

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLÓGÍA**



TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

- **Título del TFG:** Melanoma y embarazo.
- **Autor:** Iglesias Pena, Luisa.
- **Tutor:** Fernández Redondo, Piedad Virginia.
- **Cotutor:** Paradela de la Morena, Sabela.
- **Departamento:** Cirugía y especialidades médico-quirúrgicas; **Área:** Dermatología.
- **Curso académico:** 2019-2020
- **Convocatoria:** Junio de 2020

ÍNDICE

RESUMEN	4
GLOSARIO DE ABREVIACIONES	7
ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	8
Tablas	8
Gráficas	8
Figuras	8
INTRODUCCIÓN	9
1.1 MELANOMA Y EMBARAZO	9
1.2 MELANOMA CUTÁNEO	9
1.2.1 Definición.....	9
1.2.2 El melanoma a lo largo de los siglos	10
1.2.3 Clasificación.....	13
1.2.4 Factores de riesgo.....	15
1.2.5 Epidemiología.....	17
1.2.6 Diagnóstico	19
1.2.7 Estadificación del melanoma según la AJCC (“American Joint Committee on Cancer”, 8ª Edición 2018).....	20
1.2.8 Tratamiento.....	23
OBJETIVOS	26
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	27
MATERIALES Y MÉTODOS	28
I. Tipo de estudio	28
II. Estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y fuentes de búsqueda	28
III. Criterios de exclusión	29
IV. Selección de estudios: cribado de resúmenes y textos completos (PRISMA)	29
V. Variables estudiadas	29
RESULTADOS	31
I. Extracción de datos	31
II. Características de los estudios	32
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	40
AGRADECIMIENTOS	41
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

- **Introducción:** El melanoma (MM) es uno de los tumores malignos que más ha aumentado en las últimas décadas. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia de melanoma en las mujeres. Teniendo en cuenta la tendencia actual de retrasar la maternidad y que la incidencia de MM aumenta en la tercera y cuarta décadas de la vida, no es poco frecuente que mujeres que han recibido un diagnóstico de melanoma tengan sus deseos genésicos sin completar. Durante años existió controversia en relación con el efecto potencialmente adverso de las hormonas femeninas asociadas al embarazo sobre el MM y los nevos melanocíticos. A día de hoy, sigue sin haber consenso respecto al tema y no disponemos de una evidencia lo suficientemente sólida sobre la influencia que puede tener el embarazo en el pronóstico de estas pacientes.

- **Objetivos:** El objetivo de esta revisión sistemática es sintetizar la evidencia disponible sobre la influencia del embarazo posterior al diagnóstico de un melanoma en el pronóstico de éste.

- **Material y métodos:** Hemos realizado una revisión sistemática en *PubMed*, *Embase* y *Cochrane Library* en la que se han incluido exclusivamente ensayos clínicos, estudios de cohortes y de casos y controles. Se ha evaluado el impacto del embarazo después del diagnóstico de melanoma en la supervivencia global, la supervivencia específica de melanoma y la supervivencia libre de enfermedad. También hemos evaluado si existe o no variación en el índice de Breslow y hemos intentado dar respuesta a si hay o no alteración en la historia natural de los nevos preexistentes.

- **Resultados:** de los 944 artículos iniciales extraídos, seleccionamos finalmente cuatro artículos que cumplían los criterios de inclusión. Todos eran de cohortes retrospectivas, no aleatorizados, tres estudios poblacionales y uno desde una población hospitalaria. Los estudios revisados coinciden en que el embarazo no parece influir en un peor pronóstico en aquellas mujeres diagnosticadas con melanoma. No obstante, los datos de los que disponemos son escasos, muestran evidente heterogeneidad en los criterios de medición del pronóstico y se omite información potencialmente relevante como el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico o la existencia o no de cambios en nevos preexistentes.

- **Conclusiones:** La evidencia actual no respalda la hipótesis de que el embarazo posterior al diagnóstico del melanoma empeore su pronóstico. Esperamos que futuros estudios permitan arrojar algo de luz ante un problema cada vez más frecuente.

- **Palabras clave:** *melanoma; embarazo; pronóstico; supervivencia; mortalidad.*

RESUMO

- **Introdución:** O melanoma (MM) é un dos tumores malignos que máis aumentou nas últimas décadas. Do mesmo xeito, observouse unha maior incidencia de melanoma nas mulleres. Tendo en conta que a tendencia actual é retrasar a maternidade e que a incidencia de MM aumenta na terceira e cuarta décadas da vida, non é pouco frecuente que mulleres que reciben un diagnóstico de melanoma teñan os seus desexos xenésicos sen completar. Durante anos existiu controversia en relación co efecto potencialmente adverso das hormonas femininas asociadas ao embarazo sobre o MM e os nevos melanocíticos. A día de hoxe, segue sen haber consenso respecto ao tema e non dispoñemos dunha evidencia o suficientemente sólida sobre a influencia que pode ter o embarazo no pronóstico destas pacientes.

- **Obxectivos:** O obxectivo desta revisión sistemática é sintetizar a evidencia dispoñible sobre a influencia do embarazo posterior ao diagnóstico dun melanoma no pronóstico deste.

- **Material e métodos:** Realizamos unha revisión sistemática en *PubMed*, *Embase* e *Cochrane Library* na que se incluíron exclusivamente ensaios clínicos, estudos de cohortes e de casos e controis. Evaluouse o impacto do embarazo despois do diagnóstico de melanoma na supervivencia global, na supervivencia específica de melanoma e na supervivencia libre de enfermidade. Tamén evaluamos se existiu ou non variación no índice de Breslow e intentamos dar resposta a se había ou non alteración na historia natural dos nevos preexistentes.

- **Resultados:** dos 944 artigos iniciais extraídos, seleccionamos finalmente catro artigos que cumprían os nosos criterios de inclusión. Todos eran de cohortes retrospectivas, non aleatorizados, tres estudos poboacionais e un desde unha poboación hospitalaria. Os estudos revisados coinciden en que o embarazo non parece influir nun peor pronóstico naquelas mulleres diagnosticadas con melanoma. Non obstante, os datos dos que dispoñemos son escasos, amosan evidente heteroxeneidade nos criterios de medición do pronóstico e omítese información potencialmente relevante como o estadio da enfermidade ao momento do diagnóstico ou a existencia ou non de cambios en nevos preexistentes.

- **Conclusións:** A evidencia actual non respalda a hipótese de que o embarazo posterior ao diagnóstico de melanoma empeore o seu pronóstico. Agardamos que futuros estudos permitan botar algo de luz ante un problema cada vez máis frecuente.

- **Palabras clave:** *melanoma; embarazo; pronóstico; supervivencia; mortalidade.*

ABSTRACT

- **Introduction:** Melanoma (MM) is one of the malignant tumors that has increased the most in recent decades. Likewise, a higher incidence of melanoma has been observed in women. Considering the current trend of delaying motherhood and that the incidence of MM increases in the third and fourth decades of life, it is not uncommon for women who have been diagnosed with melanoma to have their genetic desires incomplete. Over the years, there was controversy regarding the potentially adverse effect of pregnancy-related female hormones on MM and melanocytic nevi. Nowadays, there is still no consensus on the subject and we do not have strong evidence yet about the influence that pregnancy can have on the prognosis of these patients.

- **Objectives:** The objective of this systematic review is to synthesize the available evidence on the influence of pregnancy after the diagnosis of melanoma on its prognosis.

- **Methods:** We have conducted a systematic review on *PubMed*, *Embase*, and the *Cochrane Library*, exclusively including clinical trials, cohort studies, and case-control studies. The impact of pregnancy after melanoma diagnosis on overall survival, melanoma-specific survival, and disease-free survival has been evaluated. We have also evaluated whether or not there is variation in the Breslow index and we have tried to answer whether or not there is an alteration in the natural history of pre-existing nevus.

- **Results:** Out of the 944 initial articles extracted, we finally selected four articles that met the inclusion criteria. All of them were from retrospective, non-randomized cohorts, three population studies and one from a hospital population. The reviewed studies agree that pregnancy does not seem to influence a worse prognosis in women diagnosed with melanoma. However, the data we have is scarce, shows evident heterogeneity in the prognostic measurement criteria and potentially relevant information such as the stage of the disease at diagnosis or the existence or not of changes in pre-existing nevus is omitted.

- **Conclusions:** Current evidence does not support the hypothesis that pregnancy after melanoma diagnosis worsens its prognosis. We hope that future studies will shed some light on an increasingly frequent problem.

- **Key words:** *melanoma; pregnancy; prognosis; survival; mortality.*

GLOSARIO DE ABREVIACIONES

Por orden alfabético:

- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.
- CE: carcinoma espinocelular.
- CDKN2A: Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A.
- CGH: hibridación genómica comparativa.
- FISH: hibridación fluorescente in situ.
- HR: hazard ratio.
- IC: intervalo de confianza.
- LDH: lactato deshidrogenasa.
- MM: melanoma.
- PAM: Pregnancy-associated Melanoma.
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.
- RS: revisión sistemática.
- RUV: radiación ultravioleta.
- TNM: Tumor, *Node* (nódulo, ganglio) y Metástasis.

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Tablas

- Tabla 1: Categoría T según la AJCC (8ª edición 2018).
- Tabla 2: Categoría N según la AJCC (8ª edición 2018).
- Tabla 3: Categoría M según la AJCC (8ª edición 2018).
- Tabla 4: Estadificación del melanoma según la AJCC (8ª edición 2018).
- Tabla 5: Características generales de los estudios incluidos.
- Tabla 6: N° de pacientes, edad al diagnóstico y período de seguimiento.
- Tabla 7: Índice de Breslow.
- Tabla 8: Resultados de mortalidad global, SLE, SG y MEM.

Gráficas

- Gráfica 1: Datos de incidencia y mortalidad del MM extraídos de GLOBOCAN.

Figuras

- Figura 1: Fases de crecimiento del melanoma.
- Figura 2: Paciente con síndrome FAMMM.
- Figura 3: Tipos clásicos de melanoma.
- Figura 4: Acrónimo ABCDE para el diagnóstico de MM.
- Figura 5: Estructura de la pregunta PICO.
- Figura 6: Diagrama de flujo PRISMA. Resultados finales tras procesos de cribado.

INTRODUCCIÓN

1.1 MELANOMA Y EMBARAZO

El melanoma (MM) es uno de los tumores de estirpe maligna que más ha aumentado su incidencia en las últimas décadas(1) debido, en parte, a la detección de tumores con potencial biológico no letal. Asimismo se ha observado una mayor incidencia de melanoma en las mujeres jóvenes(2).

Durante años y debido a esto, existió controversia en la comunidad científica en relación con el efecto potencialmente adverso de las hormonas femeninas asociadas al embarazo sobre el MM y los nevos melanocíticos(3)(4)(5). Teniendo en cuenta que la tendencia actual en las mujeres es a retrasar cada vez más la maternidad y que la incidencia de MM aumenta en la tercera y cuarta décadas de la vida, la probabilidad de diagnóstico de un MM en mujeres con sus deseos genésicos aún por cumplir, es cada vez mayor.

Estudios clínicos y experimentales recientes sugieren, sin embargo, que el embarazo parece no influir en el pronóstico del MM y que no es una causa de cambios significativos en los nevos (6). Por este motivo, decidimos realizar una revisión sistemática de la bibliografía y la evidencia disponible sobre el melanoma en el embarazo. Con ello, podremos comprobar si realmente existe algún tipo de asociación entre MM, nevos preexistentes y factores hormonales y reproductivos; y resumir, de esta manera, toda la información existente sobre este tema.

Antes de profundizar sobre el tema en cuestión, hablaremos de las generalidades del MM para conocer más información acerca de este tipo de tumores.

1.2 MELANOMA CUTÁNEO

1.2.1 Definición (7)

El melanoma es un tumor maligno que surge a raíz de la **proliferación neoplásica maligna de los melanocitos**, (grupo de células productoras de pigmento). Los melanocitos provienen de la cresta neural y por ello, además de en la piel, también se localizan en ojos, oído, membranas mucosas, tracto gastrointestinal y leptomeninges. Por lo tanto, aunque el 95% de los melanomas se localizan en la piel, tenemos un 5% que pueden aparecer en retina, mucosas o meninges, lo cual nos impide decir que el melanoma se trate de un tumor exclusivamente cutáneo. Además de estos porcentajes, cabe resaltar que un 3% de pacientes desarrollan los denominados “melanomas ocultos”, o lo que es lo mismo, una enfermedad metastásica en piel sin evidencia de tumor primario.

El MM se inicia primariamente en la epidermis a partir de la proliferación de los melanocitos en la unión dermo-epidérmica. Gradualmente presentará un crecimiento intraepidérmico y acabará afectando a toda la epidermis. Posteriormente inicia la fase de crecimiento vertical, en la que se romperá la unión dermo-epidérmica para así invadir también dermis y tejido celular subcutáneo. En este último momento el melanoma adquirirá la capacidad de producir metástasis linfáticas o sanguíneas, propiedad que explica la alta mortalidad de este tipo de tumores.

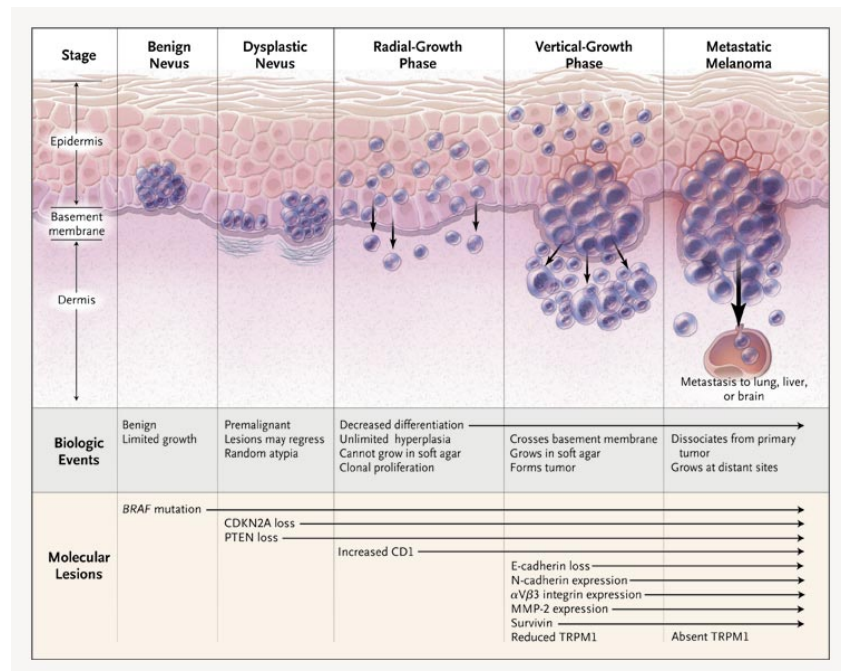


Figura 1: Fases de crecimiento del melanoma (8)

Como veníamos introduciendo, pese a que el melanoma sea un tumor cuya prevalencia no es muy acusada, ya que tan sólo representa un 4% de todos los tumores malignos de la piel, es el causante de más del 80% de las muertes provocadas por tumores cutáneos. Debido a este enorme porcentaje de mortalidad, surge la necesidad de estudiar este tipo de tumores a fondo y de llevar a cabo medidas de prevención entre las que se incluyen campañas de fotoprotección y educación sanitaria de la población.

1.2.2 El melanoma a lo largo de los siglos (9) (10)

El melanoma ocurre clásicamente en individuos de piel clara de origen europeo. Por lo tanto, es sorprendente que la primera evidencia de melanoma se haya encontrado en los esqueletos y en la piel de **momias precolombinas** no europeas en las cordilleras de los Andes peruanos. Además de las metástasis generalizadas en los huesos, se identificaron masas melanóticas redondeadas en la piel de estas momias. La datación por carbono ha indicado que estas personas murieron hace aproximadamente unos 2400 años (11).

Casi al mismo tiempo, en Europa, en el siglo V a.C., el médico griego **Hipócrates** describió una afección a la que se refirió como el “tumor negro fatal”, casi con certeza se cree que hacía referencia a lo que conocemos como MM a día de hoy. Esta afección se informó posteriormente en los escritos de **Rufus de Éfeso** en el siglo I d.C., pero no volvió a mencionarse más hasta los siglos XVII y XVIII. De estos siglos contamos con **informes europeos** en los que se vuelve a hablar del “tumor negro fatal” y además de un “líquido negro

en el cuerpo”, referencias que se incluyen en los escritos de Highmore en 1651 (11), Bartholin en 1677, Bonet en 1679 y Henrici y Nothnagel en 1757 (12).

En 1804, **René Laennec**, inventor del estetoscopio, utilizó el término "melanosa" para hacer referencia a esta enfermedad (13). El mentor de Laennec en París fue un anatomista y cirujano, el barón Guillaume Dupuytren, y en 1812 publicaron descripciones detalladas de "la melanose". Jean Cruveilhier, autor del famoso tratado Anatomie pathologique du corps humain (12), fue otro estudiante de Dupuytren y publicó las primeras descripciones de melanoma de la mano, el pie y la vulva.

En 1858, **Oliver Pemberton**, un cirujano de Birmingham, informó sobre una serie de 60 pacientes con melanoma metastásico tratados durante un período de 37 años, describiendo sus características clínicas y los sitios donde se produjo la metástasis (14).

Basado en las palabras griegas "melas" (oscuro) y "oma" (tumor), se cree que la palabra inglesa "melanoma" fue introducida por primera vez por un patólogo escocés, **Robert Carswell**, en 1838. Carswell produjo una monografía titulada Ilustraciones de las formas elementales de enfermedad (14)(15), en la que describió ejemplos de melanomas. Sin embargo, a mediados de la década de 1900, esta enfermedad a menudo se denominaba "melanoblastoma", probablemente porque se observó que se comportaba más como un sarcoma que como un cáncer de piel.

Las primeras descripciones ilustradas de melanomas primarios y metastásicos, en particular los de **Cruveilhier** en 1829, derivaron eminentemente de autopsias. En 1853, **James Paget**, publicó un informe que documenta 25 casos de melanoma, y parece haber sido el primero en señalar que el melanoma puede progresar de una fase de crecimiento radial a una fase de crecimiento vertical (16). En 1894, el cirujano británico **Jonathan Hutchinson** publicó una de las primeras descripciones patológicas de un melanoma extirpado. Describió un caso de melanoma sobre lentigo maligno en el cual un nódulo amelanótico extirpado fue examinado patológicamente por su hijo (Jonathan Hutchinson, Jr.), quien identificó un tumor maligno compuesto por células en forma de huso que se asemejaban a un sarcoma y que, por lo tanto, denominó "sarcoma melanótico" (17).

Otra personalidad a comentar es **William Norris**, médico general que describió detalladamente en 1820 el caso de un hombre con melanoma del que fue documentando la progresión de la enfermedad durante tres años y posterior autopsia. Norris citaba textualmente: «el padre del paciente murió de la misma enfermedad, un tumor originado sobre un nevo; mi paciente y su hijo tienen numerosos nevos en varias partes del cuerpo. Estos hechos, junto con otro caso que he conocido, me inclinan a pensar que esta enfermedad es hereditaria». Esto constituía la primera descripción del síndrome de nevo con atipia familiar y la primera consideración del carácter hereditario de esta enfermedad (18). Hoy se sabe que por lo menos entre el 10 y 20% de los melanomas son hereditarios. En 1857, Norris publicó Eight cases of melanosis (19), una recopilación en la que habla sobre la epidemiología y la clínica del melanoma. Fue el pionero en relacionar los nevos preexistentes y el melanoma y también la posible relación del melanoma con factores ambientales, vinculándolo con el tabaco y la contaminación industrial. También fue el primero en asociar a los pacientes con

melanoma con el fenotipo de piel pálida y pelo claro. Diferenció entre melanomas pigmentados y no pigmentados, observó su tendencia a metastatizar y concluyó que en etapas avanzadas ni la cirugía ni otro tipo de tratamientos eran curativos. Por todo lo anterior, Norris es considerado el médico que más contribuyó al conocimiento del melanoma.



Figura 2: Paciente con síndrome FAMMM (20)

Pero... ¿y qué hay de la luz UV, que es el principal factor de riesgo? Pues no fue hasta finales del siglo XIX cuando se sugirió que la luz del sol no siempre sería beneficiosa para la salud. La primera propuesta documentada de que la luz del sol podría ser dañina se atribuye a **Paul Gerson Unna**, quien en 1893 describió daños severos en la piel de los marineros causados por una exposición solar prolongada e intensa (21). A principios del siglo XX, se observó específicamente que el cáncer de piel era más común en áreas geográficas donde había mucha luz solar, particularmente en personas que trabajaban al aire libre.

En 1956, el investigador australiano **Henry Oliver Lancaster** publicó un informe histórico que contiene datos que respaldan el concepto de que la luz del sol estaba involucrada en el inicio del melanoma cutáneo (22). Lancaster indicó que sus estudios se habían llevado a cabo para probar la propuesta que anteriormente habría hecho AGS Cooper, director del Instituto de Radios de Queensland en Brisbane, de que la luz solar era un factor predisponente importante para todas las formas de cáncer de piel. Había observado que el cáncer de piel era mucho más común en el norte de Queensland que en el sur de Queensland. Cooper no publicó sus resultados hasta 1959 (23). En este artículo, señaló que se había hecho una observación similar sobre la latitud y la incidencia de cáncer de piel en los Estados Unidos, en las ciudades del sur de Nueva Orleans y Dallas, respectivamente, y publicada por Sarnat y Schour en 1950 (24).

Esta breve historia del melanoma tiene el objetivo de mostrar los continuos avances en el descubrimiento de esta enfermedad tal y como la conocemos a día de hoy y el aporte fundamental, tanto de los primeros observadores, como de los médicos del siglo XIX, que desgranaron conceptos y principios básicos que perduran en la actualidad. Trasladándonos a nuestros tiempos, podemos decir que desde aquel entonces hasta ahora se ha avanzado mucho en áreas de

investigación básica. Se han detectado nuevas mutaciones genéticas, se ha implementado el diagnóstico precoz y se dispone de una amplia gama de tratamientos a la hora de enfrentarse a este tipo de tumores. No obstante, una vez el tumor está extendido y fuera del área de la cirugía curativa, la mortalidad sigue siendo significativamente elevada. Como conclusión a esto, podemos decir que a día de hoy el MM sigue siendo un problema muy parecido al que se tuvieron que enfrentar los primeros observadores en siglos pasados. Seguimos estando ante un tumor terriblemente agresivo y por ello es fundamental el seguir investigando sobre el MM en aras de conseguir reducir sus elevadas cifras de mortalidad.

1.2.3 Clasificación (25)

Clásicamente se han descrito cuatro tipos de melanoma cutáneo primario: en relación a su evolución y a la localización anatómica. Tres de estas formas clínico-patológicas (melanoma de extensión superficial, lentigo maligno-melanoma y lentiginoso acral) tienen una fase de crecimiento intraepidérmica muy prolongada en el tiempo, en la cual el tumor se encuentra limitado únicamente a la epidermis. El cuarto tipo, denominado melanoma nodular, tiene una fase de crecimiento intraepidérmica muy corta, lo que le otorga el peor pronóstico de todos.

Melanoma de extensión superficial

Es el más frecuente en población caucásica (60-70%). Puede aparecer en cualquier localización, sin embargo afecta sobre todo a las zonas expuestas a la radiación solar. Suele aparecer en la espalda en los hombres y en las piernas en las mujeres. Su apariencia en un inicio es plana y se vuelve irregular y sobreelevado conforme va creciendo.

Melanoma nodular

Es el segundo tipo más frecuente. Recuerdan a una ampolla hemorrágica, ya que tienen forma de cúpula oscura y tendencia a sangrar. Debido a la existencia de crecimiento vertical desde el inicio, hasta los más pequeños tienen capacidad de metastatizar.

Melanoma lentiginoso acral

Muy raro en la raza caucásica. Predomina fundamentalmente en raza negra y asiática. Se suele localizar en palmas y plantas, en el lecho subungueal y en superficies mucosas.

Melanoma sobre lentigo maligno

Es una forma rara de melanoma, representando tan sólo el 5% de ellos. Se desarrolla habitualmente a partir de un lentigo maligno (peca melanótica de Hutchinson) de ahí su nombre. El potencial de malignización es relativamente bajo. Suele aparecer en individuos mayores con exposición crónica al sol, sobre todo en la cara y en el cuello. Es más frecuente en mujeres.

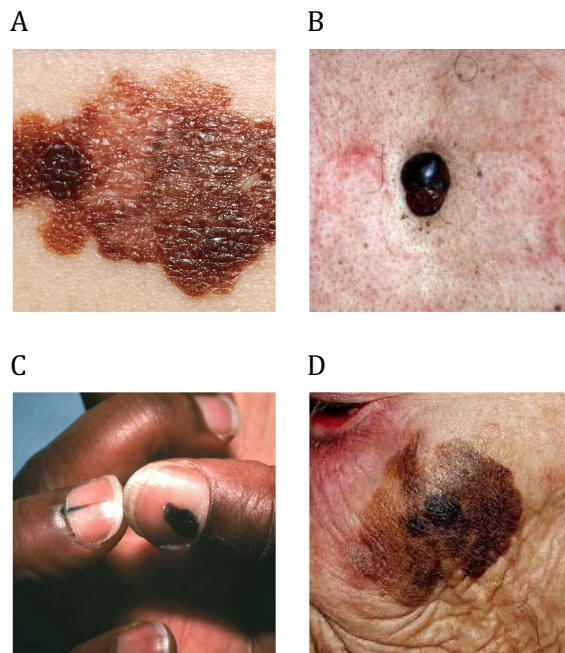


Figura 3: Tipos clásicos de melanoma
- A: Melanoma de extensión superficial
- B: Melanoma nodular
- C: Melanoma lentiginoso acral
- D: Melanoma sobre lentigo maligno

Además de estos tipos principales, existen otras variantes de melanoma cutáneo que cursan con manifestaciones inusuales y que, por lo tanto, no se encuadran dentro de la anterior clasificación. Algunos de ellos se definen por sus características histológicas y otros por la clínica que producen. En estas otras variantes incluimos:

Melanomas amelanóticos

Se trata de melanomas que carecen de una pigmentación clínica, por lo que su diagnóstico resulta tremendamente complicado. Suelen confundirse con verrugas o CE. El pronóstico y el tratamiento es el mismo que el de los melanomas pigmentados.

Melanoma con características de nevo de Spitz o melanoma “spitzoide”

Esta variante recibe su nombre debido a que muestra rasgos histológicos semejantes a los de un nevo de Spitz. En muchas ocasiones es necesario emplear FISH y CGH para diferenciarlo de esta entidad benigna, pero aún así sigue siendo difícil establecer un diagnóstico histológico definitivo.

Melanoma desmoplásico

La lesión clínica característica consiste en un nódulo o una placa roja, parda, negruzca o del color de la piel, que se suele localizar en zonas fotoexpuestas. No suele metastatizar a ganglios linfáticos pero es muy agresivo localmente y muy recidivante.

Nevo azul maligno

Se trata de un tumor dérmico raro de los melanocitos, que se localiza frecuentemente en la cabeza y especialmente en el cuero cabelludo. Consiste en un nódulo de color azul-negro, situado profundamente, que por lo general mide más de 1cm de diámetro. Tiene una alta tasa de recidiva y metástasis.

Otro aspecto a tener en cuenta es la **patogenia molecular** del MM. Los acontecimientos oncógenos iniciales que se producen en el melanoma, afectan frecuentemente a genes implicados en las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), como *BRAF*, *NRAS* y *KIT*. Es por esto que actualmente, también se pueden clasificar los melanomas a partir de hallazgos moleculares, lo que constituye una base racional para el tratamiento dirigido a determinadas dianas. La frecuencia de oncogenes mutados varía entre los melanomas de diferentes lugares del cuerpo y de zonas con distintos grados de daño por la radiación ultravioleta (RUV). Por ejemplo, los melanomas situados en piel expuesta de manera intermitente al sol, tienen más probabilidades de presentar mutaciones *BRAF*; estos melanomas tienen además una menor carga de mutaciones y contienen menos mutaciones con firma UV. Por otra parte, los melanomas que aparecen en zonas de exposición solar crónica tendrían menos probabilidades de presentar mutaciones *BRAF* y una mayor carga mutacional global, así como un mayor porcentaje de mutaciones con firma UV. Estos hallazgos pueden deberse, en parte, a una inducción directa de dímeros de pirimidina por la radiación UVB en el segundo grupo, frente una mutagenia indirecta por la radiación UVA y la formación de radicales libres en el primer grupo. También varían entre las diferentes partes del cuerpo los patrones de cambios en el número de copias de ADN. Como hemos señalado anteriormente, el descubrimiento de puntos de disfunción específicos en estas vías de señalización ha conducido a la era de los tratamientos dirigidos, lo cual nos ha permitido obtener una gran mejora en la supervivencia y el pronóstico del MM a día de hoy.

1.2.4 Factores de riesgo (9)

Si bien la relación entre los factores de riesgo y la incidencia del MM es compleja, la evidencia científica nos confirma que el aumento de la exposición a la radiación UV (UVR) es el principal factor responsable del desarrollo del melanoma. Junto con la UVR, los factores del huésped, así como los factores fenotípicos y genéticos, también son responsables de la probabilidad individual de desarrollar melanoma. Dividiremos los factores de riesgo entonces, entre aquellos que son **ambientales** y por lo tanto potencialmente modificables y aquellos inherentes al individuo por su **predisposición genética**.

Factores de riesgo ambientales

- Exposición solar: es el factor de riesgo más importante a la hora de desarrollar un MM. La exposición a la radiación ultravioleta se ha clasificado recientemente como carcinógeno de clase I; la radiación

ultravioleta incluye UVC (200–280 nm), UVB (280– 320 nm) y UVA (320–400 nm). La UVC es altamente tóxica, pero muy poca de ella llega a la tierra, ya que es protegida por la capa de ozono estratosférico. Los rayos UVB dañan directamente el ADN a través de la producción de fotoproductos que dañan el ADN y la formación de dímero de ciclobutano-pirimidina, mientras que la radiación UVA daña indirectamente el ADN a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (26). La exposición al sol se clasifica como "total, intermitente o crónica" con "historial de quemaduras solares" como un componente importante. La exposición al sol intermitente se refiere a períodos de exposición al sol intensos y cortos experimentados los fines de semana o en vacaciones en lugares soleados. La exposición crónica al sol se refiere a una exposición continua, de menor intensidad y que se observa principalmente en entornos ocupacionales. La exposición total al sol será la suma de exposiciones intermitentes y crónicas.

- Cabinas de bronceado: la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha identificado recientemente la radiación ultravioleta (UVR) emitida por las cabinas de bronceado como carcinógena (27). Las cabinas de bronceado emiten rayos UVA y UVB en cantidades de dos a cuatro veces más fuertes que el sol del mediodía. Cuanto más tiempo use una persona las camas de bronceado en interiores, más probabilidades tiene de desarrollar un melanoma en el futuro. También se observó una relación dosis-respuesta entre las horas totales ($P < 0.0001$), el número de sesiones ($P = 0.0002$) o años ($P < 0.006$) y el riesgo de MM (28).

- Recientemente se está investigando acerca de la influencia de los policlorobifenilos (PCB)(29), así como del cromo(30) y diversos factores ocupacionales(31)(32) en el posible desarrollo de un futuro MM. Estudios relativamente pequeños han encontrado también vínculos con los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el benceno y otros productos químicos utilizados en la industria gráfica. Los estudios de trabajadores de electricidad y electrónica han demostrado ser un grupo de riesgo a la hora de desarrollar melanoma. No obstante, cabe señalar que no todos los estudios han demostrado asociaciones positivas. Además debido al pequeño número de sujetos y al control incompleto de la confusión, no se pueden determinar vínculos fuertes.

Factores dependientes del paciente

- Piel clara: fenotipos I y II de Fitzpatrick; personas de ojos claros, pelo rubio o rojizo tienen una predisposición mucho mayor a la hora de desarrollar melanoma. De hecho, parece haber una relación inversa entre las personas de piel más oscura y la disminución del riesgo de melanoma.

- Eférides: se trata de manchas pigmentadas en la piel que aparecen con una mayor exposición al sol, comúnmente en individuos de piel clara. Son pigmentaciones benignas, sin embargo, el aumento de pecas se asocia con un mayor riesgo de MM. Las características fenotípicas y la tendencia a desarrollar pecas pueden usarse para identificar a las personas de alto riesgo que pueden ser objeto de vigilancia.

- Nevos: los nevos son un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de melanoma. La relación entre la exposición al sol, el desarrollo de nevos

y el riesgo de melanoma aún no se comprende completamente. Se teoriza que los melanocitos dentro de un nevus pueden ser más propensos a sufrir una transformación maligna. Varios estudios han demostrado que el melanoma puede surgir de nevos melanocíticos preexistentes en el 30% de los casos (33). Otros estudios han planteado la hipótesis de que múltiples nevos pueden ser un marcador de exposición solar previa, lo que sugiere que la exposición al sol y la cantidad de nevos tienen un efecto multiplicador sobre el riesgo de melanoma (34)(35). Los niños y adolescentes que han recibido educación sanitaria al respecto y que practican comportamientos de protección solar han disminuido el número de nevos nuevos durante su desarrollo. Es por ello que educar a la población y hacer campañas de fotoprotección es una tarea verdaderamente importante, ya que el riesgo de melanoma aumenta a medida que aumenta el número de nevos.

- Inmunosupresión: se ha visto que los pacientes con inmunodeficiencias, que reciben tratamientos inmunosupresores o que padecen neoplasias hematológicas, tienen también mayor riesgo de desarrollar melanoma.

- Historia familiar: los antecedentes familiares de melanoma son un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de melanoma, y representan el 10% de todos los casos de melanoma (36). Las personas con un pariente de primer grado con melanoma tienen un riesgo doblemente mayor de desarrollar melanoma en comparación con aquellos sin antecedentes familiares. Esta evaluación puede ser algo compleja, ya que varios miembros de la familia con melanoma pueden haber adquirido el tumor debido a la susceptibilidad genética, a exposiciones comunes, o posiblemente a ambas. Las mutaciones en el gen CDKN2A son las mutaciones genéticas más comunes entre las familias. También se ven mutaciones en el gen CDK4, pero ocurren con mucha menos frecuencia.

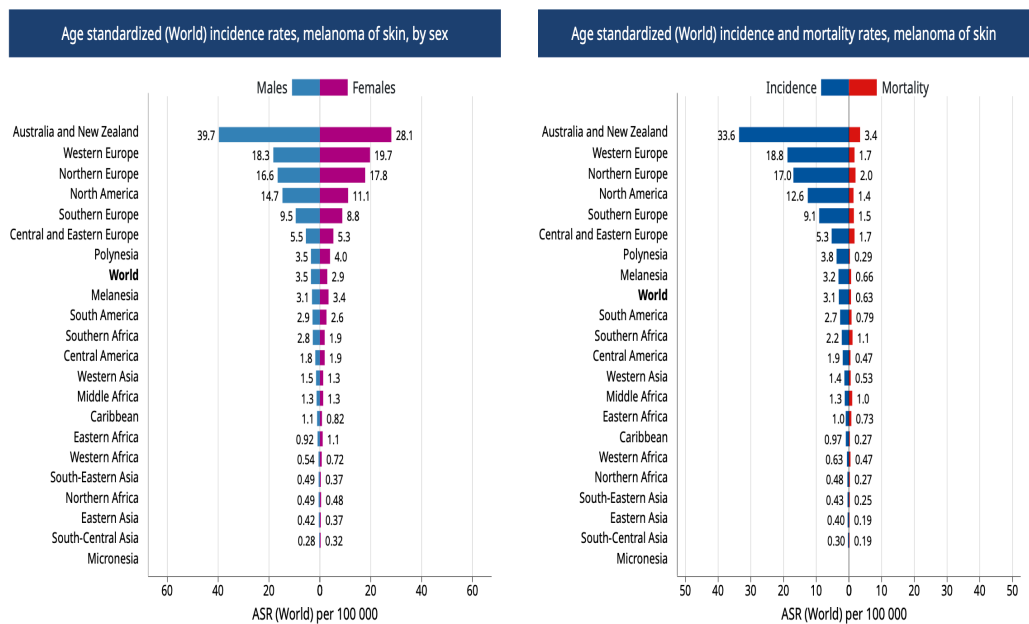
Los pacientes que tienen predisposición genética adquieren melanoma a una edad más temprana, suelen tener melanomas más delgados y a menudo tienen antecedentes de nevus displásicos o lesiones precursoras. También tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar melanomas primarios múltiples. Una patología a destacar dentro de este apartado es el síndrome de nevus displásico. Se trata de un síndrome familiar y hereditario que consiste en la aparición de melanomas en uno o más de los familiares de primer y segundo grado, presencia de un gran número de nevus (>50), alguno de ellos de morfología atípica y tamaño variable, y con características histológicas distintivas. Estos pacientes tienen un riesgo 100 veces mayor de desarrollar melanoma que la población normal y en el 50% de los casos aparecen antes de los 50 años.

1.2.5 Epidemiología

En la actualidad, se diagnostican más de 160.000 casos de melanoma al año en todo el mundo, de los cuales 81.000 ocurren en mujeres y 79.000 ocurren en

hombres(37). El MM afecta a personas de todas las razas y grupos étnicos, aunque como hemos explicado antes, su incidencia está íntimamente ligada al color de la piel y varía según la zona geográfica de residencia. De esta forma, la incidencia anual de melanoma es de más de 50 casos por cada 100.000 habitantes entre sujetos de piel clara residentes en Australia, mientras que en individuos de raza oscura suele ser inferior a un caso anual por cada 100.000 habitantes. Puede diagnosticarse a cualquier edad, incluso en recién nacidos, pero el mayor número de casos se sitúa entre los 30 y 40 años de edad. Es el cáncer más frecuente en adultos de raza blanca de 25 a 30 años. La afección de ambos sexos es similar, aunque parece predominar en el sexo femenino. Existen además, diferencias en cuanto a su localización en función del sexo: en las mujeres son muy frecuentes los melanomas localizados en el tercio distal de las piernas, en los brazos y en la espalda; en los varones predomina la localización en el tronco. También la raza es un factor determinante de la localización del melanoma. En las personas de raza negra o asiática los melanomas localizados en zonas no fotoexpuestas, como las palmas de las manos, las plantas de los pies, la piel subungueal y las mucosas, son mucho más frecuentes que en las de origen caucásico.

Como ya adelantábamos en la definición, aunque la incidencia del MM es unas 18 a 20 veces inferior a la del cáncer de piel no melanoma, el melanoma es responsable de más del 90% de las muertes por cáncer de piel a nivel global. Tanto la incidencia como la mortalidad por melanoma han aumentando durante las últimas décadas entre la población de raza blanca de todo el mundo. De hecho, de todos los tumores malignos del ser humano, el melanoma es el cáncer cuya incidencia ha aumentando a un ritmo más rápido en las últimas décadas (38).



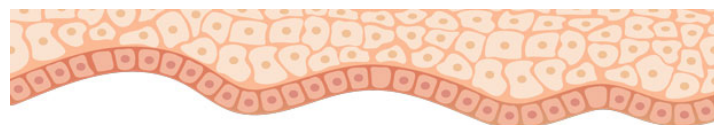
Gráfica 1: Datos de incidencia y mortalidad del MM extraídos de GLOBOCAN (39)

A nivel nacional contamos con un metaanálisis de 2016 de *Tejera-Vaquerizo et al.* que recoge los últimos datos epidemiológicos de MM en nuestro país. En este metaanálisis la tasa de incidencia global cruda se cifró en 8,82 (IC 95%: 7,59-10,04)/100.000 personas-año y la tasa de mortalidad por melanoma global cruda fue de 2,17 (IC 95%: 1,78-2,55) por 100.000 personas-año (40).

En España fallecen unas 710 personas al año por melanoma (el 0,8% de todas las muertes por cáncer y el 0,2 % del total de muertes). La mortalidad en nuestro país se puede considerar moderada (tasa ajustada mundial en 2002: 1,3 muertes/100.000habitantes/año entre los hombres y 0,9 entre las mujeres). Aumentó muy rápidamente durante los años los años 70 y 80, pero este ascenso se está moderando desde los 90, como sucede en el resto de Europa, sobre todo entre la población más joven, y en relación con un aumento de diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoz (37).

1.2.6 Diagnóstico (9) (41)

Una de las ventajas que tiene el melanoma es que, a pesar de tratarse de un proceso maligno de gran gravedad, se encuentra en la piel, con lo que puede ser diagnosticado “de visu”. Es por ello por lo que se hace necesario educar a la población ante este tipo de lesiones con el objetivo de conseguir un diagnóstico precoz y por consiguiente, un aumento en las probabilidades de éxito del tratamiento.



SIGNOS DEL MELANOMA

El ABCDE del melanoma te puede ayudar a detectarlo a tiempo:
En los melanomas las características que presentan las lesiones con mayor frecuencia vienen determinadas por la regla del **A, B, C, D, E**.

A	B	C	D	E
ASIMETRÍA UN LUNAR QUE NO TENGA FORMA OVALADA	BORDES IRREGULARES Y CON PICOS	COLOR VARIADO, NO HOMOGÉNEO. POR EJEMPLO: DE MARRÓN CLARO A NEGRO.	DIÁMETRO DIÁMETRO MAYOR DE 6 MM	EVOLUCIÓN CAMBIO DE ASPECTO EN CUANTO A TAMAÑO, COLOR O ESPESOR.

Ante cualquier lesión que presente alguna de estas características debe consultar con el dermatólogo a la mayor brevedad.

Figura 4: Acrónimo ABCDE para el diagnóstico de MM (42)

Así pues, el diagnóstico clínico de melanoma se basa en el **reconocimiento de las características clínicas de las formas de melanoma**. Esto consiste en

reconocer e identificar la transformación de nevos preexistentes, detectar un crecimiento asimétrico o bien, la observación de bordes imprecisos y la coloración abigarrada con áreas negras y áreas menos pigmentadas y azuladas que representan áreas de regresión. Es decir, cualquier lesión pigmentaria que experimente cambios en forma, contorno, color o tamaño, precisa un seguimiento exhaustivo y por lo tanto valoración médica. Los criterios clínicos a la hora de identificar un melanoma se resumen en el acrónimo **ABCDE**:

- **A**: Asimetría → una mitad distinta de la otra en cualquiera de sus ejes.
- **B**: Bordes → irregulares y mal delimitados.
- **C**: Color → heterogéneo (incluyendo tonalidades negras, cafés y canela).
- **D**: Diámetro → mayor de 6mm.
- **E**: Evolución → hace referencia a la transformación de la lesión. Cualquier variación o cambio del melanoma en el tiempo.

El dermatólogo se servirá de su experiencia clínica y de los citados criterios a la hora de realizar un diagnóstico. Para ello utilizará además de sus ojos, el **dermatoscopio**, técnica diagnóstica *in vivo* no invasiva que permite estudiar lesiones cutáneas. El dermatoscopio mejora la precisión diagnóstica de las lesiones hiperpigmentadas y sobre todo, el diagnóstico precoz de lesiones potencialmente malignas como lo es el melanoma. Asimismo será fundamental la **historia clínica** del paciente, especialmente su historial de exposición solar y sus antecedentes familiares.

Cuando tenemos en consulta a un paciente con una lesión que puede ser sugestiva de melanoma, el siguiente paso a realizar es una biopsia escisional con márgenes laterales de 1 a 5 mm. Esto es debido a que, pese a que el diagnóstico inicial sea “de visu” el diagnóstico final nos lo dará el **estudio histopatológico**. Una buena descripción de la anatomía patológica es fundamental para poder establecer la estadificación, el tratamiento y el pronóstico adecuado del melanoma.

El **índice de Breslow**, que mide el espesor tumoral en milímetros, es el factor pronóstico más importante en ausencia de metástasis ganglionares o a distancia. Este índice se calcula midiendo en forma vertical el grosor del melanoma, desde la capa granulosa de la epidermis hasta donde se vean células tumorales en profundidad.

1.2.7 Estadificación del melanoma según la AJCC (“American Joint Committee on Cancer”, 8ª Edición 2018) (43)

En el año 2018 se publica la 8ª edición de la AJCC, que introduce cambios de gran relevancia en lo que a cáncer cutáneo respecta (44). En relación con el MM, el valor del índice mitótico desaparece y el pronóstico del tumor primario se define a partir del índice de Breslow y la ulceración. Además, el espesor pasa a registrarse con una precisión de 0,1 mm y aparece el concepto de T0 para los melanomas metastásicos en los que el primario ha regresado completamente. Existen diferencias en la categoría N de todos los sistemas de estadificación de cáncer cutáneo, y en relación con la categoría M, en el melanoma aparece la

categoría M1d que hace referencia a la afectación metastásica del SNC, la cual hasta este momento, se incluía dentro de la categoría M1c .

Gracias a la estadificación TNM y su constante revisión en el tiempo, podemos ejercer una medicina basada en la evidencia que nos ayudará a enfocar los tratamientos de nuestros pacientes y a proporcionar un diagnóstico más certero de las lesiones cutáneas.

A continuación se muestran las **tablas del TNM** en el MM, desgranando por partes la **T** (tamaño=breslow/ulceración), la **N** (ganglios regionales afectados/satélites, microsátelites y metástasis en tránsito) y la **M** (presencia o ausencia de metástasis/niveles de LDH). Finalmente también se incluye el **estadiaje** final del MM aunando los conceptos anteriores.

CRITERIOS “T”

CATEGORÍA “T”	BRESLOW (espesor en mm)	ULCERACIÓN
Tis	No aplicable	No aplicable
T1	<= 1,0mm	Desconocido o sin especificar
T1a	<0,8mm	Sin ulceración
T1b	<0,8mm 0,8-1,0mm	Con ulceración Sin ulceración
T2	1-2mm	Desconocido o sin especificar
T2a	1-2mm	Sin ulceración
T2b	1-2mm	Con ulceración
T3	2-4mm	Desconocido o sin especificar
T3a	2-4mm	Sin ulceración
T3b	2-4mm	Con ulceración
T4	>4mm	Desconocido o sin especificar
T4a	>4mm	Con ulceración
T4b	>4mm	Sin ulceración

Tabla 1: Categoría T según la AJCC (8ª edición 2018)

CRITERIOS “N”

CATEGORÍA “N”	Nº DE GANGLIOS REGIONALES AFECTADOS	PRESENCIA DE SATÉLITES, MICROSATÉLITES Y METÁSTASIS EN TRÁNSITO
N0	No se detectan metástasis regionales	No
N1	Un ganglio afectado o presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsátelites sin afectación ganglionar	

N1a	Uno oculto clínicamente	No
N1b	Uno detectado clínicamente	No
N1c	No hay enfermedad regional ganglionar	Sí
N2	Dos o tres ganglios afectados o uno sólo con presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsátélites	
N2a	Dos o tres ganglios ocultos clínicamente	No
N2b	Dos o tres, al menos uno de ellos detectado clínicamente	No
N2c	Uno clínicamente oculto o clínicamente detectado	Sí
N3	Cuatro o más ganglios afectados o presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsátélites con dos o más ganglios o cualquier conglomerado adenopático con o sin metástasis en tránsito, satélites y/o microsátélites	
N3a	Cuatro o más ganglios clínicamente ocultos	No
N3b	Cuatro o más y al menos uno de ellos clínicamente detectado o cualquier conglomerado adenopático	No
N3c	Dos o más clínicamente ocultos o clínicamente detectados y/o presencia de cualquier conglomerado adenopático	Sí

Tabla 2: Categoría N según la AJCC (8ª edición 2018)

CRITERIOS “M”

CATEGORÍA “M”	LUGAR ANATÓMICO	NIVELES DE LDH
M0	No evidencia de metástasis a distancia	No aplicable
M1	Evidencia de metástasis a distancia	
<u>M1a</u>	Metástasis a distancia en piel, tejidos blandos incluido músculo y/o ganglios linfáticos no regionales	No especificado
M1a (0)	“”	No elevado
M1a (1)	“”	Elevado
<u>M1b</u>	Afectación metastásica en pulmón con o sin afectación de zona M1a	No especificado
M1b (0)	“”	No elevado
M1b (1)	“”	Elevado
<u>M1c</u>	Afectación metastásica visceral distinta de SNC con o sin afectación de zonas M1a, M1b	No especificado
M1c (0)	“”	No elevado
M1c (1)	“”	Elevado

M1d	Afectación metastásica del SNC con o sin afectación de zonas M1a, M1b, M1c	No especificado
M1d (0)	“”	No elevado
M1d (1)	“”	Elevado

Tabla 3: Categoría M según la AJCC (8ª edición 2018)

ESTADIFICACIÓN

T	N	M	ESTADIO PATOLÓGICO
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Tis o cualquier T	>=N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV
T	N	M	ESTADIO PATOLÓGICO
T1a/b-T2a	N1 o N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c o N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c o N3a/b/c	M0	IIIC
T3b-T4a	>=N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b o N3c	M0	IIIC

Tabla 4: Estadificación del melanoma según la AJCC (8ª edición 2018)

1.2.8 Tratamiento (45)

El tratamiento fundamental y con mejores resultados cuando el tumor está localizado y no sobrepasa la membrana basal, es la **extirpación quirúrgica completa con márgenes**, ya que nos otorga una supervivencia de prácticamente el 100%. Así pues la cirugía del MM consiste en la extirpación del tumor primario hasta el tejido celular subcutáneo añadiendo además un margen de 1-5 mm de piel sana. Tras la biopsia escisional y conocido el índice de Breslow así

como la existencia o no de ulceración en la lesión, se procederá a realizar una ampliación de la exéresis de entre 1-2 cm de margen y hasta la fascia. El objetivo final de esta ampliación de márgenes es reducir al máximo la capacidad de recidiva local del tumor.

En el caso de que el tumor no estuviese localizado y existiesen metástasis loco-regionales, se procedería a la realización de linfadenectomía. Una excepción a la realización sistemática de esta cirugía, sería si se detectase la afectación ganglionar a través de biopsia selectiva del ganglio centinela (técnica de la que hablaremos más adelante), en cuyo caso se puede discutir si realizar o no esta intervención. Asimismo el tratamiento adyuvante con inmunoterapia y la terapia dirigida en determinados tipos de melanoma parecen reducir también el riesgo de recidiva.

El siguiente caso que nos podemos encontrar, es un paciente con melanoma que acude a consulta presentando ya metástasis a distancia. Hace unos años el pronóstico de estos pacientes era francamente malo. Si bien la supervivencia una vez llegados a este punto sigue dejando bastante que desear, los nuevos avances en tratamiento del MM han permitido aumentarla de manera considerable. Desde la introducción de la inmunoterapia, el tratamiento del melanoma en este estadio ha sufrido una revolución, consiguiéndose cifras de supervivencia superiores a las que se alcanzaban con los tratamientos previos. Los fármacos inmunomoduladores disponibles actualmente (ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab) van dirigidos principalmente frente a las moléculas de superficie CTLA-4 y PD-1, que ejercen un efecto inhibitor sobre la respuesta inmune antitumoral (46). Se trata de un tratamiento en pleno proceso de expansión, y la investigación se dirige hacia el descubrimiento de nuevas moléculas, las combinaciones de los fármacos disponibles o la identificación de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes idóneos para cada terapia. Estos novedosos fármacos parecen adelantarnos que el estímulo de la respuesta inmune es un elemento fundamental en el tratamiento frente al melanoma, y probablemente formará parte de todos los esquemas terapéuticos que vayan surgiendo frente a este tumor.

En cuanto a la utilización de radioterapia en el MM se utilizará de manera eminentemente paliativa, para tratar metástasis cuando éstas no sean operables y sean sintomáticas o cuando hay recidiva local del tumor primario. Las dosis y fraccionamiento de la radioterapia oscilarán fundamentalmente en función de la localización tumoral, del riesgo de complicaciones previsibles y del objetivo del tratamiento (47).

Finalmente y con respecto a la anteriormente citada **BSGC** (48), destacar que se trata de una técnica que suscita mucha controversia. El concepto de ganglio centinela hace referencia al primer ganglio hacia el que drena el tumor y que asienta en su área específica de drenaje. Se realiza un mapeo linfático con la inyección de un isótopo radiactivo perilesional que se detecta intraoperatoriamente con una gammasonda y permite la identificación del ganglio centinela, que se extirpa. Posteriormente, se realiza de forma diferida su estudio histopatológico. Si los ganglios centinela no están afectados, es probable que el cáncer no se haya diseminado y por lo tanto no sería necesario realizar una linfadenectomía. Si, por lo contrario, esta biopsia demostrase alteraciones morfológicas indicativas de afectación metastásica, se podría indicar una

linfadenectomía total o una ampliación de la misma. Como vemos la BSGC es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas por lo que sólo puede ser realizada con éxito si existe una estrecha colaboración entre cirujanos, patólogos y médicos especialistas en Medicina Nuclear. Pese a que previamente ha habido mucha controversia a la hora de ponerla en práctica, hoy en día se considera la prueba de referencia para la estadificación ganglionar del melanoma cutáneo y gracias a ella, se ha disminuido la morbilidad y la realización de linfadenectomías innecesarias. Generalmente se recomienda a todos los pacientes con melanoma primario sin evidencia de metástasis regionales ni a distancia en el que el riesgo de metástasis ganglionares es igual o superior al 10 % (estadios clínicos IB (T2a) y II de la octava clasificación de la AJCC)(49). La BSGC, al determinar las regiones de drenaje linfático, nos ayuda también a realizar un seguimiento más preciso de los pacientes y nos permite identificar a aquellos con diseminaciones subclínicas que pudieran beneficiarse precozmente de tratamiento adyuvante.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática ha sido sintetizar la evidencia disponible sobre la influencia del embarazo en el pronóstico del melanoma. De esta manera, a través de una búsqueda bibliográfica sistemática hemos querido dar respuesta a una pregunta clínica predefinida (PICO): **¿el embarazo influye negativamente en el pronóstico del melanoma (comparado con mujeres no embarazadas)?**

Así, dentro de la pregunta de investigación, diferenciamos tres apartados:

1. ¿El embarazo influye negativamente en el pronóstico del melanoma? (Supervivencia global/específica de melanoma/libre de enfermedad).
2. ¿Los melanomas son significativamente más gruesos en la embarazada? (Breslow/estadificación)
3. ¿El embarazo altera la historia natural de los nevos preexistentes?

El objetivo práctico final es, entonces, poder recomendar a nuestras pacientes con antecedente de melanoma y deseos genésicos, que se queden o no embarazadas.

Pregunta PICO

P	I	C	O
<ul style="list-style-type: none"> • Población • Paciente • Problema • Descripción 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención • Exposición • Factor pronóstico • Factor de riesgo • Prueba Dx • Medicamento • Cirugía • No tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación • Alternativa • 2 medicamentos • V.S. Placebo • V.S. No medicamento • 2 probables DX • 2 tratamientos QX • Control 	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome • Resultado de interés clínico • Qué se busca lograr? • Morbilidad • Mortalidad • Complicaciones • Síntomas • Calidad de vida • Días de estancia hospitalaria

Figura 5: Estructura de la pregunta PICO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Antes de revisar la literatura, buscamos en la base de datos *Epistemonikos* (www.epistemonikos.org), que es específica de revisiones sistemáticas. Existe una revisión sistemática y metaanálisis disponible sobre este tema del 2015 (*Byrom et al.*), pero se focaliza sólo en el apartado 1 de nuestra pregunta PICO, existen nuevas publicaciones al respecto en los últimos 4 años y se podría reforzar la metodología utilizada.

También buscamos en la base de datos *PROSPERO* (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>) de las revisiones que están en elaboración, y procedimos a registrar la nuestra. La finalidad fue revisar en qué estaban trabajando otros autores para evitar la duplicación de esfuerzos y para permitir a los lectores comprobar que hemos investigado según lo planificamos y no se ha adaptado la revisión a los resultados que obtenemos.

Asimismo planteamos un nuevo enfoque práctico de cara al manejo clínico de pacientes mujeres con antecedentes de melanoma que desean quedarse embarazadas. La mayoría de recidivas de MM ocurre en los primeros cinco años (50)(51)(52), por lo que algunos autores aconsejan posponer el embarazo unos dos o tres años (53)(54). No obstante, la tendencia actual consiste en individualizar y hacer una valoración de cada caso particular, teniendo en cuenta los siguientes parámetros: índice de Breslow, estadio de la enfermedad, edad de la paciente y sus deseos genésicos (55)(56)(57). Con este estudio lo que buscamos es poder orientar a nuestras pacientes que desean concebir, acerca de la influencia de la gestación en el pronóstico de su enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

I. Tipo de estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) integrando la literatura de los estudios seleccionados de las distintas revistas científicas consideradas relevantes para el mismo. La RS fue formada por dos pares de revisores que trabajaron en paralelo y de forma ciega en la adquisición y síntesis de la evidencia (NMC y LIP/SPM y EFC). El proceso de revisión fue desarrollado y planificado de antemano (a priori) para reducir sesgos y eliminar estudios irrelevantes o de baja calidad.

II. Estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y fuentes de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda sistematizada de la literatura médica de los últimos diez años desde 2009 hasta 2019. Se han revisado portales como *Pubmed*, *Embase*, *Cochrane*, así como las principales revistas del ámbito médico-quirúrgico internacional.

Dentro de la búsqueda tan sólo hemos incluido aquellos artículos que se correspondían con ensayos clínicos, cohortes y casos y controles.

Los estudios se identificaron como elegibles para revisión si se investigaron los resultados del melanoma en mujeres que experimentasen un embarazo **después** del diagnóstico y tratamiento de melanoma, si incluían un grupo de comparación, y si las medidas de resultado informadas fueron riesgo de muerte por melanoma y/o supervivencia libre de enfermedad.

Los diseños debían ser estudios poblacionales, clínicos y hospitalarios, estudios de cohorte de mujeres en edad fértil con diagnósticos confirmados de melanomas cutáneos primarios.

Los grupos de comparación elegibles incluyeron nulíparas/mujeres nulíparas o mujeres que no quedaron embarazadas después de su diagnóstico de melanoma.

Se han empleado palabras clave en inglés y se han combinado las mismas para obtener resultados relevantes e inclusivos del objeto de estudio.

La estrategia de búsqueda completa fue la siguiente:

(Melanoma[MH] OR Melanoma [TW] OR Melanoma, amelanotic [MH] OR Melanoma, amelanotic [TW] OR Melanoma, cutaneous malignant [TW]) AND (Pregnancy [MH] OR Pregnancy [TW] OR Pregnant women [MH] OR Pregnant women [TW] OR Maternal-Fetal Relations [MH] OR Maternal-Fetal Relations [TW] OR Infant, Newborn [MH] OR Infant, Newborn [TW]) AND (Prognosis [MH] OR Prognosis [TW] OR Neoplasm grading [MH] OR Neoplasm grading [TW] OR Neoplasm staging [MH] OR Neoplasm staging [TW] OR Treatment outcome [MH] OR Treatment outcome [TW] OR Disease-Free survival [MH] OR Disease-Free survival [TW] OR Progression-Free survival [MH] OR Progression-Free survival [TW] OR Survival [MH] OR Survival [TW] OR Mortality [MH] OR Mortality [TW] OR Survival Analysis [MH] OR Survival Analysis [TW] OR Survival rate [MH] OR Survival

rate [TW] OR Kaplan-Meier estimate [MH] OR Kaplan-Meier estimate [TW] OR Demography [MH] OR Demography [TW] OR Breslow [TW] OR Breslow depth [TW] OR Breslow level [TW] OR Clark level [TW] OR TNM [TW])

III. Criterios de exclusión

Se han desestimado todos aquellos estudios de años anteriores al 2009, las revisiones tanto narrativas como sistemáticas, los *case reports*, las series de casos, las cartas al editor, artículos que duplicasen la información y aquellos con falta de datos para completar el estudio (en resumen, toda la literatura gris ha sido directamente eliminada). Asimismo se han aplicado criterios de exclusión por la tipología de los artículos, según las siguientes características: diseño del estudio y el tamaño de la muestra suficiente para abordar los objetivos de investigación, generalización (representatividad de la muestra), métodos de selección de participante o condición, respuesta y tasa de deserción, medición de variables de estudio, control de confusión, adecuación de análisis estadísticos, calidad de los informes, calidad de intervención/condición y conflicto de intereses de los autores.

IV. Selección de estudios: cribado de resúmenes y textos completos (PRISMA)

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, la lista de resúmenes al completo fue evaluada por dos revisores independientemente (LIP y NMC). En esta primera fase, se identificaron y seleccionaron aquellos estudios que cumplieran los criterios definidos a priori en el protocolo y contenidos en un formulario de evaluación (*study eligibility form*), que se aplicó a cada estudio arrojado por la búsqueda bibliográfica.

En los casos en los que no se pudo tomar una decisión basada en la información del resumen, se marcaron como “inciertos”, se incluyeron en esta etapa y requirieron de la evaluación del texto completo para tomar la decisión final.

Los resultados combinados de ambos revisores fueron filtrados por un tercer revisor (SPM/EFC) en caso de discrepancias, con el fin de resolver los conflictos de selección.

Tras la selección de los resúmenes se pasó a un segundo escalón seleccionando los textos completos de los trabajos identificados previamente. La selección de texto completos siguió los mismos principios que la selección de resúmenes. Una diferencia, sin embargo, es que en la evaluación del texto completo no se definió ningún estudio como “incierto”, llegando a la selección final de los estudios a incluir. En esta etapa los revisores justificaron la inclusión o la exclusión de un texto completo. Todo este proceso de la selección de estudios de una RS se resumió en una figura o diagrama de flujo (PRISMA) que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los mismos.

V. Variables estudiadas

En la base de datos (SPSS) se recogieron las siguientes variables para cada estudio:

- País: Control/intervención
- Período de reclutamiento: grupo entero/control/intervención/valor
- Información referente a la calidad del estudio, como son: naturaleza del estudio (retrospectivo, prospectivo), aleatorización o no de los pacientes, multicentricidad, ámbito nacional o internacional, número de centros, etc. Esto permitirá identificar el nivel de evidencia de cada estudio.
 - Datos descriptivos de cada cohorte incluida, como son: datos demográficos (edad al diagnóstico, tiempo entre el diagnóstico del melanoma y el embarazo), tamaño de la muestra y de cada brazo, número de pacientes excluidos y aquellos perdidos durante seguimiento, periodo de seguimiento.
 - SG: grupo entero/control/intervención/valor P
 - SLE: grupo entero/control/intervención/valor P
 - SEM (supervivencia específica de melanoma): grupo entero/control/intervención/valor P
 - Estadío agrupado (I-II-III): grupo entero/control/intervención/valor P
 - Breslow: grupo entero/control/intervención/valor P
 - Cambio en los nevos sí/no: grupo entero/control/intervención/valor P
 - Especificar: N/A: not available (no disponible y no calculable por los autores); N/R: not reported (no presentado, pero podría haberse calculado por los autores) aplicable; N/S: not significant difference (diferencia no significativa).
 - Datos ajustados y no ajustados (análisis uni y multivariante) cuando estos estén disponibles.

Estas variables han sido recogidas de forma sistemática y homogénea para comparar estudios posteriormente estandarizados con el objetivo de no perder información potencialmente relevante

RESULTADOS

I. Extracción de datos

Para la obtención de conclusiones se ha realizado un registro riguroso y detallado de las características de los estudios seleccionados. Se hizo una revisión inicial de 944 artículos de las principales revistas médico-quirúrgicas (*Medline/Pubmed, Embase, Cochrane*), descartando 899 artículos y quedando un total de 42 artículos. A continuación realizamos una segunda criba de esos 42 artículos ajustándonos estrictamente a nuestros criterios de inclusión y exclusión, quedando finalmente cuatro artículos sobre los que se rige todo este estudio. El motivo fundamental de exclusión en esta segunda criba fue que los melanomas no fueron diagnosticados ANTES sino durante o después del embarazo.

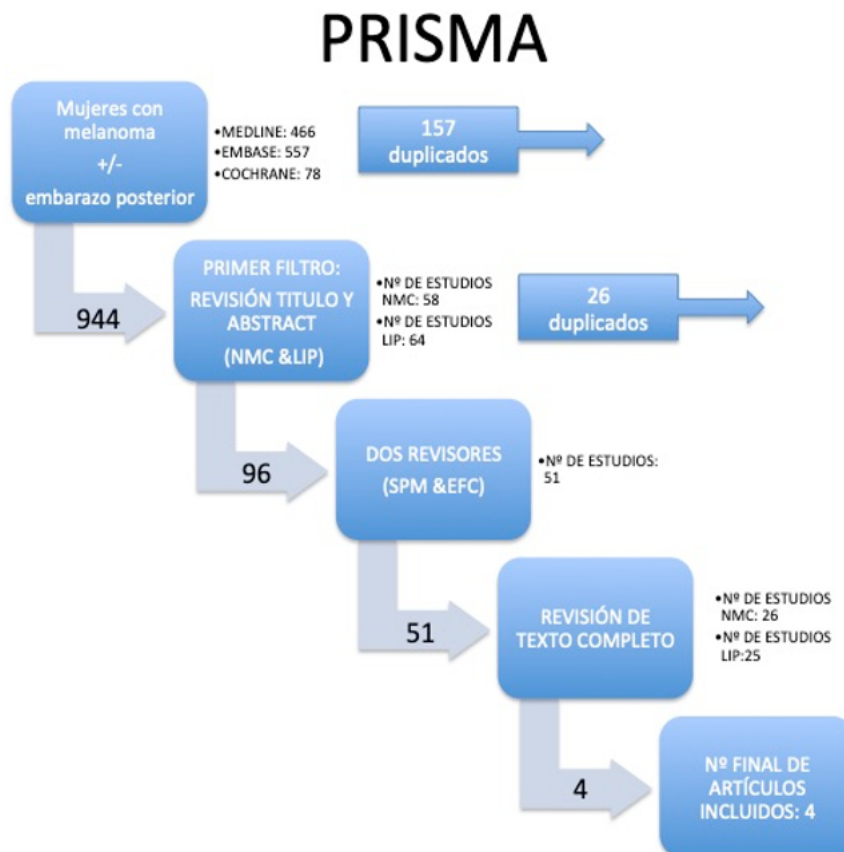


Figura 6: Diagrama de flujo PRISMA. Resultados finales tras procesos de cribado.

II. Características de los estudios

Los cuatro estudios eran de cohortes retrospectivas, no aleatorizados. Tres eran estudios poblacionales basados en datos provenientes de departamentos de estadística (1, 3, 4) y uno desde una población hospitalaria (2). Las características generales de los estudios incluidos se resumen en la siguiente tabla:

Referencia	País	Período	Número de centros
Lens/2004 (1)	Suecia	1958-1999	6
Savoia/2007 (2)	Turín	1975-2005	1
Stensheim/2008 (3)	Noruega	1967-2002	2
Vihinem/2012 (4)	Finlandia	1990-2009	1

Tabla 5: Características generales de los estudios incluidos.

En cuanto a las características de las pacientes, aquellas que tuvieron un embarazo tras el melanoma tenían menor edad al diagnóstico (rango 26-29 años) que las que no los tuvieron (rango 36.6-40 años). Solo en un estudio (3) se reflejó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el embarazo (42 meses). El período de seguimiento varió entre 53.20 y 360 meses.

Referencia	Nº de pacientes		Edad al diagnóstico		Período de seguimiento
	Casos	Controles	Casos	Controles	
Lens/2004 (1)	966	4567	26,5	36,60	154,80
Savoia/2007 (2)	54	609	29,00	38,00	360,00
Stensheim/2008 (3)	797	3949	26,00	40,00	182,40
Vihinem/2012 (4)	10	55	29,00	38,30	53,20

Tabla 6: Nº de pacientes, edad al diagnóstico y período de seguimiento.

Con respecto a las características del melanoma, no se incluyó el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico en ninguno de los cuatro estudios. El índice de Breslow se comparó en 3 de los estudios, pero solo se detectaron diferencias estadísticamente significativas en uno de ellos, según muestra la siguiente tabla:

Referencia	Índice de Breslow (mm)		p
	Casos	Controles	
Lens/2004 (1)	,93	1,11	1,00
Savoia/2007 (2)	1,80	1,01	,00
Stensheim/2008 (3)			
Vihinem/2012 (4)	1,39	1,39	

Tabla 7: Índice de Breslow.

Finalmente, los resultados más heterogéneos se obtuvieron en la medición del pronóstico de la enfermedad. En cada estudio la forma de evaluar los resultados fue diferente:

En el artículo de *Lens* dan el HR de la mortalidad global (MG), en el de *Savoia* la mortalidad global a 5 años en porcentaje, en el de *Stensheim* el HR crudo y ajustado de la muerte específica por melanoma y en el de *Vihinem* la supervivencia libre de enfermedad en porcentaje.

Referencia	Medida	Casos	Controles	Grupo entero	HR ajustado	HR crudo	p
Lens/2004 (1)	Mortalidad global				0,58 (0,32-1,05)		1,00
Savoia/2007 (2)	Mortalidad global	9,20	119,80				
	SLE a 5 años	72%	92%				0,00
	SG a 5 años	85%	98%				0,00
Stensheim/2008 (3)	MEM				0,86 (0,60-1,22)	0,63 (0,46-0,88)	
Vihinem/2012 (4)	SLE	54,8	29,0	46,9			

Tabla 8: Resultados de mortalidad global, SLE, SG y MEM.

HR: hazard ratio, MEM: mortalidad específica por melanoma, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SG: supervivencia global

A pesar de que contactamos por e-mail con los cuatro grupos de trabajo, finalmente no obtuvimos respuesta y no pudimos sintetizar la evidencia de forma cuantitativa, ya que faltaban datos relevantes de cara a realizar un metaanálisis.

DISCUSIÓN

Durante el embarazo, el cuerpo de la mujer experimenta una serie de cambios hormonales y fisiológicos para asegurar el crecimiento y desarrollo del feto mientras se mantiene la homeostasia. Se producen grandes aumentos de estrógenos y progesterona principalmente, así como de hormonas peptídicas como la relaxina, un importante vasodilatador producido por el cuerpo lúteo (58). La aparición de una neoplasia maligna durante el embarazo (0,07%) supone una situación compleja y ambivalente que requiere formación científica para su manejo, así como apoyo psicológico y preparación ética. Entendemos como **cáncer y embarazo** toda neoplasia maligna que se produzca durante la gestación o hasta un año después del parto.

La cuestión de cómo un embarazo afecta a los tumores malignos se ha investigado durante décadas. El mecanismo mediante el cual el organismo materno permite el crecimiento de un “cuerpo extraño” puede inducir a pensar en cierta permisividad del sistema inmunitario, y por tanto una facilidad aumentada para el desarrollo y crecimiento tumoral. No obstante, parece que mientras sí tolera el crecimiento ordenado de la gestación, no parece existir esta facilidad con un crecimiento desordenado como la neoplasia(59)(60).

Asimismo, históricamente, se ha planteado la hipótesis de que los niveles elevados de estrógenos aumentan la agresividad biológica de las células cancerosas consideradas dependientes de hormonas, como el cáncer de mama y de ovario y también el melanoma (61)(62). Estudios antiguos que parecen confirmar esta supuesta influencia (63), han sido los responsables de que el grueso de la literatura verse sobre cáncer y embarazo. Lejos de lo que se creía hasta hace unas décadas, evidencias actuales parecen demostrar que el embarazo no influye negativamente en el pronóstico de mujeres diagnosticadas con cáncer. Cuando se diagnostica en etapas tempranas, el cáncer no parece alterar la evolución de la gestación, por lo que el pronóstico de la enfermedad está más en relación con los factores de riesgo clásicos del cáncer (estadio T avanzado, presencia o ausencia de metástasis, adenopatías) que con supuestos efectos hormonales del embarazo. Por ejemplo, podemos comprobar que en diversos estudios aquellas pacientes con etapas avanzadas de melanoma frecuentemente dan a luz prematuramente, por cesárea, con menor peso neonatal y poseen mayores tasas de morbilidad y mortalidad neonatal; mientras que aquellas con tumores localizados y bien controlados suelen tener un embarazo y parto dentro de la normalidad. (64)(65)(66).

Por todo lo anteriormente expuesto, desde hace unos años, todos los esfuerzos de la investigación científica parecen dirigidos a estudiar esa supuesta relación entre el embarazo y los cánceres dependientes de hormonas.

En la literatura actual se encuentran artículos e investigaciones que estudian cáncer y embarazo de manera simultánea. En lo que al melanoma respecta, se han llegado a elaborar términos como el de **PAM** (Pregnancy-associated Melanoma) por tratarse de uno de los tumores más frecuentes durante el embarazo (67).

Consecuencia de la gran cantidad de estudios, vemos resultados dispares entre ellos y diversas conclusiones que entran en conflicto entre sí. La preponderancia de la evidencia sugiere que MM diagnosticados antes, durante o después del embarazo no afectan al pronóstico. Algunos MM diagnosticados durante el embarazo tienen un mayor índice de Breslow pero esto

puede deberse simplemente a un retraso en el diagnóstico. La evidencia disponible sugiere que no hay diferencia significativa en profundidad tumoral primaria o ubicación anatómica de MM diagnosticado en la mujer embarazada en comparación con MM en la mujer no embarazada. Consecuencia de estos hallazgos, *Driscoll et al.* (60) concluyen que las mujeres en edad fértil diagnosticadas de MM deben ser informadas sobre futuros embarazos en base a factores pronósticos establecidos, como pueden ser el índice de Breslow, la ulceración, la tasa mitótica así como la etapa general de la enfermedad. El consenso actual determina que el melanoma durante el embarazo no tiene peor pronóstico(68)(60)(69)(70)(60), sin embargo, uno de los metaanálisis más recientes respecto al tema parece poner en entredicho esta premisa. *Kyrgidis et al.*(4) indican que el PAM se asocia con un peor pronóstico que el melanoma no relacionado con el embarazo, tanto en términos de supervivencia general como de supervivencia libre de enfermedad. No obstante ponen en relevancia posibles sesgos de selección en su análisis así como la limitación sobre la definición de PAM, que no parece ser unánime en los estudios que incluyen. Asimismo y siendo conscientes de lo anterior, anticipan que la diferencia observada entre supervivencias PAM Vs. Non-PAM de su estudio, será ampliada con futuros estudios de mejor calidad.

Como veníamos adelantado, el grueso de la literatura disponible versa sobre el melanoma durante el embarazo (PAM) y no sobre el embarazo posterior a diagnóstico de MM, que es el tema que desarrollamos en esta RS. A excepción del metaanálisis de *Byrom et al.* (6) nos encontramos ante una carencia de evidencia cuantitativa respecto al tema.

En cuanto al metaanálisis de *Byrom*, de manera semejante a lo que ocurrió con nuestra RS, de las 304 citas incluidas en su estrategia de búsqueda, sólo 5 estudios cumplieron los criterios de inclusión (71)(72)(73)(74)(63). De los cuales, dos de ellos coinciden con los de nuestra RS (*Lens et al.* y *Stensheim et al.*). Los 5 artículos evaluaron la muerte por melanoma y 2 de los 5 evaluaron la recurrencia. Los resultados indican que no hubo un efecto significativo del embarazo posterior en la mortalidad por melanoma después de 11 a 20 años de seguimiento (índice de riesgo combinado, 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,60-1,09) y tampoco hubo diferencias significativas en la recurrencia del melanoma. Sólo uno de ellos (74) incluyó pacientes con todas las etapas de melanoma más allá del estadio 1.

A la vista de los datos mencionados, *Byrom* concluye que la evidencia actual no respalda la hipótesis de que el embarazo posterior al tratamiento exitoso del melanoma empeore el pronóstico. Sin embargo, advierte que debido al pequeño número de estudios identificados y al amplio IC para el HR en el metaanálisis, es preferible abordar a estas pacientes con cierta precaución, aunque el asesoramiento dependerá en gran medida de factores pronósticos conocidos como el grosor y la ulceración del tumor primario. Además indica que dado que los hallazgos del metaanálisis incluyeron melanomas localizados, todavía no se puede descartar un efecto del embarazo posterior en el pronóstico de un melanoma avanzado. A propósito de lo anteriormente mencionado, justifica un enfoque preventivo con respecto al consejo de maternidad en las supervivientes de melanoma.

Nuestra intención con esta RS fue evaluar la potencial influencia del embarazo en el pronóstico de un melanoma previo y poder así aconsejar a nuestras pacientes en sus deseos genésicos, en base a la evidencia científica disponible. Sin embargo, la evidencia disponible es realmente escasa y las pautas actuales sobre melanoma son inconsistentes en sus consejos para las supervivientes de melanoma con respecto a futuros embarazos. Como adelanta *Byrom et al.* ni las pautas de melanoma de la Academia Americana de Dermatología de 2011(75) ni las pautas del Foro Europeo de Dermatología de 2012(76) para el manejo del melanoma tienen

recomendaciones con respecto a embarazos posteriores, mientras que las pautas actuales de práctica clínica para el manejo del melanoma en Australia y Nueva Zelanda(77) recomiendan que las mujeres eviten el embarazo durante 2 a 5 años después del diagnóstico de melanoma.

Precisamente por esta falta de consenso entre diferentes guías y teniendo en cuenta que la revisión de *Byrom* se focaliza sólo en el apartado número 1 de nuestra pregunta PICO, además de llamar la atención sobre los escasos artículos que hay disponibles, decidimos hacer una nueva revisión respecto a este tema. Nuestra idea principal era encontrarnos con nuevas publicaciones al respecto en estos últimos cuatro años y reforzar la metodología empleada. No obstante, parece que la tendencia de estos últimos años sigue siendo el estudio del cáncer durante el embarazo y no posteriormente, siendo este tipo de estudios hallazgos anecdóticos dentro de toda la literatura disponible.

Para evaluar la posible influencia de un embarazo posterior en el pronóstico de pacientes diagnosticadas de melanoma, hemos realizado una revisión sistemática de toda la literatura. En su elaboración hemos tenido como referente la declaración PRISMA, con el objetivo de realizar un estudio exhaustivo, fiable y reproducible por otros investigadores. Finalmente se seleccionaron cuatro artículos que se ajustaban a nuestros criterios de inclusión. Como se refleja en la parte de *resultados*, los cuatro estudios son de cohortes retrospectivas, no aleatorizados. Tres de ellos son estudios poblacionales basados en datos provenientes de departamentos de estadística (1, 3, 4) y uno desde una población hospitalaria.

En ninguno de los cuatro artículos se demostró un efecto significativo de empeoramiento de la supervivencia en pacientes con melanoma que se quedaron embarazadas después de su diagnóstico. Los cuatro estudios coinciden en que si se ajusta a los factores pronósticos conocidos del MM, principalmente el índice de Breslow y la ulceración, el pronóstico de las mujeres diagnosticadas con MM durante el embarazo no difiere del de las mujeres no embarazadas y que, además, el embarazo posterior al diagnóstico de MM tampoco afecta a su pronóstico:

Lens et al.(71) establecen una cohorte compuesta por 185 (3,3%) mujeres diagnosticadas de melanoma durante el embarazo y 5.348 (96,7%) mujeres de la misma edad fértil diagnosticadas sin estar embarazadas. Su estudio demuestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre el grupo de embarazadas y no embarazadas. El estado de embarazo en el momento del diagnóstico de melanoma no se relacionó con la supervivencia en un modelo de Cox multivariante en las 2.101 mujeres y en el análisis multivariante, el estado del embarazo después del diagnóstico de melanoma no fue un predictor significativo de supervivencia. Concluye diciendo que la supervivencia de las mujeres embarazadas con MM no es peor que el de las mujeres no embarazadas con MM y que el embarazo posterior al diagnóstico de MM tampoco se asocia a un mayor riesgo de muerte.

Por otra parte, *Savoia et al.*(78) tampoco encuentra diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparando las mujeres que fueron diagnosticadas durante el embarazo en contraposición a las mujeres no embarazadas. El análisis multivariante de la supervivencia global y la SLE confirmó el papel de la ulceración y el índice de Breslow como factores de riesgo independientes y excluyó que el embarazo concomitante o posterior al diagnóstico de MM pudiese influir en el resultado clínico. Llega a la misma conclusión que *Lens et al.* y además remarca la importancia de un diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoz de cara a una buena supervivencia.

En el estudio de *Stensheim et al.*(74) se analiza la supervivencia por causa específica en mujeres con diversos tipos de cáncer diagnosticados durante el embarazo o la lactancia. En lo

que al melanoma respecta, utilizan el HR crudo y ajustado de la muerte específica por MM. Ciñéndonos al apartado que tiene relevancia en nuestra RS, concluyen que el riesgo de muerte por causa específica se redujo significativamente para las mujeres que tuvieron embarazos posteriores al cáncer. Confirman que esto último se debe a lo que bautizan como “efecto madre saludable” y que explicaremos más adelante.

Por último *Vihinen et al.*(79) estudian a 334 pacientes de las cuales 248 (74%) habían estado embarazadas en algún momento de su vida mientras que 55 (17%) eran nulíparas. No pudieron verificar el historial de embarazos en 31 mujeres (9%). La progresión del melanoma en etapa avanzada se encontró en 58 (17%) de estas mujeres. En total, 35 mujeres (14%) con al menos un embarazo tuvieron progresión de la enfermedad en contraposición a 14 mujeres (26%) no embarazadas. Las mujeres con al menos un embarazo tuvieron una probabilidad del 94% de sobrevivir al melanoma en comparación a mujeres nulíparas de las cuales sólo el 83% sobrevivió. En el análisis multivariado (COX), el embarazo fue un factor favorable para la supervivencia cáncer específica (SCE) cuando se ajustó por edad, localización y estadio y Breslow. Sin embargo, cuando se incluyó la ulceración del tumor primario en el modelo multivariante, el índice de Breslow se mantuvo como el único predictor independiente de SCE y el embarazo se eliminó del modelo. Como consecuencia de estos datos, se vuelve a concluir que el embarazo no es un factor de riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad en pacientes con melanoma y además se valora la posibilidad de que pueda ejercer una influencia favorable en el pronóstico.

Con respecto a esto último y aunque algunos autores lo pongan más en relevancia que otros, todos ellos abren un paréntesis al respecto del hipotético **factor protector que ejercería el embarazo** sobre las pacientes con melanoma:

Lens et al. refieren que, aunque no de manera estadísticamente significativa, observaron un efecto protector modesto del embarazo en la supervivencia global. Hipotetizan la posibilidad de que el embarazo posterior a un diagnóstico de melanoma pueda tener un efecto protector, lo cual no sería incompatible con la mejor supervivencia que poseen las mujeres con respecto a los hombres. Sin embargo advierten de que no hay datos suficientes para comprender completamente el papel que desempeñan las hormonas en pacientes con melanoma y que la evidencia que nos ofrece la literatura al respecto de la expresión de receptores de estrógenos es contradictoria.

Savoia et al. también comulgan con ese supuesto efecto protector de las hormonas. Hacen referencia al análisis de uno de los estudios que incluimos: *Lens et al.* (cuyos resultados coinciden con los de *O'Meara et al.*(80)) Además, mencionan un análisis combinado(81) que detectó un riesgo reducido de melanoma entre las mujeres multíparas y que han tenido su primer hijo a edades tempranas. Estas observaciones, junto con la conocida ventaja pronóstica de las mujeres con respecto a los hombres, hacen que se planteen el papel protector de los factores hormonales.

Stensheim et al. plantea, sin embargo, un razonamiento distinto al hormonal con respecto a la mejor supervivencia en mujeres diagnosticadas de cáncer que deciden quedarse embarazadas posteriormente. Los autores de este artículo confirman que sólo aquellas mujeres que se sienten sanas después de su enfermedad, deciden tomar la decisión de enfrentarse a un embarazo en contraposición a aquellas que están afectadas por la enfermedad. Bautizan este suceso como “efecto madre saludable” y sugieren que sería precisamente esto lo que explicaría una mayor supervivencia en las pacientes que deciden quedarse embarazadas.

Vihinen et al. afirman que en su estudio no sólo el embarazo posterior al diagnóstico de melanoma no empeora el pronóstico, sino que encuentran que el melanoma diagnosticado

previamente o posteriormente podría incluso tener un efecto favorable sobre el pronóstico del melanoma relacionándose con un menor riesgo de metástasis distales. No obstante, ponen en relieve que las razones por las cuales el embarazo puede inducir efectos favorables en el resultado del melanoma tan sólo pueden ser hipotetizadas. Más allá del factor hormonal, en su estudio, una razón podría ser la edad: las pacientes en el grupo de embarazo eran más jóvenes durante el diagnóstico de melanoma que las mujeres nulíparas.

Como vemos, los cuatro estudios coinciden en esa posibilidad del factor protector del embarazo. Sin embargo, difieren en las causas y ninguno de ellos puede afirmar con rotundidad que sea a consecuencia del efecto hormonal, pues no hay evidencia que lo apoye. Dadas estas circunstancias, quizás los estudios del futuro vayan más enfocados a estudiar los supuestos beneficios hormonales del embarazo en lugar de sus riesgos, ya que en lo que sí concuerdan en su totalidad los cuatro estudios, es en que el embarazo posterior al diagnóstico de MM no parece implicar peor pronóstico o supervivencia.

Otro aspecto a resaltar y que menciona *Vihinen* en su estudio a colación de la mejora de la supervivencia, es que en los cuatro estudios todas las pacientes que se quedaron embarazadas eran más jóvenes que aquellas nulíparas o que no decidieron quedarse embarazadas después de su diagnóstico. Este suceso tiene muchas interpretaciones y es importante destacarlo. Más allá del “efecto madre saludable” al que hacían referencia *Stensheim et al.* y teniendo en cuenta que la edad no implica siempre un mejor pronóstico de MM, cabría teorizar la posibilidad de “las prioridades”. Cuando una mujer joven recibe el diagnóstico de una enfermedad mortal como puede ser el MM, es posible que tener descendencia pase a un primer plano y se busque iniciar ese proceso cuanto antes.

Esta RS se ha realizado con la intención de proporcionar la mejor evidencia disponible para ayudar a aconsejar a las mujeres con melanoma sobre los posibles riesgos de tener hijos a corto y largo plazo. Como ya introducíamos en la justificación del estudio y como indica *Byrom* en su revisión, algunos autores aconsejan posponer el embarazo unos dos o tres años, aunque la tendencia actual consiste más bien en individualizar y hacer una valoración de cada caso particular. No obstante y de ahí el por qué de nuestro estudio, sería interesante tener un protocolo estandarizado y evidencias sólidas de cara a asesorar en un problema cada vez más frecuente como lo es este.

Los resultados de esta RS no muestran bases firmes para que una mujer retrase el embarazo después del diagnóstico y correcto tratamiento de un MM. Sin embargo, encontramos una evidente heterogeneidad en los artículos incluidos en cuanto a criterios de medición del pronóstico y además, se omite información potencialmente relevante como el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico o la existencia o no de cambios en nevos preexistentes.

Esta heterogeneidad y falta de datos importantes, han sido la causa por la cual no hemos podido sintetizar la evidencia de manera cuantitativa. A pesar de que contactamos por e-mail con los cuatro grupos de trabajo para obtener dicha información, finalmente no obtuvimos respuesta. Quizás disponiendo de los datos que finalmente no pudimos obtener, se hubiese podido arrojar algo más de luz.

Algunas limitaciones de nuestro estudio que podrían haber afectado a la aplicación de los resultados podrían ser:

- Criterios de selección estrictos: incluyendo únicamente ensayos clínicos, cohortes y casos y controles.

- Haber prescindido de la literatura gris.
- No incluir artículos publicados en idiomas diferentes a inglés o español.
- La posibilidad de haber caído en sesgos de publicación.
- Diferencias en la calidad y evidencia de los estudios incluidos.

De igual modo, la RS en su conjunto estuvo limitada por el pequeño número de estudios que evaluaron esta importante pregunta clínica. La ausencia casi total de evidencia cuantitativa respecto a este tema es manifiesta.

Como conclusión a todo lo anteriormente expuesto, es obligatorio manifestar la necesidad de más investigación y estudios respecto a este tema. Si bien es cierto que los artículos incluidos en nuestra RS indican que el embarazo posterior a un diagnóstico de MM no influye en el pronóstico de la enfermedad de manera significativa y que incluso podría ejercer un efecto protector, sería necesaria una mayor cantidad de estudios con criterios de medición semejantes y mayor solidez para establecer conclusiones medianamente válidas. Aunque la poca evidencia disponible en la actualidad parezca apuntar en la misma dirección, por el momento y a la vista de los resultados, la no influencia de embarazos posteriores en el MM sigue siendo tan sólo una hipótesis más.

Siguiendo la línea de otros autores y de las guías actuales, mantenemos una actitud preventiva así como un seguimiento estrecho de aquellas mujeres que decidan quedarse embarazadas después del diagnóstico y tratamiento de un melanoma. Mientras no haya evidencias que indiquen lo contrario o que orienten sobre la actitud terapéutica, se individualizará cada caso en función de las características del tumor así como de la edad y los deseos genésicos de cada paciente. Todo esto siempre acompañado de una buena atención psicológica así como de una buena relación médico-paciente en aras de proporcionar calidad asistencial.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que no hay una influencia significativa de un embarazo posterior en el pronóstico de mujeres diagnosticadas de melanoma. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, todavía no podemos afirmar con seguridad esta premisa.

Teniendo en cuenta que el melanoma es un tumor que suele aparecer en edades tempranas, nos encontramos ante una problemática muy relevante desde un punto de vista práctico. Miles de mujeres al año reciben un diagnóstico de melanoma y cientos de esas mujeres, se quedan embarazadas. Poder dar consejos respecto a la descendencia en este tipo de pacientes debería ser una preocupación general y resulta desalentador no tener evidencia de calidad al respecto. Concluimos que la evidencia disponible es pobre y que esto supone una deficiencia importante respecto a un problema habitual en la práctica clínica diaria. Todo esto, hace necesaria la realización de estudios prospectivos centrados en el embarazo después del melanoma que permitan ofrecer una mejor asistencia para futuras pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A Sabela, por todo su trabajo y esfuerzo, su compromiso incondicional y su confianza en mí al dejarme formar parte de este gran proyecto; a Nieves, por su enorme colaboración y por su eterna disponibilidad cuando surgían dudas; a mis padres, por ser mi máximo apoyo y mi mejor afición en todas las cosas que me propongo y a mi hermano Nicolás: mi guía, mi mejor consejero y el responsable de que cada día la Dermatología me parezca más y más bonita.

A todos vosotros, por vuestra paciencia y cariño, gracias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2020 Jul 6];51(1):15–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577478/>
2. Melanoma - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/melanoma?start=2>
3. Borges V, Puig S, Malveyh J. Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2020 Jul 2];102(9):650–7. Available from: <http://www.actasdermo.org/en-melanocytic-nevi-melanoma-pregnancy-articulo-S1578219011000904>
4. Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Alfano R, Argenziano G. Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Jul 4];27(4):289–99. Available from: <http://journals.lww.com/00008390-201708000-00001>
5. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma [Internet]. Vol. 75, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2016 [cited 2020 Jul 4]. p. 669–78. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962216300391/fulltext>
6. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Does Pregnancy after a Diagnosis of Melanoma Affect Prognosis? Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatologic Surg*. 2015;41(8):875–82.
7. Patricio C, Limas C, Cwilich RG, Del Ángel M, Jurado G, Villalobos Prieto A, et al. Anales Médicos Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte [Internet]. Vol. 62, Trabajo de revisión. [cited 2020 Jul 2]. Available from: www.medigraphic.org.mx
8. Biologic Events and Molecular Changes in the Progression of Melanoma [Internet]. [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLmelanoma/CLmmNejm001.htm>
9. Riker AI. Melanoma: A Modern Multidisciplinary Approach. *Melanoma: A Modern Multidisciplinary Approach*. 2018.
10. Alonso CE, Salerni GE. Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley Brief history of melanoma. From Hipocrates to Handley [Internet]. Vol. 44, *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016 [cited 2020 Jul 2]. Available from: www.medigraphic.com/medicinacutaneawww.medigraphic.org.mx
11. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: From mummies to mutations [Internet]. Vol. 22, *Melanoma Research*. *Melanoma Res*; 2012 [cited 2020 Jul 8]. p. 114–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395415/>
12. Rotte A, Bhandaru M, Rotte A, Bhandaru M. Melanoma—Introduction, History and Epidemiology. In: *Immunotherapy of Melanoma*. Springer International Publishing; 2016. p. 3–20.
13. Laënnec R. Extrait au memoire de M Laënnec, sur les melanoses. Paris: Bull L'Ecole Societie de Medicine; 1812. 24 p.
14. O U, GT P. On the Antiquity of Melanoma. *Cancer* [Internet]. 1966 [cited 2020 Jul 8];19(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5326247/>

15. Gorantla VC, Kirkwood JM. State of Melanoma. An Historic Overview of a Field in Transition [Internet]. Vol. 28, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2014 [cited 2020 Jul 8]. p. 415–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880939/>
16. J P. Lectures on surgical pathology. In: Turner W, editor. . London: Longman, Brown, Green and Longman. 1853. 639 p.
17. Hutchinson J. Melanotic disease of the great toe following a whitlow of the nail. Trans Path Soc Lond. 1857;
18. Norris W. Case of fungoid disease. Edinb Med Surg J. 1820;16: 562-565.
19. Norris W. Eight cases of melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. 1857;
20. Vigiúé C. Dysplastic nevus syndrome (DNS) [Internet]. [cited 2020 Jul 3]. Available from: <http://atlasgeneticsoncology.org/Kprones/DysplNevusID10013.html>
21. Randle HW. Suntanning: Differences in perceptions throughout history. In: Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier Ltd; 1997 [cited 2020 Jul 8]. p. 461–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146690/>
22. Lancaster HO. SOME GEOGRAPHICAL ASPECTS OF THE MORTALITY FROM MELANOMA IN EUROPEANS. Med J Aust [Internet]. 1956 Jun 30 [cited 2020 Jul 8];1(26):1082–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1956.tb36084.x>
23. AGS C. The contribution of radiotherapy to the problem of skin cancer in Queensland. Acta Radiol Suppl. 1959;188:61–70.
24. Sarnat BG SI. Oral and facial cancer. Chicago Yearb Publ. 1950;
25. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer J V. Bologna. Dermatología: principales diagnósticos y tratamientos. 368 p.
26. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin [Internet]. Vol. 195, Toxicology and Applied Pharmacology. Toxicol Appl Pharmacol; 2004 [cited 2020 Jul 8]. p. 298–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020192/>
27. Green A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Doré JF, Gandini S, et al. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. Int J Cancer [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2020 Jul 8];120(5):1116–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131335/>
28. Lazovich DA, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: A case-control study in a highly exposed population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2010 [cited 2020 Jul 8];19(6):1557–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507845/>
29. Ghosh S, Loffredo CA, Mitra PS, Trnovec T, Palkovicova Murinova L, Sovcikova E, et al. PCB exposure and potential future cancer incidence in Slovak children: an assessment from molecular finger printing by Ingenuity Pathway Analysis (IPA®) derived from experimental and epidemiological investigations. Environ Sci Pollut Res [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Jul 8];25(17):16493–507. Available from: </pmc/articles/PMC5953777/?report=abstract>
30. Meyskens FL, Yang S. Thinking about the role (Largely Ignored) of heavy metals in cancer prevention: Hexavalent chromium and melanoma as a case in point. Recent Results Cancer Res [Internet]. 2011 [cited 2020 Jul 8];188:65–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21253789/>

31. CF R, M P, S P. Mortality Patterns Among Electrical Workers Employed in the U.S. Construction Industry, 1982-1987. *Am J Ind Med* [Internet]. 1999 [cited 2020 Jul 8];36(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561683/>
32. MA B, SA I, SH Z, SV A, DG Z. Cancer Mortality Among Women in the Russian Printing Industry. *Am J Ind Med* [Internet]. 1999 [cited 2020 Jul 8];36(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10361603/>
33. Marks R. Epidemiology of melanoma [Internet]. Vol. 25, *Clinical and Experimental Dermatology*. *Clin Exp Dermatol*; 2000 [cited 2020 Jul 8]. p. 459–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044179/>
34. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Jul 8];16(8):893–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132799>
35. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2000 Jun 14 [cited 2020 Jul 8];283(22):2955–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10865273/>
36. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. In: *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. Elsevier Ltd; 2007 [cited 2020 Jul 3]. p. 364–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352373/>
37. Pronóstico del Melanoma: Supervivencia y Esperanza de Vida | AECC [Internet]. [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma/pronostico-supervivencia>
38. Avilés-Izquierdo JA. LA INCIDENCIA DE MELANOMA CUTANEO SE DUPLICÓ EN LA ÚLTIMA DÉCADA [Internet]. [cited 2020 Jul 3]. Available from: <http://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/96224>
39. Melanoma of skin Source: Globocan 2018 [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
40. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Jul 3];107(4):318–28. Available from: <http://www.actasdermo.org/es-incidencia-mortalidad-del-cancer-cutaneo-articulo-S0001731016000089>
41. Acosta ÁE, Fierro E, Velásquez VE, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología Melanoma: pathogenesis, clinic and histopathology [Internet]. Vol. 17, *Rev Asoc Col Dermatol*. 2009 [cited 2020 Jul 3]. Available from: www.revistasocolderma.com
42. Melanoma: Síntomas y Cómo Detectarlo | AECC [Internet]. [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma/sintomas>
43. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, LR (Eds. . *AJCC Cancer Staging Manual 8th edition*. 2017. 1032 p.
44. Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC

- incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Nov;108(9):818–26.
45. Zuluaga-Sepúlveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. *Cir Cir* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Jul 3];84(1):77–84. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-actualizacion-el-tratamiento-quirurgico-del-S0009741115001486>
 46. Morgado-Carrasco D, Terc F, Ertekin SS, Ferrandiz L. Immunotherapy For Advanced Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Jan 1;110(1):53–6.
 47. Conill C, Fernández-Ibiza J, Rull R. Utilidad de la radioterapia en el melanoma. *Piel*. 2004 Jan 1;19(1):55–7.
 48. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. Biopsia del ganglio centinela como factor pronóstico en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2020 Jul 3];100(6):486–92. Available from: <http://www.actasdermo.org/es-biopsia-del-ganglio-centinela-como-articulo-S0001731009715959>
 49. Overview | Melanoma: assessment and management | Guidance | NICE.
 50. Hafez KK, MacCormick R. Malignant Melanoma, with emphasis on first relapse cases. *J Taibah Univ Med Sci*. 2012 Dec 1;7(2):81–6.
 51. Rueth NM, Cromwell KD, Cormier JN. Long-term follow-up for melanoma patients: Is there any evidence of a benefit? [Internet]. Vol. 24, *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015 [cited 2020 Jul 6]. p. 359–77. Available from: </pmc/articles/PMC4359716/?report=abstract>
 52. Richards KA, Stasko T. Dermatologic surgery and the pregnant patient. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 4];28(3):248–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11896778/>
 53. Shapiro RL. Surgical approaches to malignant melanoma practical guidelines [Internet]. Vol. 20, *Dermatologic Clinics*. *Dermatol Clin*; 2002 [cited 2020 Jul 4]. p. 681–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12380055/>
 54. Wong DJ, Strassner HT. Melanoma in pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology* [Internet]. *Clin Obstet Gynecol*; 1990 [cited 2020 Jul 4]. p. 782–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2289345/>
 55. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. Current Management of Patients with Melanoma who Are Pregnant, Want to Get Pregnant, or Do Not Want to Get Pregnant. 2003 [cited 2020 Jul 4]; Available from: <http://www.cancer.org/docroot/STT/>
 56. Boussios S, Pentheroudakis G. Managing Melanoma during pregnancy. In: *Managing Cancer During Pregnancy*. Springer International Publishing; 2016. p. 123–34.
 57. Melanoma and pregnancy - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jul 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/melanoma-and-pregnancy#H1337351582>
 58. Fisiología cardiovascular del embarazo - Artículos - IntraMed [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=85681>
 59. Monleón J, Goberna L, Monleón FJ. Cancer and pregnancy. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2020 Jul 9];33(3):80–92. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-cancer-gestacion-13087817>
 60. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma [Internet]. Vol. 75, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2016 [cited 2020 Jul 9]. p. 669–78. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962216300391/fulltext>

61. Pérez G, Cabedo GT, Cavero FV. Casos Clínicos Metástasis placentarias de melanoma maligno materno Placental metastasis of maternal malignant melanoma [Internet]. Vol. 37, *Med Cutan Iber Lat Am*. 2009 [cited 2020 Jul 9]. Available from: www.medigraphic.org.mx
62. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvåle G. Clinical Stage of Breast Cancer by Parity, Age at Birth, and Time Since Birth: A Progressive Effect of Pregnancy Hormones? 2006;
63. DS R, KS M, R V, E C, HF S. Malignant Melanoma and Pregnancy. *Cancer* [Internet]. 1985 [cited 2020 Jul 9];55(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3971302/>
64. Cáncer de Mama en el Embarazo | AECC [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/embarazo-cancer-mama>
65. 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* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Jul 9];214:131–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527349/>
66. Gomez-Hidalgo NR, Mendizabal E, Joigneau L, Pintado P, De Leon-Luis J. Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2020 Jul 9];39(1):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912592/>
67. Lens M. Melanoma during pregnancy: epidemiology, diagnosis, staging, clinical picture. [Internet]. Vol. 178, *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progrès dans les recherches sur le cancer. Recent Results Cancer Res*; 2008 [cited 2020 Jul 9]. p. 165–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18080451/>
68. Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Meta-analysis concerning mortality for pregnancy-associated melanoma [Internet]. Vol. 30, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016 [cited 2020 Jul 9]. p. e107–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404749/>
69. Lens M, Bataille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: Current review on controversial issues [Internet]. Vol. 19, *Cancer Causes and Control*. Springer; 2008 [cited 2020 Jul 9]. p. 437–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-008-9110-4>
70. O’Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* [Internet]. 2005 Mar 15 [cited 2020 Jul 9];103(6):1217–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15712209>
71. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4369–75.
72. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Cascinelli N, Sutherland C, Kroon BR, et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* [Internet]. 1991 Mar 16 [cited 2020 Jul 9];337(8742):653–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1672000/>

73. McMANAMNY DS, MOSS ALH, BRIGGS JC, POCOOCK P V. Melanoma and pregnancy: a long-term follow-up. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1989 [cited 2020 Jul 9];96(12):1419–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2620053/>
74. Stensheim H, Møller B, Van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):45–51.
75. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Jul 9];65(5):1032–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868127/>
76. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Jul 9];48(15):2375–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981501/>
77. Clinical practice guidelines - Cancer Council Australia [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/>
78. P. Savoia, M. Ortoncelli, S. Osella-Abate, P. Quaglino, F. Mola, M. T. Fierro MGB. Melanoma and pregnancy: a 30-year experience at the Turin Melanoma Centre and a review of the literature data. 2007;142:1–7.
79. Vihinen P, Vainio-Kaila M, Talve L, Koskivuo I, Syrjänen K, Pyrhönen S. Previous pregnancy is a favourable prognostic factor in women with localised cutaneous melanoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2012;51(5):662–8.
80. O’Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy: A population-based evaluation. *Cancer* [Internet]. 2005 Mar 15 [cited 2020 Jul 7];103(6):1217–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15712209/>
81. Karagas MR, Zens MS, Stukel TA, Swerdlow AJ, Rosso S, Osterlind A, et al. Pregnancy history and incidence of melanoma in women: A pooled analysis. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Jul 7];17(1):11–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411048/>