

Carmen Avilés Salas
Elena María Losa Pajares
Antonio Amezcuá Recover
Ana María Rubio
Javier Portela
Gaspar González de Merlo

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España.

Correspondencia:

Dra. C. Avilés Salas.
Reyes Católicos, 70. 03600 Elda (Alicante). España.
Correo electrónico: ladiemens1@yahoo.es

Fecha de recepción: 20/2/2007.
Aceptado para su publicación: 12/9/2007.

RESUMEN

La incidencia de melanoma durante el embarazo es del 0,1 al 2,8/1.000 partos. En mujeres con antecedente de melanoma, la gestación no parece aumentar el riesgo de recurrencia ni tener efectos adversos sobre la supervivencia; sin embargo, las pacientes con enfermedad recurrente o que precisan tratamiento durante la gestación tienen una supervivencia acortada de aproximadamente 6 meses.

El melanoma es el tumor maligno que más frecuentemente metastatiza en la placenta y el feto. Presentamos el caso clínico de una gestante que, con antecedente de melanoma, presentó una recurrencia en el cerebro durante la gestación y falleció a los 21 días del parto sin presentar afectación placentaria ni fetal.

PALABRAS CLAVE

Melanoma. Gestación. Recurrencia. Consecuencias.

ABSTRACT

The incidence of malignant melanoma during pregnancy has been estimated to be 0.1 to 2.8 per

Recidiva de melanoma en gestación

677

*Melanoma recurrence
and pregnancy*

1,000 pregnancies. In women with a history of melanoma, pregnancy does not seem to increase the risk of recurrence or to negatively influence survival. However, survival is approximately 6 months shorter in women with recurrent disease and those requiring treatment during pregnancy. Malignant melanoma is the most common type of cancer to metastasize to the placenta and fetus. We report the case of a pregnant woman with a history of melanoma who showed cerebral recurrence and died 21 days post-partum, without placental or fetal metastases.

KEY WORDS

Melanoma. Pregnancy. Recurrence. Outcomes.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de melanoma durante el embarazo es del 0,1 al 2,8/1.000 partos¹⁻⁵. Se pensó que podía haber influencia hormonal en la incidencia o progresión del melanoma⁶, pero estudios recientes no han demostrado que los cambios hormonales durante el embarazo estimulen el crecimiento del tumor primario o de las posibles micrometástasis⁷. Por tanto, el pronóstico del melanoma sólo depende del

678 estadio al diagnóstico y no se ve afectado por el embarazo⁸. Algunos estudios han encontrado que el grosor del melanoma en la gestación es mayor⁹, posiblemente por el retraso del diagnóstico. En mujeres con antecedente de melanoma la gestación no parece aumentar el riesgo de recurrencia ni tener efectos adversos sobre la supervivencia^{10,11}. Sin embargo, las pacientes con enfermedad recurrente o que precisan tratamiento durante la gestación pueden tener una supervivencia acortada de aproximadamente 6 meses¹².

Aunque la posibilidad de metástasis placentaria y fetal es rara, el melanoma es el tumor maligno que más frecuentemente metastatiza a este nivel^{1,12,13}. En caso de afectación placentaria, el riesgo de afectación fetal es del 25%^{1,8,14-17}.

Presentamos el caso clínico de una paciente con antecedente de melanoma, recurrencia de éste durante la gestación y posterior fallecimiento, con recién nacido sano.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, primigesta, de 26 semanas, que ingresó en nuestro servicio por cefalea holocraneal opresiva de 1 mes de evolución, acompañada de vómitos en los últimos días, que no cedía con tratamiento analgésico. Como antecedentes personales destacaba la exéresis de un melanoma en el miembro inferior derecho 5 años antes (estadio 1), sin tratamientos complementarios, con revisiones posteriores a cargo del servicio de dermatología (la última el año anterior), sin hallazgos significativos.

En la exploración inicial la paciente se encontraba afebril y normotensa; no se encontraron alteraciones neurológicas y el estudio de fondo de ojo y la analítica realizada fueron normales. Ante la clínica de la paciente, con cefalea resistente a analgésicos habituales, y dados los antecedentes, se realizó una resonancia magnética (RM), en la que se observó una imagen ovalada en la región de la sustancia blanca supraventricular izquierda, de 1,2 cm, hiperintensa, sin edema ni efecto masa, sospechosa de metástasis. La angio-RM fue normal. Se realizó una punción lumbar en la que aparecieron células atípicas. En el control realizado 17 días después, además de la imagen descrita anteriormente, se visualizó una segunda simétrica a la anterior en el lado dere-

cho. El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo obtenido de una segunda punción mostró células atípicas con estudio inmunohistoquímico positivo para S100, HMB45 y CAM5.2, y se confirmó posteriormente que se trataba de una carcinomatosis meníngea de melanoma. El resto de las pruebas de imagen realizadas como estudio de extensión (radiografía de tórax y ecografía abdominal) fueron normales. La ecografía obstétrica mostraba una gestación evolutiva normal.

En la semana 31, tras la maduración pulmonar fetal con corticoides, se decidió finalizar la gestación mediante cesárea electiva para iniciar tratamiento con quimioterapia intratecal y radioterapia. El recién nacido fue un varón de 1.590 g de peso y una puntuación en la prueba de Apgar de 7-9, que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. El estudio anatopatológico de la placenta no mostró alteraciones compatibles con metástasis. La tomografía computarizada (TC) craneal, realizada 7 días postparto, mostró hidrocefalia en ventrículos laterales, con hemorragia intraventricular. Se administró un ciclo de quimioterapia intratecal (Temodal) junto con radioterapia concomitante, pese a lo cual la paciente presentó un rápido deterioro clínico y falleció a los 21 días posparto.

La evolución del recién nacido fue buena y se le dio el alta a los 40 días; en la actualidad, cuando han transcurrido 3 años, se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

La incidencia del melanoma maligno cutáneo ha aumentado en la última década alrededor de un 3% por año¹⁸. Alrededor de una de cada 70 personas desarrollará un melanoma durante su vida¹⁹, por ello no es raro el diagnóstico durante la gestación²⁰⁻²².

El melanoma primario es uno de los cánceres que más frecuentemente coexiste con la gestación²³⁻²⁵, junto con cáncer de mama, cáncer de cérvix, enfermedad de Hodgkin y leucemia²⁶.

La incidencia de melanoma durante la gestación se encuentra entre el 0,1 y el 2,8/1.000 partos¹⁻³⁸. Un 66% de los melanomas ocurre sobre nevus preeistentes y parece que la frecuencia es la misma en gestantes y no gestantes⁷.

Algunos casos y revisiones retrospectivos durante la década de los años cincuenta sugerían un peor pronóstico en pacientes con melanoma durante la gestación y hacían énfasis en el riesgo de metástasis placentarias y fetales¹⁸. Se pensó que el embarazo podía influir en la incidencia del melanoma, su evolución y su progresión, debido a los cambios hormonales e inmunológicos que se producen durante la gestación²⁰. También se relacionó con el resultado de algunos estudios que concluían que había un aumento de riesgo de melanoma en pacientes que tomaban anticonceptivos orales²⁷. Posteriormente, en los años setenta y ochenta, se realizaron estudios de casos y controles y de cohortes en los que no se encontró relación entre la toma de anticonceptivos orales, el tiempo de toma de éstos y un aumento del riesgo de melanoma, como tampoco se encontró relación entre la terapia hormonal sustitutiva y el aumento de riesgo de melanoma^{5,27,28}.

Estudios de casos y controles realizados durante los años setenta, ochenta y noventa no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre mujeres diagnosticadas de melanoma durante la gestación y mujeres diagnosticadas de melanoma fuera de la gestación¹. En algunos de estos estudios, las pacientes gestantes presentaban tumores con mayor grosor que las no gestantes en el momento del diagnóstico; a pesar de esto, no hubo diferencias en la supervivencia global entre unas y otras pacientes¹. En otro estudio realizado⁷ en pacientes con melanomas en estadios I y II, se observó que no había diferencias en la localización, el tipo histológico, la ulceración o la invasión vascular en pacientes gestantes y no gestantes y que el período libre de enfermedad y la supervivencia global tampoco diferían entre los dos grupos de pacientes. El embarazo no parece afectar a la supervivencia cuando se controlan simultáneamente en los estudios el grosor de Breslow, la localización del tumor, el grado de Clark y la edad³¹. El factor que influye de manera más importante en el pronóstico de melanoma es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico^{1,18,30,32}. Algunos estudios han mostrado que el grosor de la lesión es mayor en gestantes, lo que presumiblemente se debe a un retraso en el diagnóstico; el diagnóstico precoz, por tanto, es importante y no debe diferirse la biopsia de las lesiones sospechosas hasta después del parto^{1,7,8,9,24,33}.

No hay evidencia científica que apoye que haya un aumento del riesgo de desarrollar melanoma en mujeres gestantes^{1,8,20}. El embarazo no parece influir en la supervivencia de estas pacientes; la mayoría de estudios no han encontrado diferencias en la supervivencia global entre embarazadas y no embarazadas con melanoma^{1,20,30}. Tampoco parece que se incremente la prematuridad o el número de complicaciones maternas o fetales en mujeres a las que se les diagnostica el melanoma durante o inmediatamente después de la gestación¹⁸.

Los principales estudios no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad o recurrencia entre pacientes diagnosticadas de melanoma que posteriormente quedan embarazadas (incluso parece tener un ligero efecto protector³⁰), mujeres que ya han cumplido su deseo genésico^{1,7,8,10,11,15,18,19,25,30,34} ni en las diagnosticadas de melanoma durante el embarazo^{8,9,19,20,24,27,30,34,35}.

No hay datos de estudios que justifiquen finalizar la gestación en mujeres con diagnóstico de melanoma como intervención para mejorar la supervivencia³⁰.

En nuestro caso, el hecho de finalizar la gestación para iniciar el tratamiento con quimioterapia intratecal y radioterapia no mejoró la supervivencia de la paciente, que fue de 21 días tras el parto.

Se ha observado que las recurrencias suceden fundamentalmente en los 3-4 primeros años (> 80%); por ello se recomienda evitar la gestación durante ese período en pacientes con grosor ≥ 2 cm^{8,9}; sin embargo, la recurrencia en nuestro caso se produjo 5 años después del melanoma primario.

Si bien la recomendación de cuánto debe esperarse para la gestación se debe basar en cada caso particular, dependiendo fundamentalmente del riesgo de recurrencia, la edad de la paciente y el deseo genésico^{8,9,10}, cada paciente debe tomar en último término su decisión, tras informarla.

Las gestantes con estadio II que tienen enfermedad recurrente o precisan tratamiento durante el embarazo pueden tener una supervivencia acortada respecto a nulíparas o paridas sin enfermedad recurrente durante el embarazo; la supervivencia en estos casos sería de 6 meses²⁴.

El origen en tronco, cabeza o cuello aumenta el riesgo de metástasis comparado el origen en las extremidades³⁶. El riesgo de desarrollar metástasis a

680 distancia está asociado a 3 factores: el grosor de la invasión en el sitio primario de la lesión, ulceración y afectación linfática regional³⁶. En nuestro caso, presentaba un grosor de nivel III de Clark y ausencia de ulceración y afectación linfática, y la localización era en el miembro inferior derecho; a pesar de tener un único factor de riesgo, presentó una metástasis en el cerebro diagnosticada durante la gestación.

A pesar de que la aparición de metástasis en el feto y la placenta de tumores malignos de la madre es rara, el melanoma maligno es el tumor que más frecuentemente presenta metástasis a estas zonas^{12,13}. Aproximadamente, el 30% de los casos de metástasis placentarias de tumores malignos maternos descritos en la literatura científica se debieron a melanomas malignos. Aproximadamente el 58% de los casos en los que se ha producido afectación fetal ésta fue a causa de melanomas¹². Todos los casos de metástasis placentarias de melanoma se han producido en el contexto de presencia de metástasis en otros niveles (estadio IV), por ello la presencia de metástasis placentarias es indicativa de un estadio IV¹². En todos los casos de afectación fetal se ha demostrado, en el estudio anatopatológico, enfermedad metastásica placentaria con invasión vascular. Esto no significa que la presencia de invasión vascular implique necesariamente afectación fetal, ya que se han dado casos en los que se ha demostrado invasión vascular sin afectación del feto^{12,13,17}. El riesgo de afectación fetal en los casos en los que hay metástasis placentarias es del 25%^{1,8,14-17}. El riesgo de metástasis en el feto parece ser mayor en fetos varones¹³. En nuestro caso no se encontraron metástasis en la placenta ni tampoco fetal, a pesar de que el feto fue varón.

Ante una enfermedad metastásica de melanoma durante la gestación, no parece existir suficiente evidencia para recomendar la finalización del embarazo por motivos maternos^{20,37,38}, ya que no se ha demostrado que interrumpir el embarazo mejore el pronóstico materno^{9,20}. De hecho, en nuestro caso, finalizar la gestación para poder administrar a la paciente tratamiento quimioterápico intratecal y radioterapia no mejoró su pronóstico, ya que la paciente falleció a los 21 días del parto, a pesar del tratamiento. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la finalización de la gestación se dejó para permitir una mayor madurez fetal y un mejor pronóstico perinatal.

Todas las pacientes con metástasis placentarias, con excepción de una, murieron en menos de 7 meses¹².

El parto se produce como media a las 34 semanas y las complicaciones que con mayor frecuencia se observan en estos fetos son las que se derivan de la prematuridad¹³.

Los recién nacidos que presentan clínica de afectación metastásica tienen muy mal pronóstico; en la mayoría de los casos fallecen en los 3 primeros meses tras el diagnóstico¹³. La ausencia de enfermedad durante el primer año en los recién nacidos se asocia a ausencia de riesgo de afectación metastásica de éstos, aunque teóricamente es posible la aparición de metástasis tardías¹³. En nuestro caso, no hubo afección del recién nacido y 3 años después sigue libre de enfermedad.

Como podemos observar en nuestro caso, la recurrencia del melanoma durante la gestación tiene muy mal pronóstico materno. No está indicada la interrupción del embarazo por motivo materno, ya que ésta no mejora la supervivencia materna, que no suele superar los 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*. 2003;21:2179-86.
2. Smith M. Melanoma during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1969;34:825-9.
3. Wong D, Strassner H. *Clinic Obstet Ginecol*. 1990;4:759-67.
4. Villani S. Nongenital malignancies. En: Cohen W, Cherry and Merkatz's complications of pregnancy. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999. p. 624-7.
5. O'Reilly P. Other cancers in pregnancy. En: Trimble E, editor. *Cancer obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999. p. 249-59.
6. Osterlind A. Hormonal and reproductive factors in melanoma risk. *Clin Dermatol*. 1992;10:75-8.

7. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA, Kuiper H, Nap RE, Hoekstra HJ. Pregnancy and early stage melanoma. *Cancer.* 2003;97:2248-53.
8. Boerden EC. Melanoma and pregnancy. *Semin Oncol.* 2000;27:654-6.
9. Schwartz JL, Mozurkewich E, Johnson TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant or do not want to get pregnant. *Cancer.* 2003;97:2130-3.
10. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Casanelli W. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma: The World Health Organisation Melanoma Programme. *Lancet.* 1991;337:653-5.
11. Jatoi I, Gore ME. Sex, pregnancy, hormones and melanoma. *BMJ.* 1993;307:2-3.
12. Altman JF, Lowe L, Redman B, Esper P, Schwartz JL, Johnson TM. Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1150-4.
13. Alexander A, Harris RM, Grossman D. Vulvar melanoma: Diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:293-8.
14. Resnick R. Cancer during pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;341:120-1.
15. Marsh RD, Chu NM. Placental metastasis from primary ocular melanoma: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1654-5.
16. Eltorky M, Khare VK, Osborne P, Shanklin DR. Placental metastasis from maternal carcinoma. A report of three cases. *J Reprod Med.* 1995;40:399-403.
17. Anderson JF, Kent S, Machin GA. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: A case report with literature review. *Pediatr Pathol.* 1989;9:35-42.
18. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer.* 2005;103:1217-26.
19. Goldstein BG, Goldstein AO. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Am Fam Physician.* 2001;63:1359-68;1374.
20. Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy: ten questions. *West J Med.* 1996;164:156-61.
21. Disponible en: http://www.cancer.org/docrott//stt_O.asp
22. Kjems E, Krag C. Melanoma and pregnancy. A review. *Acta Oncol.* 1993;32:371-8.
23. Uhoda I, Pierard-Franchimont C, Arrese JE, Quatresooz P, Corneil F, Deleixhe-Mauhin F, et al. How to investigate... A darkened skin lesion during pregnancy. A difficult task for the clinician. *Rev Med Liege.* 2003;58:766-9.
24. Squatrito R, Harlow SP. Embarazo complicado con melanoma. *Clin Obstet Ginecol.* 1998;2:391-401.
25. Duarte A, Santos P, Ramalho G, Cunha E. Melanoma and pregnancy. *Acta Med Port.* 1994;7:235-6.
26. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002;7:279-87.
27. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:167-71.
28. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol.* 1998;27:751-7.
29. Mackie RM. Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol.* 1999;11:129-31.
30. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:4369-75.
31. Shaw GH, Levy PC, Lobuglio AF. Endocrin influences on survival from malignant melanoma. *Cancer.* 1978;42:669-77.
32. Slingluff CL Jr, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg.* 1992;28:95-9.
33. Wrone DA, Duncan LM, Sober AJ. Melanoma and pregnancy: eight questions with discussion. *J Gend Specif Med.* 1999;2:52-4.
34. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. Pregnancy and the prognosis of malignant melanoma. *Semin Oncol.* 1996;23:734-6.
35. Wrone DA, Duncan LM, Sober AJ. Melanoma and pregnancy: eight questions with discussion. *J Gend Specif Med.* 1999;2:52-4.
36. Nicklas A, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27:623-32.
37. Nowecki ZI, Rutkowski P, Lindner B, Ruka W. Cutaneous melanoma during pregnancy at the Cancer Center-Institute in Warsaw. *Ginekol Pol.* 2003;74:525-32.
38. Johnston SRD, Broadley K, Henson G, Ficher C, Henk M, Core ME, et al. A difficult case. Management of metastatic melanoma during pregnancy. *BMJ.* 1998;316:845-51.