



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1997; 43 (1) : 73-78

### Melanoma maligno y gestación

ANGEL HARO, JOSÉ PACHECO, JHONNY MARQUINA, CRISTEL TORRES

#### Resumen

Se presenta un caso de embarazo gemelar complicado por melanoma maligno. Se describe la conducta asumida y el desenlace del mismo. Se revisa la literatura a respecto.

Palabras clave: Embarazo, melanoma maligno

#### Summary

Management of one case of twin pregnancy complicated by malignant melanoma is presented. Pertinent literature is reviewed.

Key Words: Pregnancy, melanoma

#### 1. Historia clínica

Paciente de raza blanca, nacida en Lima el 11 de marzo de 1962, profesora y casada, quien estuvo hospitalizada en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) en 3 oportunidades.

Primera hospitalización (Departamento de Cirugía)

Fecha de ingreso: 20-02-95

Fecha de alta: 16-03-95

Tiempo de enfermedad: 01 año

Síntomas y signos principales: Lesión pigmentada en región epigástrica, con prurito y sangrado. La lesión fue punzada y cauterizada por un médico 9 días antes del ingreso.

Antecedentes patológicos: Asma bronquial desde la infancia. Migraña desde los 14 años.

Examen físico general: Despierta, buen estado general, de nutrición e hidratación; sentada, colaboradora. Piel blanca con múltiples nevi y pecas de hasta 7 mm, hiperpigmentadas, bordes regulares, distribuidos en zonas expuestas al sol. Presenta una lesión de 3,5 cm en epigastrio, negruzca, ulcerada y elevada, escaso sangrado. Adenomegalias axilares de 0,8 cm, móvil, blanda, indolora en el lado derecho y de 0,5 cm en el lado izquierdo. Resto del examen no contributivo.

Tratamiento: Exéresis de melanoma epigástrico + injerto dermoepidérmico + vaciamiento ganglionar axilar bilateral.

Diagnóstico anatomopatológico:

- Melanoma maligno.
- Nivel Clark V.



- Bordes quirúrgicos libres de neoplasia.
- Axila derecha: Ganglios linfáticos con metástasis de melanoma maligno, I (4/7), II (0/4), III(0/6).
- Axila izquierda: Ganglios linfáticos libres de neoplasia.

Acude a interconsulta en el servicio de Oncología médica, recibiendo quimioterapia en 3 oportunidades.

El día 08-09-95 acude a consulta refiriendo una amenorrea de 10 días. Pregnosticón (+). El día 12 se realiza ecografía, demostrando una gestación de 6 semanas.

### **Junta médica (18-08-95)**

Conclusiones:

- La quimioterapia no afectó el producto de la concepción, por haberse producido después del efecto de su aplicación.
- No se recomienda aborto terapéutico, dada las condiciones de no estar en peligro la vida de la madre.
- Seguirá monitorizada y controlada estrictamente por los Servicios de Obstetricia y Oncología Médica.
- Se hará consulta al Servicio de Genética.
- No se aplicara quimioterapia hasta después de las 12 semanas de gestación, en coordinación con el Servicio de Obstetricia.

Posteriormente, la paciente es controlada en 6 oportunidades en consultorio externo de Obstetricia, entre el 04 de octubre y el 13 de diciembre de 1995, con diagnóstico de embarazo gemelar de evolución favorable.

Segunda hospitalización (Departamento de Medicina)

Fecha de ingreso: 03-01-96

Fecha de alta: 08-01-96

Tiempo de enfermedad: 24 horas

Síntoma principal: Dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio derecho.

Examen:

- Funciones vitales estables.
- Tórax y aparato cardiovascular dentro de límites normales.
- Abdomen: Hepatomegalia difícil de precisar.
- Utero a 3 cm por encima de la cicatriz umbilical.

Exámenes auxiliares: Ecografía (3 y 5 -01-96) muestra proceso metastásico en hígado, con áreas de degeneración quística.

### **Junta Médica (08-01-96)**

Conclusiones:

- No procede la interrupción de la gestación al momento.
- Debe continuar la gestación por lo menos hasta las 28 semanas, salvo que la vida materna peligre.



- Cabe la posibilidad de dar curso de quimioterapia a los 7 días posparto.

Tercera hospitalización (Departamento de Obstetricia)

Fecha de Ingreso: 11-01-96

Antecedentes obstétricos: Menarquía a los 13 años. Régimen catamenial 3/30. FUR: 30/07/95. FPP: 5/96. Edad gestacional 23 semanas. G2P1001. G1: 1992, varón 2720 g parto eutócico, particular.

Enfermedad actual: Tiempo de enfermedad 1 semana. Síntoma principal dolor abdominal.

Paciente que llega procedente de Emergencia presentar dolor abdominal difuso, que se acentúa con los movimientos bruscos y calma en reposo. Malestar general, hiporexia, astenia.

Examen físico:

- Abdomen grávido. AU 30 cm F1: LCD, 140 por minuto. F2: LCI, 135 por minuto. No evidencia contracciones uterinas.

- Tacto vaginal: Cuello abierto, posterior. Pelvis ginecoide.

Ecografía (11-01-96): Embarazo gemelar de 23,5 semanas. Metástasis hepática. Ascitis materna.

Diagnósticos de ingreso:

- Gestación de 23 semanas por FUR.
- Embarazo gemelar.
- Embarazo de riesgo alto: Embarazo gemelar y antecedente de melanoma maligno.
- Metástasis hepática.
- Amenaza de parto inmaduro.

### Junta Médica (12-01-96)

Se revisa la historia clínica y se examina a la paciente. Paciente en mal estado general, 24 semanas de gestación, con evolución tórpida del embarazo portadora de melanoma maligno con metástasis, hígado. Con pronóstico de vida malo desde el punto de vista oncológico y, en vista de la inmadurez de los productos en el momento actual, se sugiere continuar la gestación hasta asegurar la madurez fetal, ya que de terminar la gestación en este momento no se le ofrece ninguna oportunidad de mejorar el pronóstico de vida materna. También se solicitar el apoyo a la UCI y a Medicina Interna.

El día 12 de enero de 1996 es transferida a Unidad de Cuidados Intensivos Generales. La paciente cursa tórpidamente con insuficiencia renal, aguda, insuficiencia respiratoria y hemorragia 4 digestiva alta.

Tabla 1. Signos clínicos del melanoma maligno				
Tipo	Localización promedio al diagnóstico	Edad conocida (años)	Existencia	Características
Melanoma de extensión superficial (*)	Cualquiera	40-50	1-7	Matices de café y negro mezclado con rojo azulado. Borde de lesión abultado
Melanoma lentigo maligno	Por lo general, regiones expuestas al sol	70	5-20 ó más	En porciones planas, matices de café y negro o gris blanquecino.
Melanoma acral lentiginoso	Palmas, plantas de pies, lecho ungueal y mucosas	65	1-10	En porciones planas, oscuro. En lesiones abultadas (placas) predomina el color negro pardo o negro azulado.
Melanoma nodular	Cualquiera	40-50	Meses o más de 5 años	Azul rojizo o negro azulado

(\*) Tipo de melanoma maligno presentado por la paciente.



Interconsulta a Obstetricia.(16-01-96)

Conclusiones:

Una interrupción de la gestación en este momento no mejoraría la situación.

Existe la posibilidad de mantener viva a la paciente y dentro de 4 semanas podrían los productos tener posibilidad de supervivencia (28 semanas).

Evaluación por Obstetricia 17-01-96 (10:45 h)

Gestante con 24 semanas, embarazo doble, latidos fetales presentes en ambos focos, en insuficiencia respiratoria aguda y shock manejado por UCI. Fetos no viables (inmaduros). Evaluado con el neonatólogo se reitera en su opinión de la junta médica del día 12-01-96. Si se decide por la terminación del embarazo, el Servicio estará notificado y preparado para recepción, con pronóstico muy reservado. Se espera compensar a la paciente para ponerla en condiciones para soportar la cirugía; en ese momento se 18-01-96 (00:25 h): Se constata fallecimiento.

Certificado de Defunción:

Causas de Defunción:

1. Enfermedad o estado patológico que produjo la muerte directamente:

a. Shock séptico-insuficiencia respiratoria aguda.

b. Neumonía aguda.

2. Otros estados patológicos importantes:

a. Melanoma maligno metastásico.

b. Embarazo gemelar.

c. Insuficiencia renal aguda.

## II. Revisión de la literatura

Definición:

El melanoma maligno es el cáncer de los melanocitos derivados de la cresta neural. Comprende de aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas.

Factores predisponentes:

Factores genéticos:

- Edad: frecuente entre los 40 y 60 años, pero se puede presentar en cualquier grupo etáreo.

- Raza: blanca. El 2% de los adultos de raza blanca tiene nevus displásicos y 1/5 de los melanomas cutáneos tiene este origen.

Factores ambientales:

Irradiación ultravioleta solar. Prueba de esto es la mayor incidencia en zonas soleadas cercanas al Ecuador.

Factores inmunológicos:

Detección de anticuerpos y antígenos específicos relacionados a infecciones víricas.

Signos clínicos: Se les resume en la Tabla 1.

Metástasis:



Pueden ser por:

Extensión directa y continua.

Extensión discontinua, en sistema melanocítico epidérmico.

Extensión linfática por vía superficial o profunda, llegando a ganglios.

Extensión hemática, la que a su vez puede ser dividida en metástasis regional (satelitosis), metástasis ganglionar y metástasis visceral (hígado, pulmón, hueso y cerebro).

Clasificación histopatológica, conducta y pronóstico:

Se resume en la Tabla 2.

### Melanoma y gestación

El efecto nocivo del embarazo sobre la evolución y pronóstico del melanoma maligno es motivo de constante discusión. Sin embargo es conocido que los cambios hormonales producidos durante el embarazo tienen un efecto profundo en la actividad melanoblástica<sup>19</sup>.

Se ha determinado que el nivel de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) se incrementa en la hipófisis a partir del segundo mes de gestación. Además, el embarazo se asocia a un incremento de la ACTH, lo que aumenta la actividad de la MSH intrínseca<sup>4</sup>. Los niveles elevados de estrógenos y progesterona estimulan la melanogénesis, la cual causa hiperpigmentación, incluyendo el melasma. El nivel alto de hormonas circulantes puede causar cambios vasculares y alteraciones en los ciclos de crecimiento del pelo<sup>9</sup>.

Algunos indicios de la participación de los estrógenos en la iniciación y progresión del melanoma incluyen los siguientes:

a. Los melanomas que se presentan durante el embarazo son más densos que los que se presentan fuera de él<sup>22,2,17</sup>. En un estudio realizado en el Hospital General de Massachusetts, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grosor de los melanomas asociados a la gestación (2,28 mm) y los encontrados fuera de ésta (1,22 mm)  $p < 0,007$ . No fueron encontradas diferencias entre el tipo histológico ni la localización del tumor primario. El grosor del tumor primario es una variable que se asocia significativamente al pronóstico de la enfermedad<sup>22</sup>.

b. Las mujeres gestantes con melanomas en estadio II (metástasis a ganglios regionales) tienen peor pronóstico que las no gestantes en un estadio similar<sup>7</sup>.

c. El melanoma es raro en la pubertad<sup>7</sup>.

Niveles de Clark	Hallazgos histopatológicos	Profundidad en mm, según Breslow	Conducta quirúrgica	% sobrevivida a los 5 años
I	El melanoma es suprabasal y no rompe la membrana basal	Menor de 0,75 mm	Extirpación con margen de 1-3 cm hasta fascia. No resección ganglionar	95-100
II	El melanoma rompe la membrana basal y penetra en la dermis papilar	Igual a I	Igual a I	Igual a I
III	El melanoma compromete la dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular	0,76-1,5 mm	Extirpación con margen de 4-5 cm hasta fascia, con injerto. Resección ganglionar probablemente útil.	75
IV	El melanoma penetra y compromete la dermis reticular	0,76-1,5 mm	Extirpación con margen de 5 cm hasta fascia, con injerto. Resección ganglionar profiláctica	60
V	El melanoma invade hasta la grasa subcutánea	Mayor de 1,5 mm	Igual a IV	40



A pesar de esto, en los estudios con técnicas inmunohistoquímicas realizados con la finalidad de detectar receptores de estrógenos y progesterona en casos de melanoma, esto no ha podido lograrse.

Las alteraciones en lesiones pigmentadas, cutáneas y mucosas durante la gestación deben ser valoradas, teniendo en cuenta la asociación probable entre melanoma y embarazo<sup>19</sup>.

No se ha probado relación entre la edad de la menarquía, primer nacimiento, menopausia o duración de la etapa reproductiva con la incidencia de melanoma. Estudios sobre el efecto de la paridad en el riesgo relativo y sobrevida han tenido resultados divergentes, mostrando un probable mejor pronóstico en múltiparas que en nulíparas<sup>15</sup>.

Las metástasis de una neoplasia materna a los productos de la concepción es extremadamente rara. De los 54 casos publicados en la literatura mundial, sólo 14 (25%) mostraron metástasis fetal. El melanoma maligno es la neoplasia maligna materna que con más frecuencia da metástasis a los productos de la concepción<sup>1,8,19</sup>. Cuando la madre presenta metástasis con diseminación hematógena durante la gestación, puede producirse transmisión transplacentaria del melanoma maligno, con muerte posterior del feto o muerte del recién nacido a causa de un melanoma diseminado (extremadamente raro). La explicación para dicha diseminación sería la invasión de las células tumorales a las vellosidades coriónicas, penetrando los capilares intravellosos por vía hemática, a través de la vena umbilical hacia el hígado fetal<sup>4</sup>.

Duarte<sup>6</sup> describe un caso con diagnóstico de melanoma que gestó. El parto se produjo luego de las 32 semanas y el recién nacido no mostró evidencia de lesiones metastásicas. Brossard<sup>1</sup> presenta un caso de melanoma descubierto durante la gestación y que dio metástasis a la placenta. El niño está vivo y sano. Krasomski<sup>16</sup> presenta un caso en que la coexistencia de gestación y melanoma maligno produjo la muerte del feto y la madre.

No hay evidencia que el aborto terapéutico mejore la probabilidad de cura ni el pronóstico<sup>3,11,15,19</sup>, y el consenso en la literatura es que el aborto no es terapéutico.

No se ha encontrado relación entre el uso de anticonceptivos orales y la presencia de melanoma maligno<sup>11,14,18</sup>. Sin embargo, algunos autores contraindican la anticoncepción hormonal en estas pacientes<sup>18</sup>.

En base a un número limitado de casos controlado no parece ser que la gestación antes, luego o durante (diagnóstico de estadio I de melanoma maligno influya la sobrevida a 5 años<sup>5</sup>.

El tiempo de desarrollo de metástasis ganglionares es menor en gestantes ( $p = 0,015$ ). Las metástasis ganglionares, según un estudio de Slingluff<sup>21</sup>, se desarrollan en 48% de pacientes gestantes y sólo en 26% de pacientes no gestantes, en el lapso de 10 años. Dicho estudio concluye que la gestación se asocia significativamente al desarrollo de enfermedad metastásica ( $p = 0,008$ ). Sin embargo el pronóstico del estadio I es igual que en la paciente no gestante no así en el estadio II<sup>23</sup>.

## Conclusiones y Recomendaciones

El efecto nocivo del embarazo sobre el curso del melanoma maligno sigue siendo motivo de controversia. Parece razonable evitar el embarazo, por un medio diferente a la anticoncepción hormonal, por un periodo no menor de 2 años luego del diagnóstico y tratamiento adecuados.

## Referencias bibliográficas

1. Brossard J, Abish S. Maternal malignancy involving the products of conception: a report of malignant melanoma and medulloblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16(4): 380-3.
2. Cascinelli N, Mackie R. Melanoma and pregnancy (meeting abstract). *Advances in the Biology and Clinical Management of Melanoma. Thirty-fifth Annual Clinical Conference and twenty-fourth Annual Special Pathology Program. November 20-23, 1991.*
3. Coppleson M. *Gynecologic Oncology* 800; 804-805.
4. Creasmann D. *Oncología Ginecológica Clínica. Cuarta edición.* 562-564.
5. Driscoll MS, Grin J. Does the pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma?. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29 (4): 619-30.



6. Duarte A, Santos P. Melanoma and pregnancy. *Acta Med Port* 1994; 7(4): 235-6.
7. Duncan LM, Travers RL. Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy associated melanoma. *Hum Pathol* 1994; 25(1):36-41.
8. Eltorky M, Khare VK. Placental metastasis from maternal carcinoma. A report of three cases. *J Reprod Med* 1995; 40(5): 399-403.
9. Erickson CV, Matus NR. Skin disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 1994; 49 (3): 605-10.
10. Foss AJ, Alexander RA. Estrogen and progesterone receptor analysis in ocular melanomas. *Ophthalmology*. 1995; 102 (3): 431-5.
11. Garbe C. Pregnancy, hormone preparations and malignant melanoma. *Hautarzt* 1993; 44(6): 347-52.
12. Goldsmith HS. Melanoma: an overview. *CA-Ca J Clin* 1979; 29 N.º 4.
13. Halim AB, Barakat M. Urinary beta HCG in benign and malignant urinary tract diseases. *Dis Markers* 1995; 12 (2): 109-15.
14. Holly EA, Cress RD. Cutaneous melanoma in women. III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995; 141(10): 943-50.
15. Kjems E, Krag C. Melanoma and pregnancy. A review. *Acta Oncol* 1993; 32 (4): 371-8.
16. Krasomski G, Broniarczyk D. Malignant melanoma coexisting with pregnancy. *Ginekol Pol* 1992; 63 (9): 489-91.
17. Mackie RM, Bufalino R. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 1991; 337 (8742): 653-5.
18. Perez Sánchez. *Obstetricia*. Segunda Edición. Publicaciones Mediterráneo. Santiago-Chile. 1994. p. 656.
19. Schwarcz y col. *Obstetricia*. Cuarta Edición. Librería Editorial El Ateneo. Argentina. 1986. p 281.
20. Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma and pregnancy. A report of 16 cases. *Ophthalmology* 1991; 98(11): 1667-73.
21. Slingluff CL, Reintgen D. Malignant melanoma and prognostic implications pregnancy, oral contraceptives, and exogenous hormones. *Semin Surg Oncol* 199 9(3): 228-31.
22. Travers RL, Sober AJ. Increased thickness of pregnancy associated melanoma. *B Dermatol* 1995; 132(6): 876-83.
23. Shiu MH, Shottenfield D, Mallean B, Fortner JG. Adverse effect of pregnancy o melanoma. A reappraisal. *Cancer* 1976; 37: 81.