the diagnosis of the first melanoma, it is important that the patient continues to be closely monitored by the specialist since the probability of a second melanoma increases, and even more so, when there are risk factors such as phototype, presence of multiple nevi and family history, among others.

**KEYWORDS:** Malignant melanoma; Multiple melanoma; Nivolumab.

<sup>1</sup> Residente de tercer año en Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de primer año en Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico internista adscrito. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

<sup>4</sup> Dermatólogo-micólogo adscrito, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud, Jalisco, México.

#### ORCID

<https://orcid.org/0009-0005-5950-6959>

<https://orcid.org/0009-0001-4160-2724>

<https://orcid.org/0000-0002-6060-1591>

**Recibido:** agosto 2023

**Aceptado:** noviembre 2023

#### Correspondencia

Lilia Brigitte Estrella Tejeda  
brig.estrella2@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Estrella-Tejeda LB, Ruíz-Velarde GJ, Senties-Gómez SA, Tarango-Martínez VM. Melanoma primario múltiple sincrónico. *Dermatol Rev Mex* 2025; 69 (4): 527-532.

## ANTECEDENTES

El melanoma es un cáncer de piel causado por los melanocitos y representa la principal causa de muerte por cáncer cutáneo. En México existen estudios muy limitados de la estadística de esta enfermedad, aunque se sabe que ha aumentado en un 78% en los últimos 20 años.<sup>1,2</sup> La edad promedio al momento del diagnóstico es de 50 años y predomina en el sexo masculino, comúnmente, con piel de color claro.<sup>1</sup> Hay cuatro subtipos: melanoma de extensión superficial, el más frecuente (60-70%), con topografía en las extremidades inferiores y el tronco; se distingue por una fase de crecimiento radial seguida de invasión de la dermis. El melanoma nodular (15%) con topografía en el tronco, la cabeza y el cuello que, a diferencia del melanoma de extensión superficial, se caracteriza por crecimiento vertical temprano, por lo que se considera el de peor pronóstico. El melanoma lentigo maligno (5%) tiene mejor pronóstico, con afectación frecuente en la cara y, por último, el melanoma acral lentiginoso (5-10%).<sup>3,4</sup>

El riesgo de padecer uno o más melanomas con el antecedente de uno previo varía en las diferentes series retrospectivas. En la actualidad la tasa más aceptada es del 3.4% en 10 años. El melanoma primario múltiple (MPM) se define como la coexistencia de dos o más melanomas distintos que aparecen en un mismo paciente.<sup>5</sup> El primer caso lo describieron Pack y colaboradores en 1952. Actualmente es un fenómeno bien conocido pero poco frecuente.<sup>3</sup> El melanoma primario múltiple se considera sincrónico cuando se diagnostican dos o más de manera simultánea o en los primeros tres meses (representa hasta el 30% de los casos) o metacrónicos cuando se diagnostican después de tres meses.<sup>5,6,7</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 59 años, residente de Guadalajara, Jalisco, México, dedicada al hogar, con

fototipo II de Fitzpatrick. Como antecedentes de importancia, tenía un hermano con cáncer de piel no especificado y fumaba desde la edad de 35 años, a razón de 4 cigarrillos al día.

Acudió a consulta por tener un "lunar" de cinco años de evolución, pruriginoso y sangrante con facilidad en los últimos seis meses. A la exploración dermatológica se observó una dermatosis localizada en la región escapular derecha, constituida por una neoformación nodular pigmentada de 1 x 0.9 x 0.4 cm, de aspecto multilobulado, ulcerada en el centro, cubierta por costra hemática, firme y de bordes precisos. **Figura 1**

A la dermatoscopia se observó una lesión pigmentada irregular, de coloración negruzca, vasos polimorfos y velo azul blanquecino. El estudio histopatológico por biopsia confirmó el diagnóstico de melanoma.

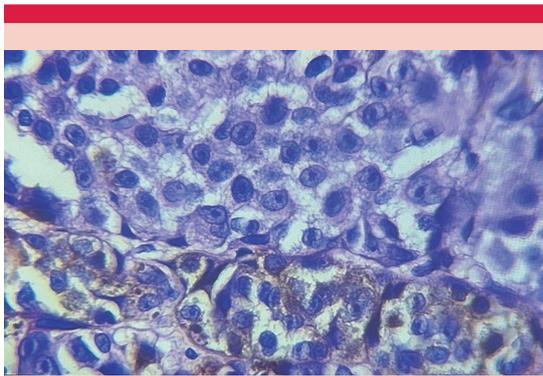
El espécimen quirúrgico con bordes y lecho libre de tumor reportó melanoma maligno nodular



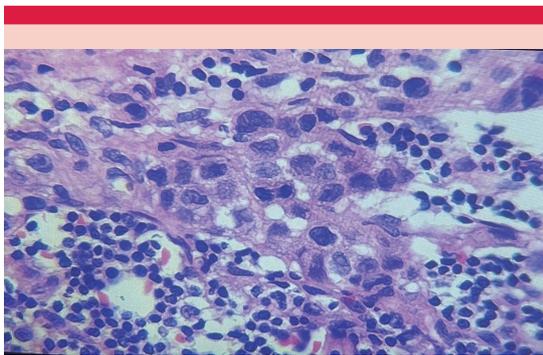
**Figura 1.** Primer melanoma en la parte superior del tórax posterior, en donde se observa una neoformación nodular pigmentada con úlcera central cubierta por costra hemática y de superficie con aspecto multilobulado.

de tipo epiteloide, grosor de Breslow de 4 mm, nivel de Clark III, con 3 a 4 mitosis por cada 10 campos. **Figura 2**

Se practicó resección quirúrgica de 12 ganglios con linfogammagrafía previa, con micrometástasis de 2 mm de diámetro (**Figura 3**). Dos meses después, se observó en el brazo derecho una



**Figura 2.** Estudio histopatológico teñido con técnica de H&E, que revela células gigantes con múltiples nucléolos prominentes, pleomorfismo celular y nuclear, pigmento de tipo melanina, con 3 a 4 mitosis por cada 10 campos.



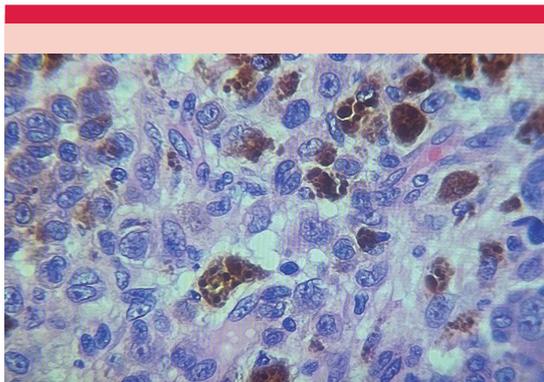
**Figura 3.** Estudio de ganglio centinela teñido con técnica de H&E con micrometástasis de 2 mm que muestra una mitosis, células gigantes tumorales, pleomorfismo celular y nuclear.

neoformación de coloración negruzca, de 0.5 x 0.5 x 0.2 cm (**Figura 4**). Se tomó biopsia por escisión y se obtuvo reporte de melanoma maligno nodular de tipo epiteloide, grosor de Breslow de 2 mm, nivel de Clark II, con 5 mitosis por campo (**Figura 5**), por lo que se practicó ampliación de márgenes y el reporte histopatológico reveló límites quirúrgicos limpios.

El estudio de extensión por tomografía por emisión de positrones no demostró captación anormal del fármaco. La paciente se clasificó en estadio T3N1AM0, etapa clínica IIIB, por lo que se inició tratamiento con inhibidores de puntos de control del ciclo celular (relatimab y nivolumab) durante 9 meses. A la fecha la paciente tiene buena evolución clínica y está en vigilancia estrecha.



**Figura 4.** Segundo melanoma en el dorso del brazo derecho, constituido por una neoformación de coloración negruzca de superficie nodular.



**Figura 5.** Estudio histopatológico teñido con técnica de H&E. Se observan células gigantes tumorales, múltiples nucléolos prominentes, citoplasma escaso con pigmento de tipo melanina, pleomorfismo celular y nuclear e, incluso, 5 mitosis por campo.

## DISCUSIÓN

Se estima que del 1 al 12% de los individuos que han padecido un melanoma tendrán un segundo melanoma primario. En diferentes poblaciones de América del Norte el riesgo de melanoma múltiple es del 1 al 8% de los reportes de melanoma.<sup>8</sup> En el melanoma primario múltiple el sexo masculino es el más afectado, con límites de edad de 25 a 78 años. Más del 80% de los casos con melanoma múltiple cursan con dos lesiones y el 20% con tres o más. El 68% de los casos son metacrónicos con un tiempo medio de tres años entre el diagnóstico del primer y segundo melanoma.<sup>8</sup> No está descrito qué subtipo de melanoma se relaciona más en pacientes con melanoma primario múltiple. En la paciente de caso los dos correspondieron a subtipos nodulares.

Los factores de riesgo que se asocian de forma independiente con la aparición de un segundo melanoma son: externos, como los factores ambientales, por ejemplo, quemaduras solares severas, exposición solar crónica y uso de camas de bronceado, e internos, como los factores fenotípicos y genéticos. Los primeros se

refieren a la piel clara, tener más de 100 nevos melanocíticos adquiridos, cantidad elevada de angiomas capilares<sup>9,10</sup> y el antecedente de tener nevos atípicos confirmados por histopatología individual y familiar. En algunos países esta asociación se ha detectado entre un 38 y 48%.<sup>8</sup> El fototipo cutáneo (clasificación de Fitzpatrick) más frecuente en los casos de melanoma primario múltiple es el II.

Está descrito que la predisposición genética puede ser la base de los melanomas primarios múltiples,<sup>9,10</sup> aunque, en algunos reportes, sólo el 18% de los pacientes tenían un familiar de primer grado con antecedente de melanoma.

Se han identificado mutaciones en el gen supresor de tumores, el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A (*CDKN2A*) y el protooncogén cinasa dependiente de ciclina 4 (*CDK4*); ambos funcionan como inhibidores del ciclo celular. Esta mutación es inferior al 2% en todos los pacientes con melanoma; sin embargo, con la mutación del 2A aumenta del 8 al 12% en pacientes con melanoma primario múltiple sin antecedentes familiares positivos y hasta 47% en pacientes con melanoma primario múltiple con antecedente familiar.<sup>11,12</sup>

La proporción de melanomas *in situ* en relación con los melanomas posteriores es cada vez mayor. Asimismo, también se ha observado regresión histológica; es decir, en términos histopatológicos, el melanoma inicial tiende a ser más profundo que los tumores posteriores, que son menos invasivos.<sup>5,13</sup> En la aparición de los primeros melanomas, se han identificado *in situ* 8% e, incluso, el 92% de los casos como melanomas invasivos con profundidad de Breslow de menos de 1.0 mm, de 1.01 a 2 mm y de 2.01 a 4 mm con porcentajes de 56, 16 y 8%, respectivamente.

De los melanomas detectados posteriormente, el 52% son *in situ*, y las formas invasivas con

profundidad de Breslow de menos de 1.0 mm y de 1.01 a 2 mm con porcentajes del 64 y 8%, respectivamente. La profundidad máxima media de los melanomas invasivos es de 1.41 mm para el primer melanoma y de 0.34 mm para los melanomas sucesivos.<sup>8</sup>

Gran parte de los melanomas primarios iniciales se reportan en niveles III y IV de Clark, a diferencia de los segundos melanomas, que tienen niveles menores.<sup>11,14</sup> En la paciente del caso la profundidad del primer melanoma correspondió a un Breslow de 4 mm y el segundo de 2 mm, mientras que el primero reveló un nivel de Clark III, y II en el segundo melanoma. Por ello, la ulceración y la afectación de ganglios linfáticos es más frecuente en el primer melanoma y tienen mayor probabilidad de estar en estadio II o más avanzado.<sup>7</sup> Es probable que la vigilancia inmunológica esté estrechamente relacionada con estos cambios reportados. No se ha encontrado diferencia en la existencia o ausencia de mitosis en el melanoma primario y los de nueva aparición.<sup>5,11</sup> Algunos reportes han revelado que una tasa mitótica creciente se asocia con tasas de supervivencia decrecientes,<sup>11</sup> aunque esta variable ha demostrado importancia como factor pronóstico cuando es mayor o igual a 6 mitosis por milímetro. En la paciente del caso el primer melanoma tenía menos mitosis que el segundo (5 mitosis), pero fue menos invasivo el segundo que el primero.

En general, la supervivencia de los pacientes con melanoma primario múltiple tiene significativamente peor pronóstico en comparación con la de los pacientes con un solo melanoma,<sup>15</sup> sin considerar los factores de riesgo mencionados.

## CONCLUSIONES

El melanoma primario múltiple es poco frecuente. Después del diagnóstico del primer melanoma es importante que el paciente continúe en vigilancia estrecha por el especialista

porque la probabilidad de un segundo melanoma aumenta, sobre todo cuando existen factores de riesgo: fototipo, nevos benignos, antecedentes familiares, entre otros. También es importante la educación al paciente y a los familiares, el seguimiento cuidadoso y de consejería genética, junto con las estrictas medidas de protección solar.

## REFERENCIAS

1. Situm M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma--clinical, dermatoscopic, and histopathological morphological characteristics. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014; 22 (1): 1-12.
2. Hernandez D, Aldaco S, Cervantes S, et al. La mortalidad por melanoma en México aumenta. *Rev Esp Med Quir* 2018; 23: 123-9.
3. Buljan M, Šitum M, Bolanča Ž, et al. Melanoma primario múltiple: implicaciones epidemiológicas y pronósticas; análisis de 36 casos. *Collegium antropologicum* 2010; 34.2: 131-134.
4. Hernandez LE, Frech FS, Mohsin N, et al. Nodular melanoma: A review of pathogenesis, presentation, diagnosis, and treatment. *J Dermatol Skin Sci* 2021; 3 (3): 25-30. <https://doi.org/10.29245/2767-5092/2021/3.1144>
5. Salguero Fernández I, Palma Marti L, et al. Clinical and histologic features of multiple primary melanoma in a series of 31 patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021; 112 (1): 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.001>
6. Shih S, Dai C, Shih T, Khachemoune A. Multiple primary melanomas occurring around the same time: a review of terminology and implications. *J Drugs Dermatol* 2020; 19 (5): 471-474.
7. Ungureanu L, Zboras I, Vasilovici A, et al. Multiple primary melanomas: Our experience. *Exp Ther Med* 2021; 21 (1): 88. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9520>
8. Ferreres J, Moreno A, Marcoval J. Multiple primary melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 414-9.
9. Pastor-Tomás N, Martínez-Franco A, Bañuls J, et al. Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (10): 2295-2302. <https://doi.org/10.1111/jdv.16341>
10. Blackwood MA, Holmes R, Synnstedt M, et al. Multiple primary melanoma revisited. *Cancer* 2002; 94 (8): 2248-2255. <https://doi.org/10.1002/cncr.10454>
11. Hwa C, Price LS, Belitskaya-Levy I, et al. Single versus multiple primary melanomas: old questions and new answers. *Cancer* 2012; 118 (17): 4184-4192. <https://doi.org/10.1002/cncr.27407>
12. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary

melanomas. JAMA 2005; 294 (13): 1647-1654. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1647>

13. Palacios-Díaz RD, de Unamuno-Bustos B, Abril-Pérez C, et al. Multiple primary melanomas: retrospective review in a tertiary care hospital. J Clin Med 2022; 11 (9): 2355. <https://doi.org/10.3390/jcm11092355>
14. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient

education and routine postoperative follow-up. Cancer 2001; 91 (8): 1520-1524. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8<1520::aid-cnrcr1160>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1520::aid-cnrcr1160>3.0.co;2-6)

15. El Sharouni MA, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Comparison of survival between patients with single vs multiple primary cutaneous melanomas. JAMA Dermatol 2019; 155 (9): 1049-1056. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2019.1134>

