

628 **Julio Moreno Domingo**^{a,b}
J. Burgos Bretones^{b,c}
S. Díez Lázaro^d
I. Ocerin Bengoa^{b,d}
N. Vidaurrázaga Olivares^c
J. Díez García^a
J. Burgos Sancristóbal^a
E. Ibáñez Feijoo^a
T. Martínez-Astorquiza^a

^aSección de Ginecología Oncológica. Universidad del País Vasco EHU-UPV. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

^bDepartamento de Anatomía Patológica. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

^cSección de Endoscopia Ginecológica. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

^dServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

Correspondencia:

Dr. J. Moreno Domingo.
Sección de Ginecología Oncológica. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.
Correo electrónico: juliomoreno@sego.es

Fecha de recepción: 20/2/2007.

Aceptado para su publicación: 15/1/2008.

Metástasis endometrial de melanoma maligno

Endometrial metastases from malignant melanoma

RESUMEN

El melanoma es un tumor que se origina en los melanocitos de la piel y de las membranas mucosas. Únicamente el 2,5% de los casos de melanoma cutáneo metastatiza en el tracto genital; son los ovarios los órganos más afectados. El útero, en cambio, sólo se afecta en el 10% de los casos en los que hay afectación genital, y es el miometrio la porción uterina más frecuentemente afectada. Con mucha menos frecuencia se compromete el endometrio.

Presentamos un caso de melanoma primario cutáneo con afectación metastásica endometrial, diagnosticado en nuestro centro, en el que el primer síntoma de afectación metastásica fue la metrorragia. Se aconseja que toda hemorragia uterina anormal en pacientes con antecedentes de

melanoma sea investigada con el objetivo de descartar enfermedad metastásica endometrial.

PALABRAS CLAVE

Melanoma. Metástasis. Endometrio.

ABSTRACT

Melanoma is a tumor arising in the melanocytes of the skin and other mucous membranes. Only 2.5% of cases of cutaneous melanoma cause metastases in the female genital tract, the most frequently affected organs being the ovaries. The uterus, mainly the myometrium, is only involved in 10% of cases of genital metastases. The endometrium is less frequently involved.

We present a case of primary cutaneous melanoma with endometrial metastases diagnosed in our hospital. The first symptom of metastatic involvement was metrorrhagia. Any abnormal uterine bleeding in patients with a history of melanoma should be investigated to exclude endometrial metastases.

KEY WORDS:

Melanoma. Metastases. Endometrium.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor que se origina en los melanocitos de la piel y de las membranas mucosas. Comprende el 1% de todos los tumores malignos y se caracteriza por su alto potencial maligno. Las metástasis de melanoma en el tracto genital son infrecuentes y los ovarios son los órganos más afectados (70-80% de los casos), mientras que el útero está sólo afectado en el 10% de los casos.

Cuando el endometrio presenta afectación metastásica, generalmente se manifiesta clínicamente con hemorragias uterinas anormales. Se aconseja que la hemorragia uterina anormal en pacientes con diagnóstico previo de melanoma, incluso en etapa premenopáusica, sea investigada mediante estudio anatomopatológico de tejido endometrial. Presentamos un caso de afectación metastásica endometrial de melanoma primario cutáneo, diagnosticado en nuestro centro.

CASO CLÍNICO

Paciente de 50 años, premenopáusica, sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés. Menarquia a los 14 años, 4 gestaciones, 2 partos y 2 abortos legrados. Antecedente de ligadura de trompas.

En julio de 2002 fue diagnosticada de carcinoma mamario derecho e intervenida mediante cirugía conservadora. El informe anatomopatológico fue de carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) pT2 GIII (Richardson 8) pN0 (0/14).

El estudio inmunohistoquímico mostró una negatividad para receptores de estrógenos, de progesterona y c-erb B2.

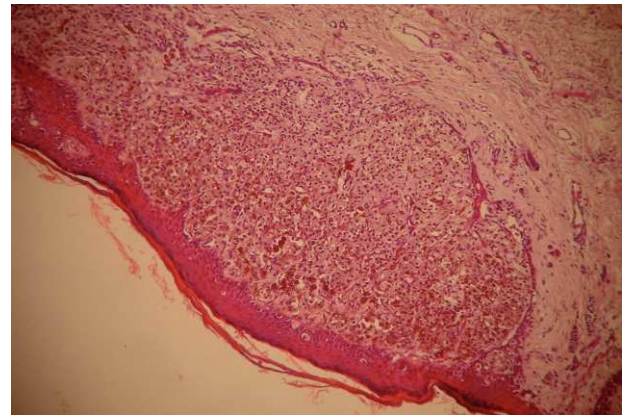


Figura 1. Melanoma de extensión superficial con afectación de dermis reticular y con un espesor de 1 mm.

Se administraron 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con la pauta CMF (600-40-600 mg/m²) cada 21 días y radioterapia a una dosis de 50 Gy y sobreimpresión con 10 Gy.

En octubre de 2003, en una visita rutinaria de seguimiento en la unidad de patología mamaria y, tras una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 15 meses, se objetivó una lesión nodular pigmentada de bordes irregulares y sobreelevada en flexura del brazo izquierdo (contralateral al carcinoma mamario), por lo que se remitió a la paciente a consulta de dermatología para valoración. Se realizó una exéresis quirúrgica de la lesión. El diagnóstico anatomopatológico fue de melanoma.

El estudio anatomopatológico macroscópico informó de cuña de piel con lesión redondeada de 0,4 mm. En el estudio microscópico se detectó melanoma de extensión superficial, con afectación de dermis reticular y con un espesor de 1 mm (fig. 1). Los bordes quirúrgicos se encontraban libres de tumor. En un segundo tiempo se realizó ampliación de tumorrectomía para asegurar márgenes libres superiores a 2 cm, sin detectarse tumor residual en la pieza de reescisión.

Los controles de seguimiento posteriores no mostraron alteraciones hasta septiembre de 2005 (tras 23 meses de SLE tras el diagnóstico de melanoma y 38 meses del cáncer de mama), cuando la paciente consultó por metrorragia progresiva e intermitente.

El tacto bimanual mostró un útero aumentado globalmente de tamaño, como 10 semanas de ame-

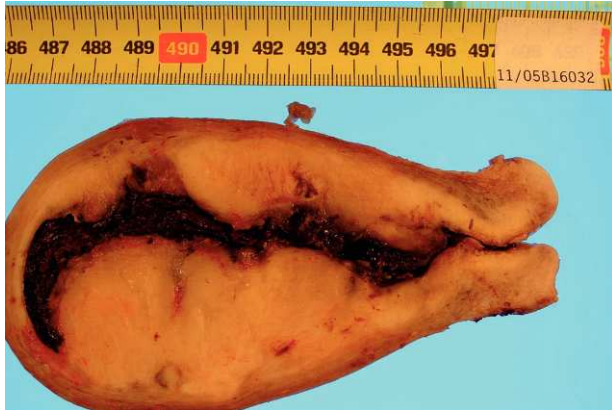


Figura 2. Anatomía macroscópica. Lesión tumoral sólida blanquecina, con focos pigmentados, que se extiende desde el fondo uterino hasta prácticamente alcanzar el orificio cervical. La lesión infiltra la pared uterina dejando un margen libre de 0,3 cm en las zonas de mayor infiltración.

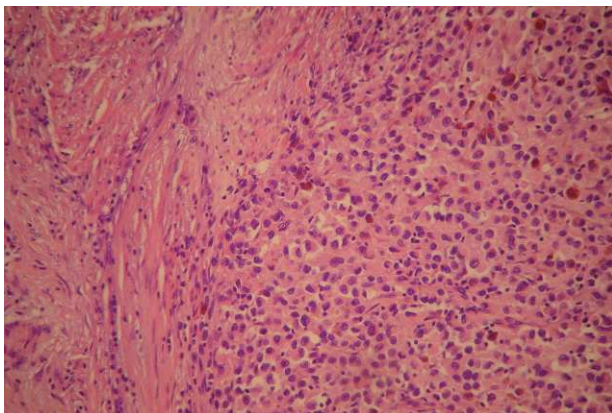


Figura 4. Afectación de miometrio por células tumorales melánicas.

norrea, sin otros datos destacables. La ecografía transvaginal mostró un útero globuloso con un endometrio irregular, engrosado y desflecado.

Se realizó una histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida, donde se visualizó una cavidad uterina tumoral, ocupada por una lesión excrescente, friable y sangrante que fue biopsiada para estudio anatomopatológico (anatomía patológica: metástasis endometrial de melanoma maligno).

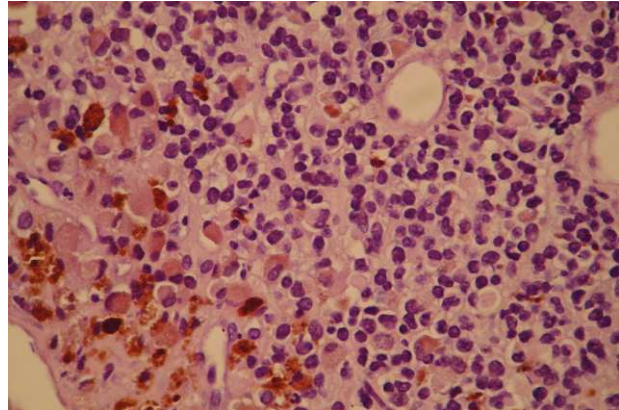


Figura 3. Afectación endometrial por células tumorales melánicas.

A los 2 días de la histeroscopia, la paciente ingresó a través del servicio de urgencias por metrorragia severa, por lo que se decidió realizar laparotomía en la que se detectaron un útero globuloso y aumentado de tamaño, ovario izquierdo negruzco y aumentado de tamaño, un implante en tercio superior de vagina de color negruzco y un nódulo en epiplón de 3 cm de diámetro polilobulado, duro y blanquecino-amarillento.

Se realizó histerectomía más doble anexectomía y omentectomía parcial.

En el estudio anatomopatológico macroscópico, a la apertura de la pieza destaca una lesión tumoral sólida blanquecina, con focos pigmentados, que se extiende desde el fondo uterino hasta prácticamente alcanzar el orificio cervical. La lesión infiltraba la pared uterina dejando un margen libre de 0,3 cm en las zonas de mayor infiltración (fig. 2). El anejo izquierdo mostraba a nivel paratubárico una zona engrosada de coloración marrón oscura. En epiplón se detectaba una lesión nodular de 3 × 2 cm, blanquecino-amarillenta, que mostraba al corte una superficie lisa y brillante.

En el estudio microscópico, el endometrio prácticamente ha desaparecido y ha quedado sustituido por un infiltrado de histiocitos con pigmento de hemosiderina. Focalmente las células tumorales presentan pigmento citoplasmático de melanina (fig. 3). Se observaba infiltración del cuerpo uterino (fig. 4) y el endocervix (fig. 5) por tumor maligno tipo melanoma con patrón fusiforme, sarcomatoide en la zona

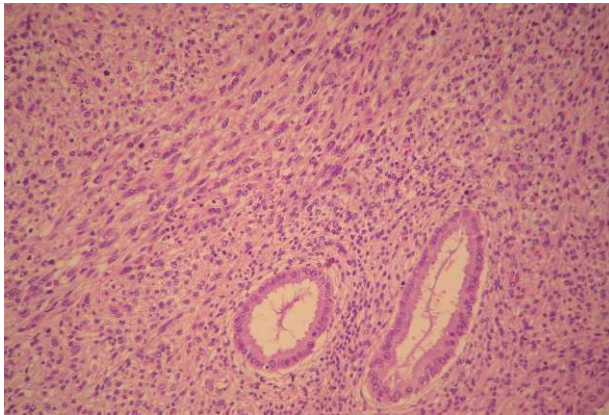


Figura 5. *Afectación de endocérvix por células tumorales melánicas.*

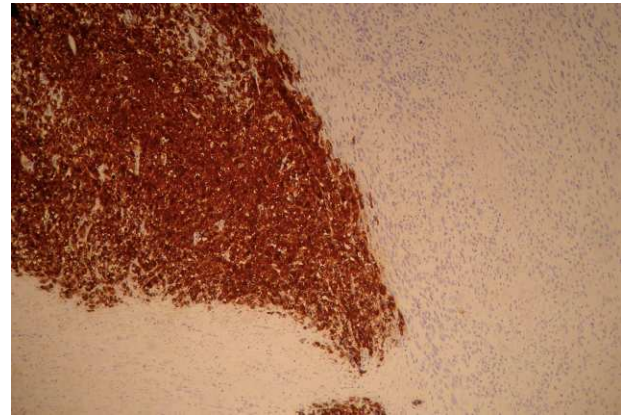


Figura 6. *Inmunohistoquímica positiva para antígeno HMB-45.*

del cérvix y patrón epiteliode en el área endometrio miometrial. En anejo izquierdo se observaba infiltración parcial del ovario y ligamento ancho por melanoma de patrón epiteliode. En la ampliación de manguito vaginal se observaba una infiltración en lámina propia de lesión atípica nodular tipo melanoma maligno. Asimismo el nódulo epiploico se informó de melanoma maligno de patrón epiteliode, inmunohistoquímica: S-100, HMB-45 y vimentina (+), queratina y ALC (-); técnica de hierro (-), todo ello compatible con melanoma maligno (fig. 6).

El estudio de extensión posquirúrgico, con resonancia magnética cerebral y tomografía computarizada toracoabdominopélvica, no evidenció enfermedad a distancia.

Tras una recidiva tumoral vaginal y cerebral, la paciente falleció a los 29 meses del diagnóstico de melanoma y a los 6 meses del diagnóstico de enfermedad metastásica.

DISCUSIÓN

El melanoma es un tumor que se origina en los melanocitos de la piel y de las membranas mucosas. Comprende el 1% de todos los tumores malignos y se caracteriza por su alto potencial maligno¹. Un 75% de los melanomas primarios se localizan en el tronco o en las extremidades inferiores.

Su incidencia se ha incrementado sustancialmente entre la población caucasiana en las últimas dé-

cadass². El incremento anual de su incidencia oscila entre el 3 y el 7% y se ha estimado que ésta tiende a doblar cada 10-20 años, por lo que este incremento es más rápido que en otros tipos de cáncer³. Un análisis de los datos de España entre los años 1975 y 1998 ha demostrado un incremento de un 13% en el riesgo de muerte por melanoma maligno entre varones y un 33% entre mujeres⁴. Evidencias recientes han sugerido que este incremento en la incidencia se debe a la mejora en técnicas de vigilancia y diagnóstico precoz así como a cambios en el estilo de vida, como la excesiva exposición a la luz solar⁵.

El 20% de los pacientes con melanoma cutáneo recidivan, la mayoría de ellos en los primeros 5 años tras el diagnóstico. La recidiva se localiza generalmente, tanto en el lugar de origen del tumor primario como en los ganglios linfáticos regionales. Si la diseminación es visceral, los lugares más frecuentemente afectados son el pulmón, el hígado y el cerebro. La afectación endometrial, como el caso que nos ocupa, es muy infrecuente; de hecho, únicamente se han descrito 13 casos en la literatura científica hasta la fecha.

Aproximadamente, un 80% de los melanomas primarios se originan en la piel, aunque también se han descrito en los ojos, la orofaringe y el tracto genital. El melanoma primario del tracto genital inferior es extremadamente raro (2-3% del total de melanomas)⁶.

La mayoría de los casos se originan en la vulva y la vagina, mientras que el ovario, cérvix, endometrio y cuerpo uterino son sitios raros de presentación tanto de melanoma primario como metastásico. Se ha descrito en el seno de un teratoma quístico⁷.

Las metástasis a ganglios regionales se producen por vía linfática; en cambio, las metástasis extrarregionales generalmente se producen por vía hematógena.

Las metástasis en el tracto genital de los tumores extragenitales son infrecuentes y los tumores de son de origen mamario y los de origen gastrointestinal los más frecuentes⁸. Únicamente el 2,5% de los casos de melanoma cutáneo metastatizan al tracto genital y los ovarios son los órganos más afectados (70-80% de los casos), mientras que el útero está sólo afectado en el 10% de los casos y en la mayoría de ellos también lo están los ovarios, como el caso que describimos⁹.

Es más frecuente la afectación metastásica uterina de melanoma con origen en otros órganos del tracto genital inferior, como la vulva o la vagina, que de otra localización. Se ha descrito afectación metastásica de melanoma vulvar en el endometrio y éste es el primer caso descrito de metástasis endometrial de melanoma cuyo primario no se encontraba en el tronco ni en las extremidades¹⁰. Incluso se ha descrito un caso de enfermedad metastásica de melanoma en adenomioma uterino (como único lugar de enfermedad metastásica)¹¹. Generalmente, la aparición metastásica se manifiesta varios años tras el diagnóstico de la lesión primaria y aproximadamente en el 4% de los casos se descubren las lesiones metastásicas antes del diagnóstico de la lesión primaria¹². Se ha especulado que la escasa frecuencia de diseminación metastásica endometrial se puede deber en mujeres premenopáusicas, al descamamiento endometrial periódico durante la edad reproductiva y en la etapa posmenopáusica al efecto inhibitorio del ovario senil¹³.

Kurman y Hart¹⁴ examinaron la distribución anatómica de metástasis uterina en 52 casos y demostraron que únicamente se encontraban afectados el miometrio en 33 (63,5%) casos, el miometrio y el endometrio en 17 (32,7 %) casos y únicamente en 2 (3,8%) casos se encontraba afectado el endometrio sin afectación miometrial¹⁴. Takeda et al¹³ manifiestan que el endometrio se afecta con menos frecuencia que el cérvix uterino como lugar de enfermedad metastásica.

Cuando el endometrio presenta afectación metastásica, generalmente se manifiesta clínicamente con hemorragias uterinas anormales^{8,9}. En cambio, cuando la afectación es únicamente miometrial la paciente puede estar asintomática, o se puede manifestar como masa uterina y la paciente puede referir dolor abdominal bajo.

El diagnóstico preoperatorio es muy dificultoso, puesto que los síntomas son superponibles a los de otras afecciones. Se aconseja que la hemorragia uterina anormal en pacientes con diagnóstico previo de melanoma, incluso en etapa premenopáusica, se investigue mediante estudio anatomopatológico de tejido endometrial¹⁵.

La escasa sospecha hace que la mayoría de los casos se diagnostiquen en el estudio anatomopatológico posquirúrgico. Hasta 1978 se habían descrito 3 casos, pero el primer diagnóstico mediante citología fue realizado por Takeda en 1978; es su artículo describió los hallazgos citológicos del melanoma maligno metastático en endometrio. En el caso que describió, en primer lugar se diagnosticó la metástasis y en un segundo tiempo se encontró la lesión en el dorso.

El diagnóstico se facilita por la presencia de pigmento melánico en alguna de las células neoplásicas presentes entre las glándulas tanto de la biopsia (legrado) como de la histerectomía¹³. El diagnóstico definitivo radica en la inmunohistoquímica. La positividad citoplasmática para S-100, vimentina y antígeno HMB-45, y la ausencia de queratina proporcionan el diagnóstico. S-100 se expresa tanto en el núcleo como en el citoplasma y se ha catalogado como el marcador más sensible, presente en el 95% de los casos. HMB-45 se expresa en el citoplasma.

El pronóstico de la enfermedad está influido por la profundidad de invasión del tumor, lo que se refleja en la clasificación de Breslow¹⁶. El riesgo de metástasis se relaciona con el espesor del tumor primario, de forma que si es superior a 0,76 mm, el pronóstico es poco favorable¹⁷. En pacientes en los que la diseminación metastásica se produce por vía hematógena, el pronóstico es peor que cuando la diseminación es por vía linfática¹⁸.

El tratamiento de los estadios I y II de melanoma cutáneo (enfermedad local sin afectación clínica de los ganglios regionales) consiste en la exéresis amplia de la lesión asociada a linfadenectomía regional o a biopsia selectiva del ganglio centinela en los pa-

cientes que se pueden beneficiar de una disección ganglionar selectiva sin las secuelas de la linfadenectomía completa¹⁹.

El tratamiento de las pacientes con afectación ganglionar regional, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia (estadios III y algunos con estadio IV), debe incluir exéresis amplia de la lesión asociada a linfadenectomía terapéutica. Estas pacientes deberían ser candidatas a protocolos de adyuvancia tras la cirugía. Únicamente el interferón ha mostrado ser efectivo en protocolos de adyuvancia²⁰.

Los pacientes con enfermedad metastásica son clasificados en el estadio IV y en la actualidad la dacarbicina es el único agente quimioterápico aprobado por la Food and Drug Administration para el melanoma metastásico. Ninguna combinación de agentes quimioterápicos ha demostrado ser más eficaz que dacarbicina en monoterapia.

El manejo de una única metástasis reseccable es quirúrgico, con exéresis del tumor y evaluación local y a distancia. Cuando se diagnostica enfermedad

metastásica uterina por melanoma maligno, la intervención quirúrgica no está generalmente indicada, puesto que la enfermedad está diseminada a otros órganos extragenitales²⁰⁻²².

Es importante resaltar que la hemorragia uterina anormal en una paciente con historia previa de enfermedad tumoral puede representar el primer síntoma de enfermedad metastásica, incluso cuando el intervalo entre la enfermedad tumoral y la hemorragia uterina es de varios años²³. En una reciente revisión sobre 1.521 casos de melanoma maligno, se encontró metástasis en orden decreciente en pulmón, piel, ganglios linfáticos, cerebro, hígado y tracto gastrointestinal. No se encontraron metástasis uterinas. La afectación metastásica múltiple se observó en el 14% de los casos²⁴.

Puesto que células de origen endometrial raramente aparecen en estudios de citología cervicovaginal, se recomienda realizar una muestra directamente del endometrio si un melanoma de origen desconocido se ha diagnosticado en un estudio citológico vaginal¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Morrow CP, DiSaia PJ. Malignant melanoma of the female genitalia: a clinical analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 1976;31:233-71.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.
- Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer.* 2000;89:1269-78.
- Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain 1975-98. *Br J Dermatol.* 2003;148:110-6.
- Harks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:459-63.
- Jahnke A, Makovitzky J, Briese V. Primary melanoma of the female genital system: a report of 10 cases and review of the literature. *Anticancer Res.* 2005;25:1567-74.
- McNeilage LJ, Morgan J, Constable J, Jobling TW. Metastatic malignant melanoma arising in a mature ovarian cystic teratoma: a case and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:1148-52.
- Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, Zalmanov S, Goldstein J. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83:57-61.
- Walfisch S, Lapid O, Yanai-Inbar I, Piura B. Sigmoid colon carcinoma metastatic to the myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86:65-8.
- Luxman D, Jossiphov J, Cohen JR, Wolf Y, David MP. Uterine metastasis from vulvar malignant melanoma. A case report. *J Reprod Med.* 1997;42:244-6.
- Di Tommaso L, Rahal D, Bresciani G, Roncalli M. Cutaneous melanoma to uterine adenomyoma: report of a case. *Int J Surg Pathol.* 2005;13:223-5.
- Landis SH, Hurrey T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1999. *Cancer J Clin.* 1999;49:8-31.
- Takeda M, Diamond SM, DeMarco M, Quinn DM. Cytologic diagnosis of malignant melanoma metastatic to the endometrium. *Acta Cytol.* 1978;22:503-6.

14. Kurman NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer*. 1982;50:2163-9.
15. Nagy P, Csaba I, Kadas I. Malignant melanoma metastatic to the endometrium. Cytologic findings in a direct endometrial sample. *Acta Cytol*. 1990;34:382-4.
16. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1975; 182:572-5.
17. Breslow A. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*. 1979;6:208-12.
18. Das Gupta TK, Brasfield R. Metastatic melanoma: A clinico-pathological study. *Cancer*. 1964;17:1323-39.
19. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
20. Lang PG. Current concepts in the management of patients with melanoma. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:401-26.
21. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott-Raven; 1997. p.163-7.
22. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol*. 2003;21:43-52.
23. Berker B, Sertcelik A, Kaygusuz G, Urlu C, Ortac F. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastasis to the endometrium in a patient with history of cutaneous malignant melanoma. *Gynecol Oncol*. 2004;93:252-6.
24. Barth A, Wanek WA, Morton DL. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg*. 1995;181:193-201.