

Melanoma primario múltiple (MMP) sincrónico: caso clínico y revisión de la literatura

*Martha P. Solís-Arias, Lorena Lammoglia-Ordiales, Sonia Toussaint-Caire, Iris Galván-Martínez y Verónica Fonte-Ávalos**

Servicio de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Resumen

Los pacientes con diagnóstico de melanoma tienen mayor riesgo de desarrollar nuevos melanomas primarios. Se presenta el caso de un paciente masculino de 42 años con diagnóstico de MMP sincrónico que acudió al Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México. En esta revisión se discuten la incidencia, los factores de riesgo y el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Múltiples melanomas. Incidencia. Factores de riesgo. Pronóstico.

Abstract

Patients with a first primary melanoma are known to have an increased risk of being diagnosed with another primary melanoma. We present the case of a 42-year-old male patient with multiple primary melanoma who was admitted to the dermatology department at the general hospital "Dr Manuel Gea González" in Mexico City. Incidence, risk factors and prognosis are discussed in this review. (Gac Med Mex. 2014;150:101-5)

Corresponding autor: Verónica Fonte-Ávalos, verofonte@yahoo.es

KEY WORDS: Multiple melanoma. Incidence. Risk factor. Prognosis.

Introducción

El melanoma es una neoplasia maligna de melanocitos, con un comportamiento agresivo, que causa el 75% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel. Se sabe que el melanoma es más frecuente en la raza blanca. En hispanos, el riesgo de desarrollarlo es 3.5-4.5 veces menor que en los caucásicos, lo cual se relaciona con el grado de pigmentación y la distribución de los melanosomas, que confieren mayor protección a los fototipos oscuros¹.

La incidencia de melanoma en México es aproximadamente de 1 por cada 100,000 habitantes, menor que en EE.UU. (16 casos por cada 100,000 habitantes) y los países con mayor incidencia, como Australia y Nueva Zelanda (45 casos por cada 100,000 habitantes)^{1,3}. No obstante, lo más seguro es que la incidencia en México sea mayor, ya que existe un subregistro de tumores².

Los pacientes con melanoma tienen mayor riesgo de desarrollar nuevos melanomas primarios⁴. Alrededor del 30% de los melanomas subsecuentes se diagnostican dentro de los primeros tres meses del diagnóstico del primer tumor; por lo tanto, se consideran sincrónicos. En este artículo se reporta un caso de MMP sincrónicos diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia:

*Verónica Fonte-Ávalos

Hospital General Dr Manuel Gea González

Servicio de Dermatología

Av. Calzada de Tlalpan, 4800

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: verofonte@yahoo.es

Fecha de recepción: 22-08-2013

Fecha de aceptación: 15-10-2013



Figura 1. Presencia de dos lesiones pigmentadas en el tórax anterior.

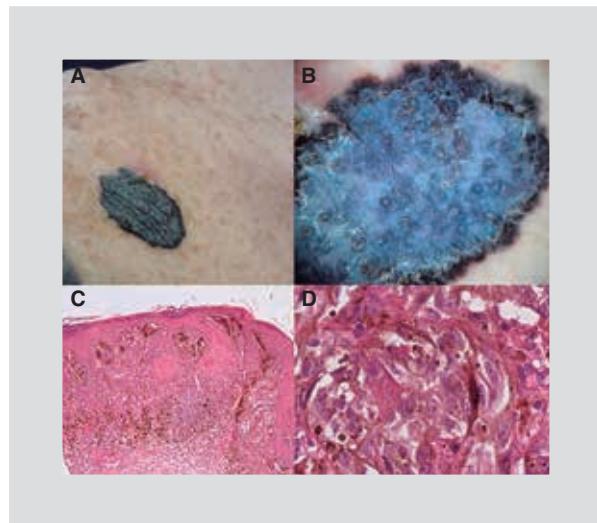


Figura 2. A: neoformación pigmentada de color negro, bien delimitada, con bordes irregulares. B: dermoscopia con patrón de pigmento homogéneo de color azul-blanquecino y proyecciones radiales en la periferia. C y D: histopatología que muestra una proliferación asimétrica mal delimitada de melanocíticos atípicos; algunos epiteloides, otros fusiformes, con núcleo grande, pleomórfico e hipercromático.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 42 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, que acude a nuestro servicio por presentar dos lesiones (Fig. 1). La primera, localizada en el hombro derecho, se caracteriza por una neformación pigmentada de color negro de 3.5 x 1.5 cm de diámetro, bien delimitada, con bordes irregulares y elevados, de superficie lisa (Fig. 2 A). En la dermoscopia se aprecia una lesión melanocítica, con patrón de pigmento homogéneo de color azul-blanquecino y en algunas áreas de la periferia con proyecciones radiales (Fig. 2 B). La segunda lesión se localiza en el tórax anterior, al nivel del quinto espacio intercostal, en la línea media clavicular, y se caracteriza por una neformación pigmentada de color café oscuro, de 3.5 x 2 cm, de bordes irregulares, bien delimitada y de superficie irregular (Fig. 3 A). En la dermoscopia se aprecia una lesión con patrón melanocítico multicomponente, con múltiples tonalidades de café, negro azul y blanco, con retículo pigmentado atípico en algunas áreas (Fig. 3 B).

Las lesiones tenían cinco años de evolución y habían presentado cambios de tamaño y color en los últimos dos años. No se habían realizado tratamientos previos. El paciente era fototipo II en la escala de Fitzpatrick y presentaba fotodano crónico y tatuajes artificiales. No tenía antecedentes heredofamiliares de melanoma ni otros antecedentes de importancia.

Se realizó una biopsia incisional de la primera lesión. En la histopatología se observó una proliferación asimétrica mal delimitada de melanocíticos atípicos dispuestos de forma individual y confluyente, desde la unión dermoepidérmica hasta la dermis reticular media. Los melanocitos eran atípicos: algunos epiteloides, otros fusiformes, con citoplasma abundante pálido y núcleo grande, pleomórfico e

hipercromático. El diagnóstico fue de melanoma cutáneo invasor de extensión superficial con Breslow de 0.8 mm (Figs. 2 C y D).

También se realizó una biopsia incisional de la segunda lesión, y en el estudio histopatológico se observó una proliferación asimétrica, mal delimitada, de melanocitos atípicos dispuestos en nidos poco cohesivos; algunos de ellos alcanzaban el tercio superior de la epidermis (migración pagetoide). Los melanocitos eran de citoplasma pálido, con pigmento melánico en su interior, de núcleos grandes y pleomórficos (Figs. 3 C y D). En un extremo del corte al nivel de la dermis reticular superior se observó una proliferación de melanocitos epiteloides dispuestos en nidos cohesivos con núcleos ovales sin atipia que disminuían de tamaño conforme descendían (Fig. 3 E). El diagnóstico fue de melanoma cutáneo invasor de extensión superficial con Breslow de 1.3 mm asociado a nevo melanocítico intradérmico.

Se estableció el diagnóstico final de MMP sincrónicos. El paciente fue referido al Servicio de Oncología del Hospital General de México, donde se realizó una escisión local amplia y ganglio centinela, que fue negativo para ambas lesiones.

Discusión

Los pacientes con melanoma tienen mayor riesgo de desarrollar otro melanoma primario; las revisiones

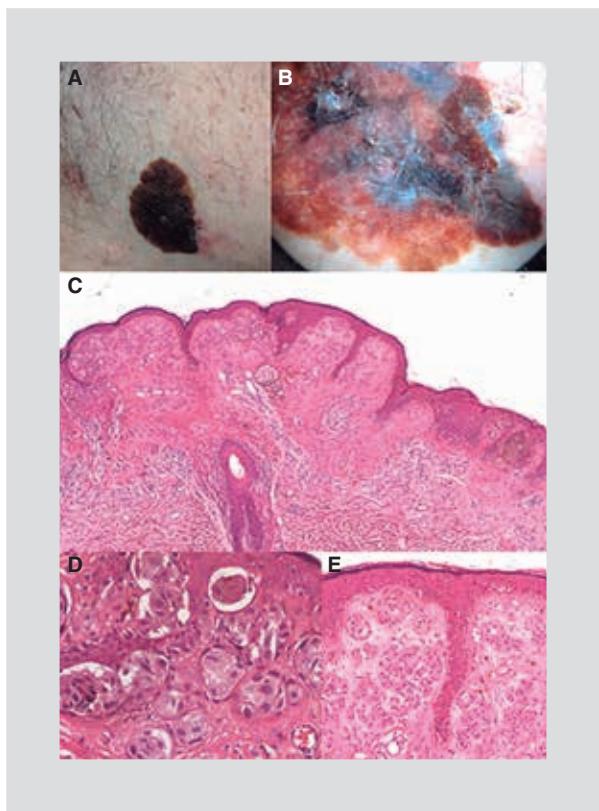


Figura 3. **A:** neiformación pigmentada de color café oscuro, con bordes irregulares y superficie irregular. **B:** dermoscopía con patrón melanocítico multicomponente; múltiples tonalidades, con patrón reticulado pigmentado atípico. **C y D:** histopatología que muestra una proliferación asimétrica de melanocitos atípicos dispuestos en nidos poco cohesivos; algunos de ellos alcanzan el tercio superior de la epidermis. **E:** en un extremo del corte se asocia a nevo melanocítico intradérmico.

retrospectivas reportan una incidencia de MMP del 0.2-8.6%⁴⁻⁸.

Se han identificado ciertas características asociadas a un segundo melanoma primario. Una de las más importantes es la tendencia a desarrollar un nuevo melanoma de menor grosor que el primero^{9,10}.

DiFronzo, et al. encontraron, en 114 pacientes con un segundo melanoma primario, que el índice de Breslow fue menor en este que en el primero y que el grosor promedio del primero fue de 1.32 mm y el del segundo, de 0.63 mm. Este hallazgo ha sido confirmado por múltiples estudios^{5,11,12}.

En la mayoría de las cohortes de melanoma múltiple el porcentaje de diagnóstico de melanoma *in situ* también se incrementa en cada uno de los melanomas primarios subsecuentes, lo que confirma esta tendencia a encontrar melanomas de menor grosor¹³.

Existen dos hipótesis para explicar por qué los melanomas subsecuentes son menos profundos: la primera es que la vigilancia estrecha de los pacientes lleva a la detección temprana de otro melanoma y la segunda apoya el comportamiento biológico menos agresivo en pacientes con MMP comparado con los pacientes con melanoma único¹⁴.

Varios estudios apoyan la teoría del diagnóstico temprano gracias a un seguimiento estrecho. De Giorgi, et al. observaron que los pacientes con melanomas múltiples que no se adhieren al programa de seguimiento tienen melanomas de mayor grosor que los que acuden regularmente a revisión (grosor promedio: 1.22 vs 0.36 mm)¹⁴. Brobeil, et al. demostraron que el 93% de los pacientes con MMP fueron diagnosticados en las consultas de seguimiento¹².

También es posible que el tumor tenga un comportamiento biológico diferente, como se observó en un análisis retrospectivo de 5,250 pacientes en el que los pacientes con tres o más melanomas primarios tuvieron una sobrevida mayor que los pacientes con melanoma primario único¹⁵.

El índice mitótico es una medida de proliferación celular, y se ha identificado como un importante marcador pronóstico en pacientes con melanoma en estadios I y II. En el análisis realizado por Hwa para evaluar el comportamiento biológico a través del índice mitótico no se mostró diferencia significativa entre pacientes con melanoma único y múltiple, lo que sugiere que el comportamiento biológico de estos dos grupos es similar. Lo anterior apoya que otros factores, como el genético, pueden contribuir a las diferencias en el pronóstico de estos pacientes y al menor grosor de los melanomas subsecuentes¹³.

Se han identificado alteraciones funcionales en el gen *CDKN2A* (localizado en el cromosoma 9p21) que codifica para la proteína p16, que actúa como supresor tumoral al inhibir la fosforilación de la proteína del retinoblastoma dependiente de ciclina. Esta mutación ocurre en el 8.3-15% de los pacientes con melanoma múltiple, en comparación con el 2% de los pacientes con melanoma único. Esta frecuencia se eleva hasta el 47% en pacientes con melanoma múltiple y antecedentes familiares de melanoma^{16,17}. Berwick, et al. reportaron un riesgo relativo de 4.3 para una mutación funcional del *CDKN2A* en pacientes con MMP versus melanomas únicos. Sin embargo, aún no se sabe cómo estas variantes genéticas pueden afectar al pronóstico de los pacientes¹⁸.

Existe otra teoría, aún controvertida, que explica una mayor sobrevida en pacientes con MMP. Algunos

autores apoyan el «efecto inmunizador», donde existe una respuesta inmune a cada melanoma. Se cree que los linfocitos T citotóxicos pueden reconocer antígenos tumorales comunes y, subsecuentemente, llevar a la regresión del melanoma^{13,19}. Sin embargo, en un estudio reciente de 18 pacientes con melanoma múltiple, Zoller, et al. no observaron diferencia en la incidencia de regresión entre el primer y el segundo melanoma²⁰.

Características clinicopatológicas

En cuanto a las características clinicopatológicas, múltiples cohortes han reportado que el 48-52% de los pacientes presentan el segundo melanoma primario en la misma región anatómica que el primer tumor. Esto ha llevado a la hipótesis de un «efecto local de cancerización» (conocido como campo de cancerización) cercano al lugar del primer tumor^{8,13,15,21,22,24}. A pesar de esto, el resto de los pacientes tuvieron el segundo tumor primario en otra región anatómica, por lo que es importante revisar toda la piel durante el seguimiento⁹.

Existen dos picos de edad en la incidencia de MMP: entre 15 y 39 años, y entre 65 y 79 años²³. Algunos estudios reportan que los pacientes mayores de 60 años con un primer melanoma primario tienen mayor riesgo de desarrollo de MMP^{13,24}, lo cual contrasta con el trabajo de Carey, en el que se reporta un riesgo mayor en el grupo de edad de 15 a 25 años^{25,26}.

Dos de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de MMP son la historia personal de nevos displásicos y la historia familiar de melanoma. Existe una fuerte asociación entre el número de nevos displásicos y la presencia de MMP. Se estima que la presencia de nevo displásico es del 5-10% en la población general. En las cohortes estudiadas de melanoma único la incidencia es del 18%, y aumenta hasta el 39-63% en pacientes con MMP. Así pues, los pacientes con nevos displásicos están predisponentes a presentar no solo un melanoma único, sino también múltiples^{8,16}. Además, se ha documentado que en los pacientes con melanoma múltiple asociado a nevo displásico la edad de presentación es menor, a pesar de no encontrar mayor número de tumores primarios por paciente⁶.

Burden reportó que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de melanomas múltiples es la presencia de un familiar de primer grado con diagnóstico de melanoma. El riesgo a los cinco años de tener MMP es mucho mayor para pacientes con antecedentes

heredofamiliares (19%), nevos displásicos (23.6%) y ambos (29.9%), mientras que el riesgo para pacientes sin antecedentes familiares es solo del 1.2% el primer año después del diagnóstico²⁷.

Otros factores predictores para el desarrollo de un segundo melanoma primario son el fototipo claro (I y II), el sexo masculino y un primer melanoma de tipo lento maligno y melanoma nodular en comparación con el melanoma de extensión superficial. En relación con el género, muchos autores reportan mayor incidencia en hombres; sin embargo, en otros reportes no hay diferencias estadísticamente significativas^{5,28}.

Intervalo de tiempo para el diagnóstico de MMP

El 51-59% de los pacientes con melanoma múltiple presentan el segundo melanoma durante el primer año después del diagnóstico del primer melanoma^{4,6}, y aproximadamente el 30%, de uno a tres meses después del primero, por lo que se considera sincrónico²³.

En 4,484 pacientes estudiados, el riesgo acumulado en cinco años para el desarrollo de un segundo melanoma primario fue del 11.4%, y más de la mitad lo presentaron durante el primer año⁶. Un melanoma pone a los pacientes en situación de riesgo de desarrollar un segundo melanoma primario, y esto confiere un riesgo mucho mayor para el tercer melanoma. La incidencia de tercer melanoma en el primer año fue del 15.6% y en el quinto, del 30.9%⁶.

Pronóstico

En 1952, en la descripción original de pacientes con melanomas múltiples, Pack, et al. reportaron que los pacientes tenían sorprendentemente mejor respuesta al tratamiento y mayor sobrevida²⁹.

Estudios posteriores demuestran que el pronóstico para estos pacientes es incluso mejor que para los pacientes con melanoma único. En el estudio realizado por Ferrone, el 5.6% (29/385) de los pacientes con melanoma múltiple murieron, en comparación con el 15.8% de los pacientes con melanoma único (649/4,099)⁶.

Conclusión

Después del diagnóstico de melanoma cutáneo, son vitales la educación del paciente (utilizando la autoexploración con la nemotecnia ABCDE) y la vigilancia

estrecha de toda la piel por parte del dermatólogo para la detección temprana de un segundo tumor primario de menor grosor y, por lo tanto, con mejor pronóstico. Brobeil, et al. detectaron, durante este seguimiento, el 93% de los segundos melanomas primarios³¹.

Se recomienda realizar una vigilancia estrecha: cada tres meses durante el primer año, cada cuatro durante el segundo, cada seis durante los años tercero a quinto y de forma anual y de por vida a partir del sexto año³⁰.

Bibliografía

1. Halder RM, Ara CJ. Skin cancer and photoaging in ethnic skin. *Derma tol Clin.* 2003;21:725-32.
2. Káram M, Toussaint S, Domínguez J, Vega E. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General «Dr. Manuel Gea González». *Gac Méd Méx.* 2008;144(3):219-23.
3. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, et al. Trisal VNational Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Apr;11(4):395-407.
4. Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Seigler HF. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery.* 1993;113:330-9.
5. Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:422-7.
6. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA.* 2005;294(13):1647-54.
7. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:705-11.
8. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2006;142(4):433-8.
9. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Multiple primary melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(5):414-9.
10. Blackwood MA, Holmes R, Synnestvedt M, et al. Multiple primary melanoma revisited. *Cancer.* 2002;94:2248-55.
11. 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;91:1520-4.
12. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, et al. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:19-23.
13. Hwa C, Price LS, Belitskaya-Levy I, et al. Single versus multiple primary melanomas: Old questions and new answers. *Cancer.* 2012;118 (17):4184-92.
14. de Giorgi V, Rossari S, Papi F, et al. Multiple primary melanoma: the impact of atypical naevi and follow up. *Br J Dermatol.* 2010;163:1319-22.
15. Doubrovsky A, Menzies SW. Enhanced survival in patients with multiple primary melanoma. *Arch Dermatol.* 2003;139:1013-8.
16. Hughes-Davies TH. CDKN2A mutations in multiple primary melanomas. *N Engl J Med.* 1998;339:347-8.
17. Puig S, Malvehy J, BAdenas C, Ruiz A, Jimenez D, Milà M. Role of the CDKN2Alocus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol.* 2005 ;23(13):3043-51.
18. Berwick M, Orlow I, Hummer AJ, et al. The prevalence of CDKN2A germline mutations and relative risk for cutaneous malignant melanoma: an international population-based study. *CancerEpidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1520-5.
19. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW. Primary melanoma tumour regression associated with an immune response to the tumour-associated antigen melan-A/MART-1. *Int J Cancer.* 2001;94:551-7.
20. Zoller L, Mayer E, Itzhak OB, Bergman R. A lack of significantly increased incidence of regression in second primary melanomas does not support an 'immunization effect'. *J Cutan Pathol.* 2010;37:1140-4.
21. Giles G, Staples M, McCredie M, Coates M. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res.* 1995;5:433-8.
22. Betti R, Gualandri L, Vergani R, Menni S, Crosti C. Really synchronous cutaneous melanomas: serendipity or need for prevention? *Eur J Dermatol.* 2009;19:258-9.
23. Carli P, De Giorgi V, Chiarugi A, Stante M, Giannotti B. Multiple synchronous cutaneous melanomas: implications for prevention. *Int J Dermatol.* 2002;41(9):583-5.
24. McCaul KA, Fritschi L, Baade P, Coory M. The incidence of second primary invasive melanoma in Queensland, 1982-2003. *Cancer Causes Control.* 2008;19:451-8.
25. Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer.* 1994;74:3118-25.
26. Stam-Posthumus JJ, van Duinen C, Scheffer E, Vink J, Bergman W. Multiple primary melanomas *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:22-7.
27. Burden AD, Newell J, Andrew N, Kavanagh G, Connor JM, MacKie RM. Genetic and environmental influences in the development of multiple primary melanoma. *Arch Dermatol.* 1999;135(3):261-5.
28. Siskind V, Hughes MC, Palmer JM, et al. Nevi, familyhistory, and fairskinned increase the risk of second primary melanoma. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):461-7.
29. Pack GT, Scharnagel IM, Hillyer RA. Multiple primary melanoma: a report of sixteen cases. *Cancer.* 1952;5:1110-5.
30. Uliasz A, Lebwohl M. Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma. *Int J Dermatol.* 2007;46(6):575-7.
31. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, et al. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:19-23.