

Melanoma cutáneo y embarazo

Cutaneous melanoma and pregnancy

Antonio Tejera Vaquerizo, Almudena Fernández Orland, Elena Gallego*, Rosa Castillo Muñoz, Matilde Mendiola Fernández, Enrique Herrera Ceballos

Servicio de Dermatología y Anatomía Patológica*. Hospital Universitario "Virgen de la Victoria". Málaga. España.

Correspondencia:

Antonio Tejera Vaquerizo
Servicio de Dermatología
Hospital "Virgen de la Victoria"
C/ Teatinos, s/n
29010 Málaga (España)
e-mail: an_tonijetej@aedv.es

Resumen

El objetivo del trabajo es estudiar la existencia o no de diferencias entre ciertas características clinicopatológicas de melanomas relacionados y no relacionados con el embarazo.

Se incluyeron 107 mujeres con melanoma (15 casos y 92 controles) divididas en dos intervalos 1988-1996 y 1997-2004. El estudio incluyó edad, localización, tipo histológico, grosor y tiempo de demora en el diagnóstico. En 10 melanomas (5 casos y 5 controles) se realizó estudio inmunohistoquímico para receptores hormonales de estrógenos y progesterona, c-erb-B2 y Ki-67.

Los datos mostraron edad, localización y forma anatomoclínica similar en ambos grupos. En el análisis por intervalos en el periodo 1988-1996 el grosor tumoral fue mayor en los casos (1,87 mm vs 1,46 mm; $p = 0,49$), al igual que el tiempo de demora (35,4 meses vs 20,4 meses; $p = 0,05$). En el periodo 1997-2004 las diferencias fueron casi inexistentes (1,34 mm vs 1,41 mm; $p = 0,92$; 16 meses vs 18,1 meses; $p = 0,69$). No hubo inmunexpresión de receptores hormonales ni c-erb-B2. El Ki-67 se expresó de forma similar en los dos grupos.

En conclusión, no se evidenciaron diferencias significativas entre los melanomas relacionados y no relacionados con el embarazo, incluidos el grosor y tiempo de demora en acudir al médico.

(Tejera A, Fernández A, Gallego E, Castillo R, Mendiola M. Melanoma cutáneo y embarazo. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:225-228)

Palabras clave: Melanoma, embarazo, grosor, retardo en el diagnóstico.

Summary

The aim of this essay consists of comparing several clinical/pathologic features between pregnancy-related melanoma and pregnancy-non related melanoma.

We included 107 women with melanoma (15 cases and 92 controls). They were grouped into two intervals, 1988-1996 and 1997-2004. The essay took into account variables such as: age, location, histologic type, thickness and time of diagnostic delays. An immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptor, c-erb-B2 and Ki-67 was made in 10 melanomas (5 cases and 5 controls).

The results displayed a similar age, location and anatomoclinical type in both groups. As far as the interval analysis is concerned, the thickness tumour was higher in the cases in the 1988-1996 interval (1.87 mm vs 1.46 mm; $p = 0.49$). Besides, the time of diagnostic delays was longer (35.11 months vs 20.4 months; $p = 0.05$). These differences were no evidents in the 1997-2004 period (1.34 mm vs 1.41 mm; $p = 0.92$; 16 months vs 18.1 months; $p = 0.69$). No immunexpression of hormonal receptors and c-erb-B2 was evident. Similarly, Ki-67 was presented in both groups.

In conclusion, real differences between pregnancy-related melanoma and pregnancy non-related cannot be observed, including thickness and time of diagnostic delays.

Key words: Melanoma, pregnancy, thickness, diagnostic delays.

Este trabajo obtuvo el 2.º premio en el Concurso de Residentes del XVI Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología (Cartagena de Indias, 12-20 de noviembre de 2005).

La incidencia del melanoma cutáneo ha experimentado un constante aumento en las últimas décadas como reflejan la mayoría de estudios epidemiológicos[1-3]. Hoy día esta bien establecida la relación entre este aumento y los cambios de hábitos en cuanto a la exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, existe controversia sobre el papel que juegan los factores hormonales en el melanoma cutáneo.

Entre éstos, el aporte hormonal exógeno no supone un aumento del riesgo de desarrollar un melanoma[4], y la menopausia, como factor endógeno, tampoco está relacionada con una mayor incidencia de melanoma[4]. Sin embargo, el embarazo, es quizá el factor hormonal más controvertido y el que más dudas ha suscitado en relación con el melanoma. Los melanomas diagnosticados durante el embarazo no difieren del resto en cuanto a la localización, signos o síntomas[5]. Su tratamiento no ha de ser distinto al resto ya que, con una preparación adecuada, la cirugía se realiza de forma segura y con éxito, incluida la técnica del ganglio centinela[6].

El grosor de la tumoración sigue siendo el factor más importante en los estadios precoces del melanoma cutáneo. Actualmente no está totalmente aclarado si en el embarazo se diagnostican los melanomas con mayor grosor o no[7]. Sin embargo, el embarazo por sí solo, no parece que ejerza una influencia adversa a largo plazo en estas pacientes[8].

En la práctica diaria seguimos diagnosticando y tratando casos de mujeres con melanomas durante o tras un embarazo, lo que suscita la duda razonable de una hipotética influencia del embarazo en la patogénesis del melanoma.

En este trabajo hemos analizado los datos de mujeres con melanoma relacionado temporalmente con un embarazo en nuestro área sanitaria de Málaga entre los años 1988-2004. Se han revisado sus datos clínicopatológicos y se han comparado con los de un grupo de mujeres con melanoma no relacionado con el embarazo. Entre los datos estudiados se encuentran la edad, localización, forma anatomoclínica, grosor tumoral y tiempo de demora en acudir a la consulta.

A semejanza del carcinoma de mama, un tumor en el que influye de forma importante los factores hormonales[9], se realizó sobre 10 melanomas (5 casos y 5 controles) un estudio de inmunexpresión que incluyó los receptores hormonales, c-erb-B2 y Ki-67.

Material y método

Para este estudio, hemos utilizado datos del registro del Servicio de Dermatología del Hospital "Virgen de la Victoria" de Málaga entre los años 1988 y 2004. Este hospital cubre un área sanitaria de aproximadamente 400.000 habitantes.

Tabla 1. Descripción y distribución de los melanomas relacionados con el embarazo y los no relacionados

	Casos	Controles
Número de pacientes	15	92
Edad media	32	35,1
Localización		
Cabeza y cuello	1 (6,7%)	9 (10,6%)
Tronco	6 (40%)	27 (31,8%)
Miembros superiores	1 (6,7%)	7 (8,2%)
Miembros inferiores	7 (46,7%)	40 (47,1%)
Otros	-	2 (2,4%)
Tipo Histológico		
MLM	1 (6,7%)	1 (1,1%)
MES	12 (80%)	71 (80,7%)
MN	2 (13,3%)	9 (10,2%)
MLA	-	4 (4,5%)
Otros	-	3 (3,4%)

Se incluyeron las pacientes en edad fértil (13-45 años) considerándose como caso aquellas pacientes en las que el diagnóstico de melanoma se realizó durante el embarazo o después del mismo, siempre y cuando la paciente refiriera en la historia clínica que el inicio de los síntomas y/o signos, aparición de la lesión pigmentada sospechosa o cambios clínicos en una lesión pigmentada previa, había ocurrido anterior o durante el embarazo.

El tiempo de demora se definió como el tiempo en meses que transcurrió desde que se detectó la aparición de la lesión pigmentada o cambios clínicos sobre una lesión previa (aumento del volumen, diámetro, color, sangrado y prurito), hasta que la lesión fue. No se consideró el intervalo entre el diagnóstico de sospecha de la lesión y la extirpación de la misma ya que en ningún caso se observó una demora más allá de 30 días entre los mismos.

Se hizo una valoración global de las características clínicopatológicas de todas las pacientes vistas en el periodo comprendido entre 1988-2004. Posteriormente se valoró el grosor tumoral y el tiempo de demora en los intervalos 1988-1996 y 1997-2004 para la identificación de cambios en estas variables.

El estudio inmunohistoquímico se realizó en 10 casos, 5 de los cuales correspondían a melanomas relacionados con embarazo y 5 a casos controles escogidos en función de similitudes en edad, tipo histológico, localización y grosor.

Se utilizó material fijado en formol tamponado al 10% e incluido en bloques de parafina, con cortes de rutina de hematoxilina-eosina y cortes adicionales para estudio inmunohistoquímico del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, herceptest (c-erb-B2) y Ki-67.

Tabla 2. Índice de Breslow y tiempo de demora en la consulta de los melanomas relacionados con el embarazo y los no relacionados

	Casos	Controles	P
Pacientes totales			
N.º pacientes	15	92	
Índice de Breslow (mm)	1,64	1,34	0,5
Tiempo de demora (meses)	32,6	22	0,12
Intervalo 1988-1996			
N.º pacientes	7	32	
Índice de Breslow (mm)	1,87	1,46	0,49
Tiempo de demora (meses)	35,4	20,4	0,05
Intervalo 1997-2004			
N.º pacientes	8	60	
Índice de Breslow (mm)	1,34	1,41	0,92
Tiempo de demora (meses)	16	18,1	0,68

En la inmunoexpresión se consideró una tinción positiva para receptores de estrógenos y progesterona a un porcentaje mayor del 10% de células positivas. El herceptest valora la tinción de la membrana citoplasmática considerándose positiva un histocore +2 ó +3. La gradación de esta técnica es: histocore-0, no se observa inmunoexpresión o se observa inmunoexpresión débil e incompleta en menos del 10% de las células tumorales; histocore-1, se observa inmunoexpresión débil e incompleta en más de un 10% de las células tumorales; histocore-2, se observa moderada inmunoexpresión de membrana a lo largo de toda la superficie celular; histocore-3, se observa fuerte tinción de membrana en más de un 10% de las células tumorales. El Ki-67 fue valorado según el porcentaje de células positivas.

El análisis de los datos se realizó con la *t*-Student para la comparación entre grupos. El análisis fue procesado con el paquete estadístico SPSS 12.0.

Resultados

En total se estudiaron 107 mujeres diagnosticadas de melanoma de las cuales 15 fueron casos y 92 controles. La edad fue similar en ambos grupos (32 vs 35,1 años). La localización también fue similar siendo los miembros inferiores la localización más frecuente para ambos grupos (46,7% vs 47,1%), seguido por el tronco (40% vs 31,8%). El tipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (80% vs 80,7%) (Tabla 1).

El grosor tumoral fue mayor en el grupo de casos problema (1,64 mm vs 1,34 mm) aunque no significativo ($p = 0,5$). El tiempo de demora también fue mayor en el grupo de casos (32,6 meses vs 22 meses; $p = 0,12$) (Tabla 2).

Tabla 3. Inmunohistoquímica de los casos de melanoma relacionado con el embarazo y los controles no relacionados con el embarazo

	Breslow	Rc E y P	c-erb-B2	Ki-67
Melanomas relacionados con el embarazo				
Caso 1	2,4	-	-	-
Caso 2	1	-	+	5%
Caso 3	2,2	-	-	18%
Caso 4	0,35	-	-	9%
Caso 5	2,9	-	+	20%
Melanomas no relacionados con el embarazo				
Control 1	1,6	-	-	7%
Control 2	1	-	+	20%
Control 3	1,19	-	-	12%
Control 4	0,42	-	-	5%
Control 5	0,5	-	+	12%

En el estudio por intervalos, en el periodo 1988-1996 el grosor tumoral fue mayor en el grupo de casos (1,87 mm vs 1,46 mm; $p = 0,49$), así como el tiempo de demora (35,4 meses vs 20,4 meses; $p = 0,05$). Este último, con significación estadística.

En el periodo 1997-2004 el grosor no mostró diferencias entre ambos grupos (1,34 mm vs 1,41 mm; $p = 0,92$) ni tampoco el tiempo de demora igualmente similar (16 meses vs 18,1 meses; $p = 0,69$).

El estudio inmunohistoquímico no demostró expresión de receptores hormonales en ninguno de los 10 melanomas estudiados. El c-erb-B2 sólo se expresó de forma débil en 3 muestras (1 caso y 2 controles) sin que pudiera considerarse positivo. El Ki-67 se expresó en todos los casos en menos del 20% de las células, sin que existieran diferencias considerables en ambos grupos (Tabla 3).

Comentario

La creencia acerca de la influencia perjudicial del embarazo en la patogénesis del melanoma se ha sustentado clásicamente en datos obtenidos de trabajos con casos aislados o series pequeñas[11], hipotetizándose en torno al posible efecto negativo de los estrógenos, la progesterona y la hormona estimulante melanocitaria[11]. Sin embargo, estudios más recientes refieren que el pronóstico de los melanomas relacionados con el embarazo es similar a los no relacionados[7, 8, 12].

En nuestra serie, los casos siguen una distribución similar en ambos grupos en cuanto a localización y tipo histológico. La localización más frecuente fue los miembros inferiores y el tipo histológico el melanoma de extensión superficial,

tal y como ocurre en los estudios epidemiológicos de nuestro medio[13].

En el estudio nos hemos centrado principalmente en la valoración del grosor tumoral, ya que es el principal factor pronóstico del que disponemos hoy en día. Hemos encontrado melanomas más gruesos en el grupo relacionado con el embarazo en el intervalo de tiempo entre 1988-1996. Diferencia que no ocurre en el intervalo 1997-2004. Éste hecho se explicaría partiendo de la base hipotética, asumida en general, de que un melanoma es más grueso en función del tiempo de retraso en el diagnóstico. Durante el intervalo 1988-1996 el tiempo de demora fue significativamente mayor en las pacientes caso. Asumiendo la relación entre el retraso diagnóstico y un mayor grosor, parece razonable asociar el aumento del grosor de estos melanomas con la demora en su diagnóstico.

En los últimos años están apareciendo multitud de estudios analizando la relación entre el grosor del melanoma y el retraso en el diagnóstico. Existen estudios que verifican una proporcionalidad directa entre estos dos parámetros[14] y otros que no encontraron relación[15]. Esta aparente contradicción se explicaría, al menos en parte por la variabilidad biológica de los melanomas y su diferencia en cuanto a velocidad de crecimiento que muestran los distintos tipos histológicos[14-16]. El hecho de que en el intervalo de estudio 1997-2004 la diferencia en la demora no exista, puede ser

reflejo de la mejora en el conocimiento del melanoma, tanto por parte de la población en general, como de los médicos[17-18].

En cuanto al estudio inmunohistoquímico la expresión de receptores hormonales fue negativa, de la misma forma que ocurre en las publicaciones existentes, lo que hace poco probable que los estrógenos y la progesterona influyan sobre el melanoma[19]. En la misma línea, el c-erb-B2, gen que codifica una proteína con homología para el receptor del factor de crecimiento epidérmico, no se encontró sobreexpresado en ninguna muestra, aunque su presencia se detectó de forma no significativa en algunas muestras. Estos hallazgos coinciden con los resultados de artículos publicados[20]. La proliferación celular medida con el Ki-67 es un parámetro proporcional al grosor del melanoma y a la existencia o no de metástasis[21]. En nuestro estudio mostró un porcentaje de inmunoexpresión similar en ambos grupos.

En conclusión, actualmente no existen diferencias en nuestra serie entre los melanomas relacionados con el embarazo y los melanomas no relacionados con éste en cuanto a localización, tipo histológico, grosor y tiempo de demora en acudir al médico. Parece razonable atribuir la disminución del grosor de las lesiones y el acortamiento del tiempo de demora que se ha producido en los últimos años a la mayor información que la población tiene acerca del melanoma.

Bibliografía

1. Stang A, Stabenow R, Eisinger B, et al. Site- and gender-specific time trend analyses of incidence of skin melanomas in the former German Democratic Republic (GDR) including 19351 cases. *Eur J Cancer* 2003;39:1610-1618.
2. MacKie RM, Bray C, Hole DJ, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002;360:587-591.
3. Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader K, et al. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol* 2003;148:110-116.
4. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Hormonal and reproductive influence and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol* 1998;27:751-757.
5. Wong DJ, Stassner HT. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:282-291.
6. Richard KA, Stasko T. Dermatologic surgery and the pregnant patient. *Dermatol Surg* 2002;28:248-256.
7. Travers RL, Sober AJ, Berwick M, et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol* 1995;132:876-883.
8. Daryanani D, Plukker FTh, De Hullu JA, et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003;97:2248-2253.
9. Duffi MJ. Predictive markers in breast and other cancer: a review. *Clin Chem* 2005;51:494-503.
10. Pack GT, Scharnagel IM. The prognosis for malignant melanoma in the pregnant women. *Cancer* 1951;4:324.
11. Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1980;6:977-998.
12. O'Meara AT, Cress R, Xing G, et al. Malignant melanoma in pregnancy. *Cancer* 2005;103:1217-1226.
13. Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, et al. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol* 2003;148:110-116.
14. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, et al. Melanoma and tumor thickness. *Arch Dermatol* 1999;135:269-274.
15. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Stange J and Volkenandt M. Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. *Melanoma Research* 2002;12:389-394.
16. Baccard M, Chevret S, Chemaly Ph and Morel P. Délai de diagnostic du mélanome. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:601-606.
17. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000;89:271-279.
18. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000;89:280-285.
19. Duncan LM, RL Travers, Koerner FC, et al. Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy-associated melanoma: absence of immunohistochemically detectable hormone receptors. *Hum Pathol* 1994;25:36-41.
20. Fink-Puches R, Pilarski P, Schmidbauer U, et al. No evidence for c-erb-B2 overexpression in cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 2001;21:2793-2795.
21. Böni R, Doguoglu A, Burg G, et al. MIB-1 immunoreactivity correlates with metastatic dissemination in primary thick cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:416-418.