

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i2.9618>

Melanoma durante el embarazo

Melanoma during pregnancy.

Yesica Paola Ascanio Quintero,¹ Natalia González,⁴ David Alejandro Charry B,² María Alejandra Contreras Sánchez,¹ Elías Quintero Muñoz,² Andrés Felipe Vargas Camacho,⁵ Eduardo Andrés Tuta Quintero,³ Rodrigo Cuevas Marín,⁶ Adriana Marcela Caamaño Gómez,⁷ Mariana Gómez López⁸

Resumen

OBJETIVO: Realizar una actualización del abordaje del melanoma durante el embarazo, con el objetivo de mejorar las estrategias de tamizaje, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

METODOLOGÍA: Se efectuó una búsqueda sistemática de la bibliografía por medio de las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science. Los términos utilizados para esta búsqueda fueron *melanoma AND nevus AND pregnancy*, usando como criterio de inclusión los artículos publicados en los últimos 5 años independientemente del tipo de diseño del artículo y del idioma en el que estuvieran publicados.

RESULTADOS: La biopsia de ganglio centinela está indicada de acuerdo con el TNM solamente con anestesia local. La mayor parte de los fármacos tradicionalmente prescritos están contraindicados durante el embarazo, salvo algunas excepciones. Recientemente se ha avanzado en investigaciones acerca de blancos terapéuticos, como el PLAC1 (*placenta-specific 1*) que requieren más estudios.

CONCLUSIONES: Aún no se cuenta con suficiente evidencia que respalde el aumento de la incidencia del melanoma en el embarazo; sin embargo, el ambiente hormonal del mismo podría favorecer su aparición, por lo que deben observarse lesiones previas detectando cambios tempranos por medio del ABCDE del melanoma. El diagnóstico y tratamiento tempranos mejoran el pronóstico y las tasas de supervivencia de estas pacientes.

PALABRAS CLAVE: Melanoma cutáneo; metástasis; posparto, nevo.

Abstract

OBJECTIVE: To identify what is currently known about melanoma during pregnancy in order to identify the main characteristics of melanoma during pregnancy and contribute to the community to carry out a fast and effective management. Most of the drugs traditionally prescribed are contraindicated during pregnancy, with a few exceptions.

METHODOLOGY: A systematic search of literature was carried out using the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science. The terms used to carry out this search were *melanoma AND nevus AND pregnancy*, using articles published in the last 5 years as inclusion criteria, regardless of the type of article design and of the language in which they were published.

RESULTS: Sentinel node biopsy is indicated according to the TNM only under local anesthesia. Most of the drugs traditionally prescribed are contraindicated during pregnancy, with a few exceptions. Recent progress has been made in research on therapeutic targets such as PLAC1 (*placenta-specific 1*) that require further study.

CONCLUSIONS: There is still not enough evidence to support the increased incidence of melanoma in pregnancy; however, its hormonal environment could favor its appearance, so previous lesions should be observed, detecting early changes through the ABCDE of melanoma. Early diagnosis and treatment improve the prognosis and survival rates of these patients.

KEYWORDS: Cutaneous melanoma; Neoplasm metastasis; Postpartum; Nevus.

¹ Médico general.

² Residente de Medicina Interna.

³ Hospital-Clínica.

Universidad de La Sabana, Colombia.

⁴ Médico general, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia.

⁵ Residente de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia.

⁶ Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

⁷ Especialista en Ginecología y Obstetricia.

⁸ Especialista en Dermatología.

Universidad El Bosque, Colombia.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: septiembre 2022

Correspondencia

Alejandra Contreras Sánchez
alejandra.contrerasmd@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ascanio-Quintero YP, González N, Charry BDA, Contreras-Sánchez MA, Quintero-Muñoz E, Vargas-Camacho AF, Tuta-Quintero EA, Cuevas-Marín R, Caamaño-Gómez AM, Gómez-López M. Melanoma durante el embarazo. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (2): 188-198.

ANTECEDENTES

El melanoma cutáneo es una de las neoplasias más frecuentes en la piel; a lo largo de los años se ha evidenciado el aumento de su incidencia global.^{1,2,3} Se caracteriza por ser la neoplasia cutánea más agresiva, con morbilidad y mortalidad altas debido a su progresión impredecible y pronóstico adverso.^{4,5} Los principales síntomas referidos por los pacientes varían desde cambios en morfología de nevos preexistentes, variaciones en su coloración, tamaño, aparición de irregularidades o aparición de nevos *de novo* (en su mayor parte).

Durante el embarazo la incidencia de esta enfermedad representa hasta el 31-35% de todas las neoplasias gestacionales;^{1,6} es el tipo de cáncer diagnosticado con más frecuencia durante el embarazo, seguido del cáncer de ovario y de mama.^{4,7} El tratamiento de esta enfermedad en embarazadas requiere un abordaje efectivo a través de un grupo multidisciplinario, debido a la probabilidad de rápida progresión, alto riesgo de metástasis a la unidad fetoplacentaria (en hasta un 16-22% de los casos) y alta tasa de mortalidad.^{6,8,9}

El objetivo de esta revisión es realizar una actualización con respecto al abordaje del melanoma durante el embarazo a fin de mejorar las estrategias de tamizaje, diagnóstico y tratamiento.

METODOLOGÍA

Para la recolección de la información se hizo una búsqueda sistemática de la bibliografía por medio de las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science. Los términos utilizados para hacer esta búsqueda fueron (melanoma) AND (nevus) AND (pregnancy), usando como criterio de inclusión artículos publicados en los últimos 5 años independientemente del tipo de diseño del artículo, sin importar el idioma en el que estuvieran publicados. Se seleccionaron 24

artículos que se incluyeron para la discusión del caso. Se excluyeron los artículos que impedían la visualización completa del estudio.

RESULTADOS

Epidemiología

La incidencia de melanoma durante el embarazo es de 2.5-45 por cada 100,000 embarazos, por lo que el diagnóstico es infrecuente.^{1,2,10,11} A pesar de ello, es la neoplasia ginecológica encontrada con más frecuencia durante la gestación.¹⁰⁻¹⁴ Esta neoplasia ocurre comúnmente entre los 50 y 60 años de vida; no obstante, en los últimos años su incidencia ha aumentado, llegando a ocurrir en edades entre 25 y 29 años; es el tipo de cáncer más frecuente en esta edad.⁶ Se ha encontrado evidencia en la bibliografía que sugiere que al menos el 66% de los melanomas se originan de nevos previos, atípicos o displásicos.^{1,2,7,12,15,16}

Asimismo, algunas lesiones precursoras, como el nevo melanocítico congénito o nevo de Spitz,^{8,17} pueden empeorar rápidamente durante el embarazo, transformándose. En el caso reportado por Prado y colaboradores se describe cómo a partir de una verruga dolorosa, aparentemente benigna, retirada mediante electrofulguración, aparecieron tiempo después lesiones multilobulares, exofíticas, vascularizadas y ulcerativas, no sangrantes, compatibles con melanoma nodular maligno diagnosticado por medio de biopsia a las 30 semanas de embarazo en la misma paciente.¹⁰ También se han descrito casos en los que no necesariamente se observan lesiones o signos de alarma previos, o en los que solamente se evidencia aparición de un nuevo nevo durante el embarazo.¹⁸ Los cambios sospechosos ocurridos a partir de nevos previos pueden mostrar modificaciones en la red pigmentaria o en la estructura vascular, pero usualmente ésta vuelve a la normalidad en los 12 meses posteriores al parto. Un estu-

dio mostró que las mujeres embarazadas con síndrome de nevo displásico tienen 3.9 veces más cambios del nevo que las mujeres no embarazadas.¹⁹

Factores de riesgo

Entre los principales factores de riesgo descritos destacan los antecedentes familiares, factores genéticos, inmunosupresión y síndrome de nevo displásico;^{2,4} así como factores hormonales, como el consumo prolongado de anticonceptivos orales o intervenciones relacionadas con el proceso de fertilización *in vitro* y la edad.^{7,11,19} En relación con los antecedentes personales de las pacientes, los más prevalentes son el síndrome de nevo displásico, melanomas previos tratados quirúrgicamente con posterior recidiva, incluso en el mismo sitio anatómico.^{2,8,14,18} Adicionalmente, los precedentes médicos de fotoexposición, quemaduras solares y el consumo de anticonceptivos orales.^{7,20} En relación con padecimientos previos, la esclerosis nodular tipo IIIA, el linfoma de Hodgkin y el osteocondroma se observaron sólo una vez en los casos estudiados; sin embargo, en el caso comunicado por Pardo, pese a que el diagnóstico no se relacionó con cáncer previo, la asociación del linfoma de Hodgkin con melanoma maligno representó un factor de riesgo de deterioro nutricional e inmunológico.¹⁰

No se ha encontrado evidencia suficiente que concluya el aumento de riesgo de melanoma recurrente durante el embarazo en mujeres con diagnóstico previo de melanoma maligno localizado, por lo que, hasta el momento, se considera que no hay contraindicación para lograr el embarazo. Aunque se describen cambios dermatoscópicos benignos en los nevos preexistentes, algunos autores recomiendan la toma de biopsia ante cualquier lesión sospechosa de melanoma.^{18,21}

Factores relacionados de crecimiento u hormonales

Las mujeres con melanoma tienen mejor pronóstico y supervivencia que los hombres debido a que los estrógenos reducen la expresión de IL-8, lo que inhibe el crecimiento de líneas celulares del melanoma.^{4,22}

Lo anterior está apoyado por los efectos benéficos y protectores que los estrógenos tienen en la piel por el receptor de estrógeno α (ER α) y β (ER β), este último es predominante en los melanocitos y funciona como antagonista contra la proliferación celular descontrolada y el crecimiento tumoral, por lo que se han asociado mejores desenlaces en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas.¹⁷

Embarazo y melanoma

La evidencia del influjo hormonal y su asociación con desenlaces es contradictoria, se sabe que el influjo hormonal del embarazo parece no afectar de manera significativa desenlaces como crecimiento de la lesión, mortalidad o metástasis.^{2,4,6,15} Sin embargo, se ha demostrado también que la linfangiogénesis aumenta en el embarazo, lo que podría relacionarse con aumento del riesgo de metástasis en pacientes con melanoma. Por otro lado, estudios recientes muestran que la proteína plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A), secretada normalmente por la placenta, se relaciona con un crecimiento acelerado del melanoma a través de la vía del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I IGF-1. Algunos reportes indican un mayor tamaño del melanoma (Breslow) en mujeres embarazadas en comparación con las que no lo están. Asimismo, en experimentos con ratones se ha documentado mayor crecimiento tumoral y riesgo metastásico durante el embarazo, esto probablemente relacionado con la hipótesis de la influencia de los factores de crecimiento en el aumento de tamaño y diseminación de este tumor.¹

En su estudio Téllez y colaboradores demostraron una mortalidad 5 veces más alta y una frecuencia siete veces más alta de metástasis en embarazadas comparadas con mujeres no embarazadas, probablemente por el influjo hormonal que generan factores de crecimiento. Algunos estudios encontraron una mortalidad más elevada (hasta en 17-56%) en embarazadas con melanoma comparadas con no embarazadas.^{2,12} Pese a lo anterior, la información no es concluyente. Por otra parte, no hay evidencia determinante que sugiera que los melanomas durante el embarazo tengan peores desenlaces comparados con otros escenarios.^{1,9}

En relación con las hormonas propias del embarazo, como los estrógenos y la progesterona, se ha observado que tienen efectos proliferativos en las células. Sin embargo, dada la multiplicidad y el aumento de hormonas relacionadas con el embarazo, es difícil identificar cuáles son los principales responsables de este fenómeno.² A pesar de esto, se ha documentado al melanoma como una neoplasia dependiente de estrógenos, al igual que el cáncer de ovario o de mama, por lo que algunos estados como procesos asistidos de fertilidad o embarazo podrían contribuir a la progresión de esta enfermedad.^{1,4} En algunos ensayos *in vitro* se ha evidenciado la existencia de receptores de progesterona y estrógeno en las células del melanoma.²³ Un estudio también encontró incremento en la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en pacientes con melanoma metastásico invasivo (MM) que habían sido sometidas a fertilización *in vitro*.⁷ Otros estudios *in vitro* encontraron que la testosterona, progestágenos y estrógenos pueden estimular el crecimiento del melanoma; asimismo, se describió que el estrógeno y la dihidrotestosterona cambiaron la morfología nuclear en las células de melanomas.¹¹ Por otro lado, se encontró que los nevos y los melanomas expresan el receptor de estrógeno β ; no obstante, no se ha encontrado ningún estímulo hormonal específico que

afecte significativamente el comportamiento del melanoma. Además, se ha demostrado que la expresión del receptor de estrógeno β está aumentado en nevos de mujeres embarazadas en comparación con no embarazadas, pero sin evidencia sólida para asociarlo con un peor desenlace en la aparición del melanoma.²⁴

También se sabe que el melanoma es un tumor sensible al sistema inmunitario, por lo que la alteración de la inmunidad asociada con el embarazo puede favorecer el crecimiento del melanoma.² Lo anterior en posible relación con un estudio que evidenció que los melanomas asociados con el embarazo parecen tener peores resultados que otros melanomas; se especula que esto podría deberse a la reducción de la inmunidad celular y al aumento de la linfangiogénesis, un fuerte predictor independiente de invasión del ganglio centinela.³

Síntomas

La manifestación clínica de esta enfermedad está dada principalmente por la aparición de una lesión cutánea nodular, verrugosa o una masa que puede tener distintas características en cuanto a su forma, color, extensión o ulceración.^{7,11,22,23} En el embarazo por lo general se localiza en las plantas, las extremidades inferiores y el rostro;¹⁰ lo más distintivo son los cambios progresivos que pueden tener las lesiones en cuanto al tamaño, la forma, la pigmentación o la aparición de otras lesiones en la piel que pueden alarmar a las pacientes.^{2,16,21} Asimismo, la extensión del melanoma puede producir síntomas relacionados con el órgano afectado.^{8,10}

Metástasis

Las metástasis más frecuentes son a los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central y la columna vertebral; en muy pocos casos a las mamas, el bazo y el hueso.^{5,8-11,25,26}

El riesgo de metástasis fetoplacentaria de este tumor es bajo (aproximadamente del 16.6% de las pacientes con enfermedad avanzada);^{1,23,26} sin embargo, está recomendado siempre tomar biopsia de patología a la placenta debido a que, a pesar de su baja incidencia, no puede descartarse del todo, en especial en casos en los que se documenten otras metástasis a distancia.^{9,19} En una revisión de la bibliografía mundial llevada a cabo desde 1866 hasta 2002 se documentaron sólo 27 casos de melanoma con metástasis fetoplacentaria; los factores de riesgo relacionados fueron aparentemente el sexo masculino del feto, edad materna menor a 30 años y primiparidad, siendo documentado en casos de melanoma metastásico.^{10,19,20,23}

Diagnóstico

En pacientes embarazadas, ante la sospecha de esta enfermedad, el diagnóstico debe incluir un examen completo de la piel y de la mucosa urogenital; la dermatoscopia sirve para identificar lesiones sospechosas y debe tomarse biopsia por escisión de 1 a 3 mm y estudio de histopatología idealmente con márgenes negativos, exclusivamente con anestesia local sin epinefrina. Posterior a confirmar el diagnóstico, deben practicarse estudios de extensión, como radiografía de tórax y LDH, resonancia magnética de tórax y abdomen o ecografía de abdomen, sobre todo en pacientes con Breslow grueso o adenopatías palpables. En este artículo mencionan que la biopsia de ganglio centinela con tecnecio de sulfuro coloide es segura durante el embarazo; otros estudios de reporte de caso realizaron la misma en pacientes embarazadas sin contraindicación.^{1,4,6,9,14}

Por lo anterior, y de acuerdo con la revisión hecha, la biopsia de la lesión puede tomarse durante cualquier trimestre del embarazo y no representa riesgo materno ni fetal, especialmente cuando se lleva a cabo de manera temprana. Se recomienda la aplicación de lidocaína

sin epinefrina como anestésico local, ya que raramente se ha observado en animales o en estudios *in vitro* que una dosis alta de epinefrina en el embarazo induzca espasmo de la arteria uterina.²⁷

Todos los nuevos cambios en el embarazo deben vigilarse cuidadosamente usando los criterios diagnósticos ABCDE convencionales de melanoma; es decir, si se observa un nevo, hay que evaluar la asimetría, irregularidad de los bordes, variedad de colores, diámetro mayor de 6 mm o evolución en el tamaño, forma o color. La biopsia de nódulo centinela por medio de linfogamagrafía con tecnecio 99m no representa riesgo materno ni fetal.^{14,19}

Otros métodos diagnósticos descritos incluyen técnicas de inmunohistoquímica y epigenómica a las muestras recolectadas, son métodos utilizados para definir biomarcadores de melanoma de posible utilidad en su tratamiento.⁵ También pueden considerarse entre las técnicas usadas para el diagnóstico el análisis inmunohistoquímico: anticuerpos contra receptores de estrógenos y progesterona en nevo displásicos o atípicos con alta sospecha de malignidad, ya que la existencia del receptor de estrógenos alfa y progesterona se asocia con aumento de proliferación de células melanocíticas en el marco de un estudio efectuado en mujeres gestantes sometidas a fertilización *in vitro*.⁷

Un factor que contribuye a un diagnóstico tardío es la hiperpigmentación de las lesiones;¹ cuando se establece el diagnóstico de melanoma maligno localizado durante el embarazo o inmediatamente después se considera de peor pronóstico por aumento del espesor de la lesión.^{18,19} Pese a esto, la relación entre nevos melanocíticos preexistentes y melanoma durante el embarazo no es clara; en algunos estudios se demostró que hay cambios dermatológicos transitorios durante el embarazo, pero éstos vuelven a la normalidad después del mismo.¹¹

Estadificación

La estadificación, determinada por el grosor (medido por la escala de Breslow y Clark), las características histológicas y la diseminación locorregional de la lesión, permite establecer el riesgo de metástasis directamente proporcional al grosor de la lesión. En pacientes con estadios I y II no se practican exámenes de extensión de rutina, debe hacerse un examen físico-cutáneo completo que incluya las vías linfáticas regionales y la cuenca ganglionar. La recomendación es que se practiquen estudios de extensión a todo paciente con sospecha de enfermedad a distancia del tumor primario. Si hay dudas ante el examen físico-ganglionar, se sugiere hacer ecografía de la cuenca ganglionar que, de ser positiva, requeriría la toma de biopsia para estudio histológico. Para el estadio III se reserva a criterio médico la realización de tomografía computada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET)/TC. En pacientes en estadio IV, con lesiones metastásicas a distancia, se recomienda confirmar por histología y hacer estudios genéticos para mutaciones BRAF o cKIT con el fin de iniciar la terapia dirigida; también se toma la deshidrogenasa láctica como marcador de pronóstico y, adicionalmente, imágenes diagnósticas que incluyen resonancia magnética de cerebro o tomografía computada contrastada de cerebro, debido a la alta incidencia de diseminación a este nivel.⁶ En la revisión efectuada por Still y Brennecke en 2016 se recomienda el mapeo ganglionar y biopsia de ganglio centinela, considerándolo seguro en el embarazo por la dosis baja de radiación utilizada que, se piensa, no representa riesgo para el feto. Asimismo, por la particularidad de estas pacientes, el riesgo de metástasis fetoplacentaria y la rareza de este evento, debe considerarse el estudio histológico de la placenta y examen completo del recién nacido.¹

Tratamiento

Intervenciones quirúrgicas

Está recomendada la resección quirúrgica completa de la lesión con márgenes libres de tumor de 1 a 2 cm en tumores cuyo grosor es mayor a 0.75 mm con anestesia local en cualquier trimestre del embarazo.^{3,20,25}

El estado en el que se encuentre el ganglio centinela se ha establecido como uno de los factores de pronóstico más importantes en los pacientes con melanoma. De acuerdo con las pautas establecidas referenciadas, se recomienda tomar biopsia de ganglio centinela cuando los tumores tienen un grosor de 0.8 a 1.0 mm. Al practicar dicho procedimiento, se utiliza coloide radiactivo y colorante azul, usados por separado o en combinación para identificar los ganglios linfáticos centinela que drenan el tumor primario, procedimiento generalmente considerado seguro en pacientes embarazadas.²⁸ Las dosis de radiación utilizadas en este escenario son notablemente menores que los límites del Consejo Nacional de Medición y Protección Radiológica para una mujer embarazada y ésta puede reducirse sin sacrificar la información radiográfica.²⁹ La linfazurina (azul de isosulfán) se evita debido al riesgo poco frecuente de reacciones alérgicas graves y anafilaxia,³⁰ mientras que el azul de metileno está contraindicado debido a su conocida asociación con anomalías fetales (atresia de íleon y yeyuno) cuando se administra durante el primer trimestre.¹⁸

Otros autores exponen una postura controvertida en cuanto a la toma de biopsia de ganglio centinela con o sin linfadenectomía durante el embarazo. De acuerdo con la FDA, la linfagammagrafía es segura durante el embarazo, porque sólo se usan pequeñas dosis de isótopos radiactivos que tienen baja penetración y vida media corta. Si bien ésta implica algunas desventajas, como el requerimiento de anestesia

general que causa un efecto negativo en el desarrollo del sistema nervioso central del feto en crecimiento y riesgos en menor proporción de aborto espontáneo, trabajo de parto pretérmino, prematuridad y defectos congénitos mayores. Esto limita la realización de linfadenectomía posterior a la biopsia de ganglio centinela de ser encontrado un melanoma metastásico. También se menciona la posibilidad de tomar esta biopsia de ganglio centinela con anestesia local en casos seleccionados de acuerdo con la ubicación anatómica del mismo; en caso de que sea positivo, la recomendación es diferir la linfadenectomía completa hasta el periodo posparto, con el riesgo de estrés psicológico que implicaría para las pacientes. Por lo que se plantea un algoritmo de tratamiento para pacientes con melanoma de bajo riesgo (es decir, menos de 1 mm de espesor con ulceración T1a) sin indicación de biopsia de ganglio centinela; se propone resección total de la lesión con anestesia local.

De haber indicación de toma de biopsia debe considerarse el momento del embarazo en el que se encuentre la paciente, ya que de estar finalizando el mismo, este procedimiento se puede diferir después del parto. Se considera que en las pacientes con melanoma de bajo riesgo de afectación ganglionar (T1b a T2b) está indicada también la resección de la totalidad de la lesión primaria con anestesia local y posponer la biopsia de ganglio centinela al periodo posparto. En pacientes con mayor riesgo de afectación ganglionar (T3 o T4) debe hacerse resección de la lesión y considerar biopsia de ganglio centinela con anestesia local o, si se encuentra al final del embarazo, posponer hasta el posparto. De ser positivo, la linfadenectomía con anestesia general debe hacerse después del término del embarazo.^{1,20} Aunque Zelin y colaboradores plantean que, de ser estrictamente necesario, de acuerdo con el concepto del grupo de abordaje multidisciplinario, el segundo trimestre sería el más seguro para practicar la cirugía, no obstante, lo ideal es diferirla hasta el posparto.¹² También

posterior a esto debe considerarse adicionalmente la quimioterapia, radioterapia neoadyuvante o ambas, entre otras alternativas terapéuticas.^{5,23}

Intervenciones farmacológicas

El abordaje terapéutico del melanoma en el embarazo es controvertido debido a la toxicidad fetal que puede tener y a que no existe la experiencia suficiente en este campo, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada y diseminada a distancia, ya que muchos tratamientos actualmente disponibles, como el interferón y la quimioterapia, no se recomiendan en el embarazo.^{3,25} Las decisiones sobre tratamientos y procedimientos a practicar deben estar relacionadas con las preferencias de la paciente, características particulares de la misma en conjunto con un abordaje multidisciplinario. El tratamiento puede categorizarse en farmacológico, quirúrgico o ambos.¹⁸

La inmunoterapia forma parte del tratamiento farmacológico que incluye varias alternativas terapéuticas entre las que destacan el vemurafenib y el ipilimumab; su efecto en el embarazo y lactancia aún ha sido poco estudiado. El primero es inhibidor de la enzima cinasa que bloquea proteínas derivadas del gen BRAF mutado y el segundo inhibe la actividad de CTLA-4 para disminuir la actividad inmunológica de las células T.^{1,26} Hay un reporte de caso de administración de vemurafenib en una mujer embarazada durante el segundo trimestre en la que se identificó aumento de restricción del crecimiento intrauterino preexistente en el feto; sin embargo, se llevó el embarazo a término. Su tasa de respuesta es de aproximadamente el 50%, por lo que en la mayoría de los casos se requiere la combinación con otros medicamentos. Los estudios en animales han demostrado que el vemurafenib atraviesa la placenta, pero sin efectos teratogénicos asociados. Por otro lado, se ha descrito relación del ipilimumab con aumento del riesgo de aborto espontáneo,

muerte fetal y parto prematuro; por tanto, su administración durante el embarazo sólo debe considerarse después de una evaluación rigurosa de la relación riesgo-beneficio y de la consulta con los padres. Los fármacos tradicionalmente prescritos en tratamientos dermatológico-oncológicos convencionales, como la dacarbazina, el interferón alfa, la ciclofosfamida y el bexaroteno, están contraindicados en el embarazo.^{1,26}

En todos se ha visto poca respuesta frente a la progresión de crecimiento del melanoma debido a la falta de especificidad sobre el tumor y a las complicaciones fetales, como teratogenicidad, aborto y parto prematuro. La Sociedad Europea Oncológica desaconseja su administración y deben restringirse a profesionales con experiencia en su uso.^{3,5,8,9,25} Actualmente los esfuerzos para prevenir la progresión tumoral se enfocan en descubrir marcadores específicos del tumor para una inmunoterapia dirigida.⁵

Se ha descrito la finalización del embarazo en la semana 34 comparando el riesgo-beneficio de tratar la enfermedad materna vs el embarazo en curso en las pacientes aptas para recibir quimioterapia o radioterapia debido a las limitaciones en el tratamiento que hay en el embarazo; aun así, las mujeres embarazadas deben tratarse igual que las mujeres no embarazadas, ya que no hay datos suficientes que justifiquen la finalización del embarazo como una intervención terapéutica.^{3,10}

Genética e inmunoterapia

Los genes conocidos con asociación a predisposición para la aparición de melanoma son CDKN2A, CDK4, POT1, MITF y BAP1.6; especialmente en CDKN2A ocurren en un 40%.¹⁶ En cuanto a la inmunoterapia, durante los últimos años se han hecho avances en la implementación de ésta dirigida contra el cáncer, los estudios efectuados han tratado de determinar marcadores específicos como dia-

nas de inmunoterapia dirigida a fin de activar la respuesta inmunitaria propia del paciente contra el tumor, teniendo hasta el momento tasas altas de éxito. Se trató de determinar como posible diana molecular en inmunoterapia del melanoma el PLAC1 (*placenta-specific 1*), un nuevo gen ligado al cromosoma X con funciones en la biología reproductiva y del cáncer, por medio de la producción del anticuerpo anti-PLAC1. La expresión de PLAC1 en muestras tomadas de 215 pacientes con cáncer de piel se examinó usando un anticuerpo policlonal anti-PLAC1; se observó su expresión en el 100% de las muestras de melanoma, es menos frecuente en otros tipos de cáncer de piel, siendo también un marcador panorámico de mal pronóstico y de naturaleza agresiva ante mayor expresión del mismo, lo que destaca la posibilidad de aplicar una inmunoterapia dirigida contra el melanoma mediante el uso de anticuerpos anti-PLAC1.⁵

Intervenciones preventivas

Entre las medidas preventivas se han definido el autoexamen y las revisiones periódicas de las lesiones en piel preexistentes o la aparición de nuevas durante el embarazo.^{1,7,8} La frecuencia de estas revisiones es cada seis meses en mujeres sin antecedentes de melanoma y en aquéllas con melanoma previo deben ser más frecuentes, entre 3 y 12 meses debido al riesgo de recurrencia.¹⁸

La cantidad de embarazos previos es indirectamente proporcional al riesgo de padecer melanoma durante el embarazo; se ha visto que una paridad mayor a 5 puede considerarse un factor protector.^{1,25} Al mismo tiempo, identificar factores de riesgo como la administración prolongada de anticonceptivos orales, las técnicas de reproducción asistida, entre las otras mencionadas, hace que el seguimiento de lesiones previas o *de novo* sea más frecuente para el diagnóstico oportuno.⁷

Por último, en pacientes con melanoma previo se aconseja esperar entre 2 y 3 años para quedar embarazadas debido al riesgo de recurrencia,^{8,25} y las pacientes en quienes se observe una lesión sugerente de malignidad en la consulta médica deben ser referidas a Dermatología.¹⁴

Desenlace

El pronóstico de cada paciente dependerá del estadio de la enfermedad, teniendo en cuenta factores como el tamaño o grosor de la lesión, la clasificación de Breslow, la cantidad de ganglios afectados, la existencia de ulceración o metástasis y el estado del ganglio centinela.^{1,6,20,22,25} El melanoma mayor de 1 mm, la metástasis y una mayor profundidad del tumor implican un peor pronóstico, por tanto, el diagnóstico y la resección completa tempranos tienen una tasa de supervivencia a 5 años mayor al 90%.⁵

CONCLUSIONES

El melanoma es una de las neoplasias con mayor relevancia debido a su aumento de incidencia y mal pronóstico. Representa aproximadamente una tercera parte de todas las neoplasias gestacionales, en ocasiones puede generar lesiones precursoras. Se considera una enfermedad de origen multifactorial. El aumento de la incidencia de éste en el embarazo aún es controvertido, debido a que no hay evidencia suficiente para demostrarlo; sin embargo, hay estudios que relacionan procesos de fertilización *in vitro* por el estímulo hormonal. Pese a no tener asociaciones claras, el embarazo podría influir en la progresión del melanoma al ser éste una neoplasia dependiente de estrógeno, lo anterior adicionalmente relacionado con la alteración del sistema inmunológico que ocurre en el embarazo.

Debe prestarse atención al diagnóstico oportuno guiado por el ABCDE del melanoma en lesiones sospechosas en pacientes embarazadas, recomendando la toma de biopsia por escisión

de encontrar alguna. Con respecto a la toma de biopsia de ganglio centinela, hay varias posturas, algunas incluyen la clasificación TNM para la toma de decisiones; sin embargo, la mayoría de los autores concuerdan en que ésta debe hacerse sólo con anestesia local y los procedimientos que requieran anestesia general, como la escisión de ganglios en localizaciones anatómicas complejas o linfadenectomía, deben postergarse hasta el periodo posparto.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la mayor parte de los fármacos tradicionalmente prescritos están contraindicados. No obstante, se han administrado medicamentos como vemurafenib e ipilimumab con efectos poco estudiados en el embarazo y la lactancia; por tanto, su administración sólo debe considerarse por medio de una evaluación rigurosa multidisciplinar en caso de ser estrictamente necesario. Se ha avanzado en estudios de genética e inmunoterapia como blanco terapéutico en este tipo de neoplasias; el gen *PLAC1* (*placenta-specific 1*) es uno de los blancos terapéuticos susceptibles debido a su elevada expresión en cáncer de piel de tipo melanoma, posibilidad que aún está en estudio. El autoexamen y las revisiones periódicas constituyen la principal estrategia de prevención, así como evitar la exposición a factores potencialmente desencadenantes. El pronóstico está ligado con el estadio de la enfermedad y la existencia de metástasis al momento del diagnóstico, con altas tasas de supervivencia al establecerlo de manera oportuna.

REFERENCIAS

1. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med* 2017; 10 (3): 107-12. doi: 10.1177/1753495X17695001.
2. Richtig G, Byrom L, Kupsa R, Schaidler H, Hofmann-Wellenhof R, Wolf IH, et al. Pregnancy as a driver for melanoma. *Br J Dermatol* 2017; 177 (3): 854-7. doi: 10.1111/bjd.15124.
3. Walker JL, Wang AR, Kroumpouzos G, Weinstock MA. Cutaneous tumors in pregnancy. *Clin Dermatol* 2016; 34 (3): 359-67. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.008.
4. Fábián M, Tóth V, Somlai B, Hársing J, Kuroli E, Rencz F, et al. Retrospective analysis of clinicopathological character-

- istics of pregnancy associated melanoma. *Pathol Oncol Res* 2015; 21 (4): 1265-71. doi: 10.1007/s12253-015-9961-4.
5. Mahmoudi AR, Ghods R, Rakhshan A, Madjd Z, Bolouri MR, Mahmoudian J, et al. Discovery of a potential biomarker for immunotherapy of melanoma: PLAC1 as an emerging target. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020; 42 (6): 604-13. doi: 10.1080/08923973.2020.1837865.
6. Zuluaga-Sepúlveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. [Update on surgical treatment of primary and metastatic cutaneous melanoma]. *Cir Cir* 2016; 84 (1): 77-84. doi: 10.1016/j.circir.2015.06.020.
7. Dika E, Fanti PA, Vaccari S, Capizzi E, Degiovanni A, Gobbi A, et al. Oestrogen and progesterone receptors in melanoma and nevi: an immunohistochemical study. *Eur J Dermatol* 2017; 27 (3): 254-9. doi: 10.1684/ejd.2017.3019.
8. Menzer C, Beedgen B, Rom J, Duffert CM, Volckmar AL, Sedlacek O, et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur J Cancer* 2018; 104: 239-42. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.008.
9. Mendizábal E, De León-Luis J, Gómez-Hidalgo NR, Joigneau L, Pintado P, Rincón P, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnancy-associated melanoma. Report of two cases and a systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 214: 131-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.023.
10. Anaya-Prado R, Ruvalcaba-Soto EN, Anaya-Fernández MM, Delgado-Vázquez JA, Gil-Villarreal F, Guerrero-Palomera MA, et al. Melanoma and pregnancy. A case report. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37 (7): 950-1. doi: 10.1080/01443615.2017.1308320.
11. Gulino FA, Ettore C, Pappalardo E, Blanco MC, Ettore G, Capriglione S. A primary lesion of advanced melanoma in pregnancy: case report and review of literature of the advanced cases in the last ten years. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35 (11): 2195-202. doi: 10.1080/14767058.2020.1777538.
12. Zelin E, Conforti C, Giuffrida R, Deinlein T, Meo N di, Zalaudek I. Melanoma in pregnancy: certainties unborn. *Melanoma Manag* 2020; 7 (3). doi: 10.2217/mmt-2020-0007.
13. Cosgarea I, Trevisan-Herraz M, Ungureanu L, Zalaudek I. Dermatoscopic features of naevi during pregnancy-a mini review. *Front Med* 2021; 8. doi: 10.3389/fmed.2021.727319.
14. Bieber AK, Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS, Pomeranz MK. Pigmentation and pregnancy: Knowing what is normal. *Obstet Gynecol* 2017; 129 (1): 168-73. doi: 10.1097/AOG.0000000000001806.
15. De Haan J, Lok CA, De Groot CJ, Crijns MB, Van Calsteren K, Dahl Steffensen K, et al. Melanoma during pregnancy: a report of 60 pregnancies complicated by melanoma. *Melanoma Res* 2017; 27 (3): 218-23. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000327.
16. Van Rooij N, Adams A, De'Ambrosio B, Nathan V, Hayward N, Whiteman D. Cluster of pregnancy-associated melanoma: A case report and brief update. *J Dermatol* 2020; 47 (9): 1054-7. doi: 10.1111/1346-8138.15455.
17. Tchernev G, Dzhelyatova GA, Wollina U, Lozev I, Lotti T. Medium sized congenital melanocytic nevus with suspected progression to melanoma during pregnancy: what's the best for the patient? *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6 (1): 143-5. doi: 10.3889/oamjms.2018.016.
18. Berk-Krauss J, Liebman TN, Stein JA. Pregnancy and melanoma: Recommendations for clinical scenarios. *Int J Womens Dermatol* 2018; 4 (2): 113-5. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.11.006.
19. Friedman EB, Scolyer RA, Thompson JF. Management of pigmented skin lesions during pregnancy. *Austral J Gen Pract* 2019; 48 (9): 621-4. doi: 10.31128/AJGP-04-19-48952.
20. Broer N, Buonocore S, Goldberg C, Truini C, Faries MB, Narayan D, et al. A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *J Surg Oncol* 2012; 106 (1): 36-40. doi: 10.1002/jso.23035.
21. Bieber AK, Martires KJ, Driscoll MS, Grant-Kels JM, Pomeranz MK, Stein JA. Nevi and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (4): 661-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.060>.
22. Paradelá S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Kantrow SM, Goncharuk VN, Ivan D, et al. Melanoma under 18 years and pregnancy: report of three cases. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (2): 186-8. doi: 10.1684/ejd.2010.0884.
23. Wielowieyska-Szybińska DK, Spałkowska M, Wojas-Pelc A. Melanoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32 (6): 483-7. doi: 10.5114/pdia.2014.44006.
24. Koh SS, Roehmholdt BF, Cassarino DS. Immunohistochemistry of p16 in nevi of pregnancy and nevoid melanomas. *J Cutan Pathol* 2018; 45 (12): 891-6. doi: 10.1111/cup.13350.
25. Jhaveri MB, Driscoll MS, Grant-Kels JM. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54 (4): 537-45. doi: 10.1097/GRF.0b013e318236e18b.
26. Maleka A, Enblad G, Sjörs G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol* 2013; 31 (11). doi: 10.1200/JCO.2012.45.2870.
27. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2009; 145 (1): 73-5. doi:10.1001/archdermatol.2008.539.
28. Andtbacka RHI, Donaldson MR, Bowles TL, Bowen GM, Grossmann K, Khong H, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (2): 689-96. doi: 10.1245/s10434-012-2633-7.
29. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; 10 (6): 492-5. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21503.x.
30. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy: Balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72 (3): 184-93.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el tipo de cáncer diagnosticado con más frecuencia en el embarazo?
 - a) cáncer de ovario
 - b) cáncer de mama
 - c) cáncer de colón
 - d) melanoma
2. ¿Cuál o cuáles se consideran lesiones precursoras de melanoma en el embarazo?
 - a) nevo melanocítico congénito
 - b) nevo de Spitz
 - c) nevo intradérmico
 - d) a y b
 - e) todas las anteriores
3. La influencia de los estrógenos en el contexto de una paciente no embarazada con melanoma se considera:
 - a) factor de riesgo
 - b) factor protector
 - c) factor de confusión
 - d) ninguna de las anteriores
4. ¿Cuál de las siguientes se ha asociado con un crecimiento acelerado del melanoma durante el embarazo?
 - a) progesterona
 - b) proteína plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A)
 - c) factor de crecimiento similar a la insulina tipo I IGF-1
 - d) estrógenos
5. El sitio más común de metástasis producida por el melanoma es:
 - a) ganglios linfáticos
 - b) pulmón
 - c) hígado
 - d) sistema nervioso central
6. Ante la aparición de una lesión sugerente de melanoma en el embarazo la conducta más adecuada será:
 - a) toma de biopsia incisional
 - b) toma de biopsia por escisión
 - c) postergar el procedimiento hasta el parto, ya que está contraindicado en el embarazo
 - d) observación y control en 3 meses
7. Una vez establecido el diagnóstico, se recomienda hacer exámenes y estudios de extensión a pacientes en estadios:
 - a) II
 - b) III
 - c) IV
 - d) b y c
8. La biopsia de ganglio centinela durante el embarazo está indicada en pacientes:
 - a) con mayor riesgo de afectación ganglionar (T3 o T4), debe tomarse con anestesia local
 - b) con bajo riesgo de daño ganglionar (T1b a T2b) con anestesia local
 - c) con mayor riesgo de afectación ganglionar (T3 o T4), debe tomarse con anestesia general
 - d) ninguna de las anteriores
9. La quimioterapia farmacológica con vemurafenib se ha relacionado con:
 - a) amenaza de parto pretérmino
 - b) corioamnionitis
 - c) restricción del crecimiento intrauterino
 - d) ruptura prematura de membranas
10. Se considera un potencial tratamiento de inmunoterapia en estudio en el manejo del melanoma
 - a) CDKN2A
 - b) CDK4
 - c) POT1
 - d) PLAC1 (*placenta-specific 1*)