

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Metástasis ováricas y mamarias bilaterales de melanoma con localización primaria desconocida

M.^a Nieves Cabezas Palacios^{a,*}, Francisco Márquez Maraver^a, José Ramón Armas Padrón^b e Irene Barrena Gaitán^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 27 de diciembre de 2011; aceptado el 28 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Metástasis;
Mama;
Ovario

KEYWORDS

Malignant melanoma;
Metastasis;
Breast;
Ovary

Resumen Las metástasis mamarias bilaterales de melanoma son infrecuentes y generalmente en el momento del diagnóstico este tumor posee otros sitios de diseminación. El pronóstico clínico es malo, con una supervivencia habitualmente menor a un año a pesar de efectuar un tratamiento agresivo.

La afectación ovárica por un melanoma metastásico tampoco es habitual y puede confundirse con un tumor primario, representando un reto diagnóstico tanto clínico como anatopatológico.

Presentamos un caso atípico de melanoma de localización primaria desconocida que comenzó clínicamente con metástasis mamarias y ováricas bilaterales.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bilateral breast and ovarian metastases from melanoma of unknown primary site

Abstract Bilateral breast metastases from melanoma are rare and, at the time of diagnosis, usually show other sites of dissemination. The clinical prognosis is poor, with an average survival of less than 1 year despite aggressive treatment. Malignant melanoma involving the ovary is also uncommon and may be confused with a primary tumor, presenting a clinical and pathological diagnostic challenge. We report an unusual case of melanoma of unknown primary site that presented clinically as bilateral breast and ovarian metastases.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las metástasis mamarias de cualquier tumor maligno son infrecuentes^{1–4}, constituyendo el 1,3–2,7% de todos los tumores malignos diagnosticados en la mama^{2–4}. Entre los tumores primarios que metastatizan en la mama, el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(M.N. Cabezas Palacios\).](mailto:cabezasmnieves@gmail.com)

melanoma cutáneo es uno de los orígenes más frecuentes^{1–4} y con el incremento de la incidencia del mismo esta observación está aumentando³. Generalmente, en el momento del diagnóstico de la metástasis mamaria el melanoma posee otros sitios de diseminación^{1–4}, siendo la supervivencia media inferior a un año^{1,2,4}. El correcto diagnóstico de estas metástasis puede prevenir una cirugía demasiado radical, que no mejoraría el pronóstico^{1,3,4}.

El ovario es un sitio más frecuente que la mama de diseminación de neoplasias⁵ y aproximadamente el 6-7% de los casos con sospecha de neoplasia de ovario corresponden a mestástasis⁵. Un melanoma metastásico de ovario puede simular un cáncer ovárico primario⁵ y plantear un reto diagnóstico^{5,6}, y en la mayoría de los casos se asocia a enfermedad diseminada y mal pronóstico^{5–7}.

Caso clínico

Paciente de 48 años, sin antecedentes familiares ni ginecoobstétricos de interés. Presentaba cifoescoliosis dorsal y una hiperplasia nodular tiroidea en seguimiento desde hacía 7 años. La paciente acude a consulta de ginecología para revisión rutinaria de un dispositivo intrauterino de cobre insertado hacía varios años, refiriendo dolor en la fosa ilíaca izquierda y una tumoración palpable en cuadrante superointerno de la mama izquierda de un mes de evolución. Se realiza una ecografía transvaginal, apreciándose el dispositivo intrauterino normoinserto y una masa quística en zona anexial izquierda de 97 × 98 mm con crecimiento sólido en su interior de 50 × 31 mm (fig. 1) y ligera cantidad de líquido libre en el Douglas.

La paciente es remitida a nuestra Unidad de Ginecología Oncológica para su valoración por sospecha de cáncer de ovario, programándose una laparotomía exploradora y contactándose con la Unidad de Mama para estudio simultáneo de la tumoración mamaria. En la mamografía se apreció en la mama derecha un nódulo mal definido de 10 mm en la unión de los cuadrantes externos, y en la otra mama otro en cuadrante superointerno de 32 mm (fig. 2). Se realizó una ecografía con biopsia con aguja gruesa de ambos nódulos, informando el estudio anatomoabiológico como metástasis



Figura 1 Ecografía en la que se aprecia una masa quística en zona anexial izquierda con crecimiento sólido en su interior.

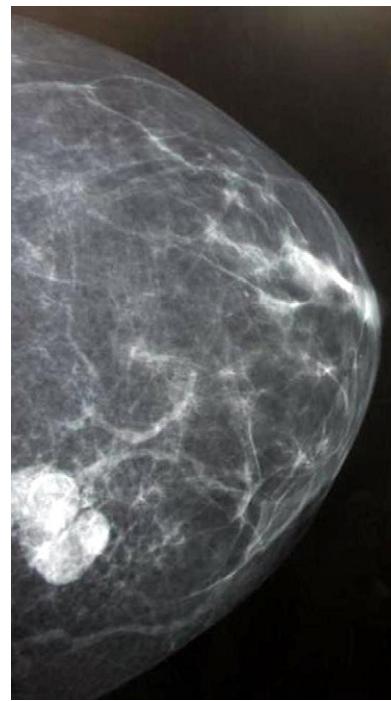


Figura 2 Mamografía cráneo-caudal de mama izquierda.

de melanoma. La tinción con hematoxilina-eosina mostró infiltración del parénquima mamario por células epiteloides con pleomorfismo e hipercromatismo nuclear y mitosis (fig. 3). Por técnicas de inmunohistoquímica, estas células eran positivas para CD30, proteína S-100, sinaptofisina y HMB-45 (fig. 4), siendo negativas para citoqueratina, fosfataza alcalina placentaria, CD20 y CD45. También se efectuó una punción-aspiración con aguja fina de un ganglio axilar izquierdo, obteniéndose hallazgos citológicos indicativos de metástasis de carcinoma. En la laparotomía se halló un tumor libre polilobulado en el ovario derecho de 8 × 5 × 4 cm y otro en el izquierdo de 13 × 11 × 6 cm que crecía en el retroperitoneo y se adhería firmemente a la cara posterior del útero

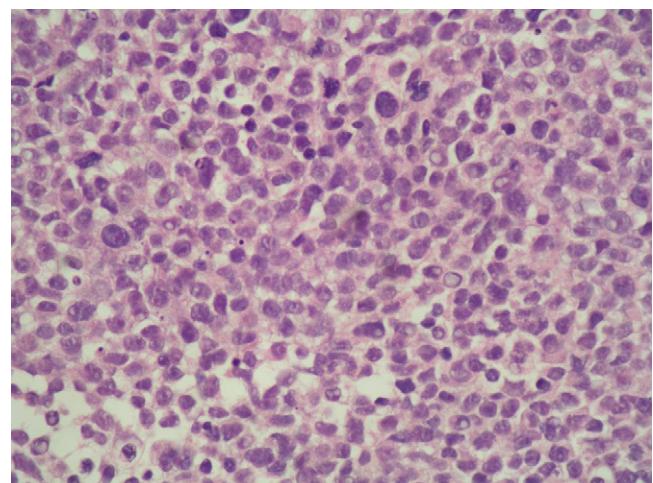


Figura 3 Infiltración del parénquima mamario por células epiteloides con pleomorfismo e hipercromatismo nuclear y mitosis. (Hematoxilina-eosina, ×200).

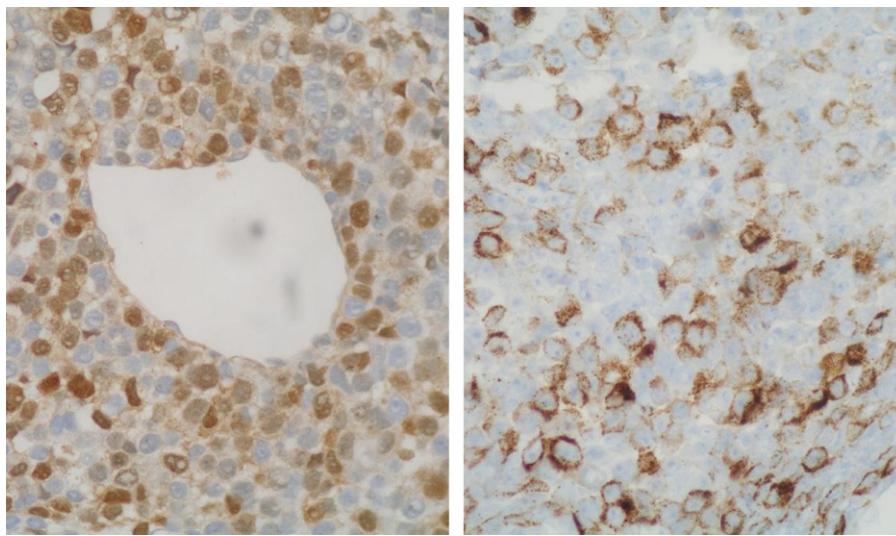


Figura 4 Izquierda: inmunotinción positiva nuclear y citoplasmática para la proteína S-100 en las células infiltrantes mamarias. (proteína S-100, $\times 400$). Derecha: inmunotinción positiva en el citoplasmática para HMB-45 en las células infiltrantes mamarias. (HMB-45, $\times 400$).

y al sigma, desplazando el uréter. Los vasos ilíacos comunes derechos presentaban algunas adenopatías y en el retroperitoneo existía fibrosis. Tras la realización de lavado peritoneal, adhesiolisis y doble anexectomía, la cirugía se completó efectuando histerectomía total, linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica, omentectomía y apendicectomía, ya que la biopsia intraoperatoria de ambos ovarios informó de carcinoma poco diferenciado, aunque pendiente de filiación definitiva.

El posterior estudio anatomico patológico mostró la existencia de metástasis de melanoma en ambos ovarios, con inmunohistoquímica idéntica a la mama (fig. 5). No se hallaron elementos neoplásicos en el lavado peritoneal, útero, cérvix,

apéndice, epiplón ni en ninguno de los ganglios extirpados a nivel pélvico ni paraaórtico. La evolución postoperatoria fue satisfactoria.

La paciente es remitida al Servicio de Oncología Médica, donde se efectúa una exploración cutánea con inspección anal, interdigital y del cuero cabelludo que no muestra lesiones melánicas sospechosas. Se solicita un estudio completo de extensión. La tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada, realizada un mes después de la intervención, puso de manifiesto la afectación mamaria izquierda, linfática cervical bilateral, axilar izquierda, hilomedastínica y abdominal, ósea, de partes blandas, rectal y vaginal. Se decidió no intervenir las mamas inicialmente y

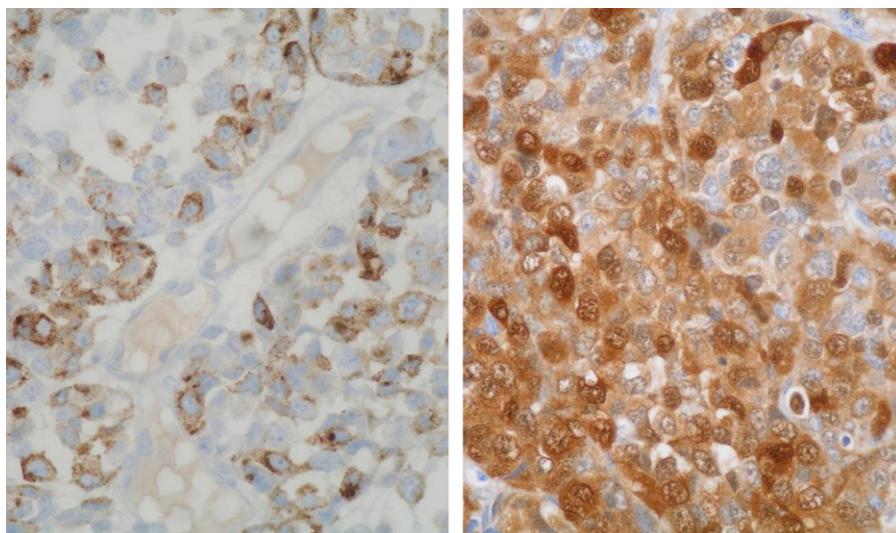


Figura 5 Izquierda: inmunotinción positiva citoplasmática para HMB-45 en las células infiltrantes ováricas. (HMB-45, $\times 400$). Derecha: inmunotinción positiva citoplasmática y nuclear para la proteína S-100 en las células infiltrantes ováricas. (Proteína S-100, $\times 400$).

continuar únicamente con tratamiento citostático, recibiendo 3 ciclos de quimioterapia paliativa con fotemustina (Mustoforan®, Italfármaco) en monoterapia a dosis de 100 mg/m² en perfusión por vía intravenosa. Por progresión tumoral, se decide iniciar tratamiento de segunda línea con ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) a razón de 3 mg/kg cada 3 semanas, un total de 4 ciclos, pero la paciente ingresa por empeoramiento de su estado general, objetivándose en una radiografía de tórax un derrame pleural bilateral. La paciente fallece a los 12 días de ingresar, 10 meses después de haber sido intervenida.

Discusión

La edad media de las pacientes con melanoma metastásico mamario recogida en varias series es de 38-40 años¹. Las metástasis mamarias de melanoma normalmente se presentan en forma de nódulo solitario de rápido crecimiento en el cuadrante superoexterno¹ y pueden simular tumores primarios². La afectación mamaria bilateral, como en la paciente que reportamos, es infrecuente^{1,2}.

La mayoría de los tumores metastásicos de mama pueden diagnosticarse mediante punción-aspiración con aguja fina o biopsia con aguja gruesa, siendo en algunos casos necesario el estudio inmunohistoquímico. El tratamiento del melanoma metastásico de mama es la extirpación de las metástasis con márgenes libres, seguido de quimioterapia paliativa¹. Las metástasis mamarias bilaterales de melanoma siempre se asocian a enfermedad diseminada¹; nuestra paciente presentaba afectación multiorgánica al mes de la operación. El pronóstico es malo¹, siendo la supervivencia inferior a un año^{1,2}; en nuestro caso, 10 meses.

El melanoma de ovario rara vez se diagnostica durante la vida^{5,6}, aunque aproximadamente el 20% de las pacientes que fallecen de melanoma tienen afectación ovárica en el examen post mortem⁵. Las mujeres en edad reproductiva, como nuestra paciente, son más propensas a presentar metástasis ováricas y mamarias^{1,3,5,6}. Esto puede atribuirse al mayor flujo sanguíneo⁵. Sbitti⁵ afirma que las metástasis ováricas de melanoma son, en su mayoría, unilaterales, pero según McCluggage⁸ y Guarch⁹ la bilateralidad es una fuerte evidencia en apoyo de un melanoma metastásico. Algunos autores establecen el diagnóstico de melanoma ovárico primario en aquellos casos limitados a este órgano, sin antecedente de melanoma en otra localización, o cuando aparece en el contexto de un teratoma⁵.

Los niveles de los marcadores tumorales no son discriminatorios y ni la ecografía ni la tomografía axial computarizada son válidas para caracterizar la lesión⁵. Las imágenes de resonancia magnética de la lesión pueden levantar sospechas de su naturaleza a causa de una señal hiperintensa en T1⁵, presentándose en alrededor de un tercio de los casos⁵.

El diagnóstico patológico es también difícil, ya que la morfología de la lesión es a menudo inespecífica^{5,6}. La característica macroscópica del melanoma metastásico en el ovario que ayuda al diagnóstico es la presencia de lesiones nodulares pigmentadas de color negro, pero solo cuando el melanoma produce gran cantidad de pigmento; si esto no ocurre, entonces se puede confundir con un tumor maligno

primario de ovario⁶. Desde el punto de vista microscópico, el diagnóstico de melanoma es claro cuando se demuestran células epiteloides o fusiformes cargadas de pigmento, pero cuando es un melanoma amelánico, se debe considerar el diagnóstico diferencial con tumores de células germinales, tumores de los cordones sexuales-estroma e incluso el carcinoma de células pequeñas tipo hipercalcémico⁶. El diagnóstico definitivo se basa en el patrón de expresión de marcadores melanocíticos mediante técnicas inmunohistoquímicas⁵, siendo el más sensible el S-100, que se expresa en el 95% de los casos^{5,6}.

El tratamiento del melanoma de ovario es fundamentalmente quirúrgico⁷. La salpingooforectomía unilateral ha sido propuesta como un tratamiento adecuado, si no hay pruebas de la implicación del ovario contralateral o de propagación extraovárica^{5,10}. En las enfermedades diseminadas se emplea la quimioterapia, con un índice de respuesta de hasta un 25%⁵.

En el caso presentado hemos supuesto que los tumores ováricos y mamarios son metástasis de melanoma primario de origen desconocido, dada la rareza de dicho tumor primario en estas localizaciones. Esta suposición se refuerza por la ausencia de antecedentes de teratoma ovárico en nuestra paciente y por la bilateralidad de la afectación, tanto mamaria como ovárica

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Majeski J. Bilateral breast masses as initial presentation of widely metastatic melanoma. *J Surg Oncol.* 1999;72:175–7.
2. Di Francescantonio AR, Fernández K, Camejo O, Sardi JR. Metástasis mamaria bilateral de segunda lesión primaria de melanoma maligno. *Derm Venz.* 2011;39:74–6.
3. Ravdel L, Robinson WA, Lewis K, González R. Metastatic melanoma in the breast: a report of 27 cases. *J Surg Oncol.* 2006;94:101–4.
4. Dauplat MM, Penault-Llorca. Pièges diagnostiques en pathologie mammaire Cas n° 8. Méタstases mammaires d'un mélanome malin. *Ann Pathol.* 2009;29:228–32.
5. Sbitti Y, Fadoukhair Z, Kadiri H, Oukabli M, Essaidi I, Kharmoum S, et al. Diagnostic challenge for ovarian malignant melanoma in premenopausal women: primary or metastatic? *World J Surg Oncol.* 2011;9:65.
6. Gupta D, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:771–80.
7. Lee SH, Lee KB, Shin JW, Chung DH, Park CY. Ovarian malignant melanoma without evidence of teratoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:898–901.
8. McCluggage WG, Bissonnette JP, Young RH. Primary malignant melanoma of the ovary: a report of 9 definitive or probable cases with emphasis on their morphologic diversity and mimicry of other primary and secondary ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25:321–9.
9. Guarch R, García Bragado F, Lainez N, Lara A, Pesce C. Metástasis ovárica de melanoma maligno de tumor primario de origen desconocido. *Oncología.* 2004;27:131–4.
10. Piura B, Kedar I, Ariad S, Meirovitz M, Yanai-Inbar I. Malignant melanoma metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol.* 1998;68:201–5.