



Metástasis ovárica de melanoma uveal: reporte de un caso y revisión bibliográfica

Ovarian metastasis of uveal melanoma: a case report and a literature review.

Pablo Luque González,¹ Manuel Pantoja Garrido,¹ Alejandro Álvarez Muñoz,² Valle Aguilar Martín,¹ Francisco Márquez Maraver,¹ Inmaculada Rodríguez Jiménez,¹ Alfredo Polo Velasco¹

¹ Especialista en Obstetricia y Ginecología.

² Especialista en Anatomía Patológica.

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

Correspondencia

Pablo Luque González
pabluqgon@gmail.com

Recibido: abril 2023

Aceptado: octubre 2023

Este artículo debe citarse como: Luque-González P, Pantoja-Garrido M, Álvarez-Muñoz A, Aguilar-Martín V, Márquez-Maraver F, Rodríguez-Jiménez I, Polo-Velasco A. Metástasis ovárica de melanoma uveal: reporte de un caso y revisión bibliográfica. Casos Clínicos de GOM 2024; 1 (1): 15-21.

Resumen

ANTECEDENTES: El melanoma uveal es de muy baja prevalencia. Su tasa de supervivencia a 5 años es del 81% y puede metastatizar a órganos como el hígado o, de manera excepcional, el ovario. Las lesiones metastásicas suelen reaccionar poco a la quimioterapia, con un pronóstico incierto.

CASO CLÍNICO: Paciente de 46 años, con diagnóstico de melanoma uveal establecido nueve años antes, con metástasis hepáticas y óseas resistentes a distintas líneas de tratamiento. Después de consultar debido a una distensión abdominal y disnea se le diagnosticó una masa anexial sugerente de malignidad, con efecto de compresión a los órganos vecinos. Con base en la consulta a un grupo de expertos se decidió practicarle una laparotomía exploradora, con exéresis junto con histerectomía y doble anexectomía. El reporte anatomopatológico informó el origen metastásico de la masa. Enseguida del posoperatorio, la paciente tuvo franca disminución de los síntomas e inició un nuevo tratamiento con ipilimumab; en la actualidad continúa en seguimiento.

CONCLUSIONES: Si bien el diagnóstico radiológico y anatomopatológico es complejo es fundamental sospechar la afectación metastásica en el contexto de encontrar una tumoración anexial sospechosa de malignidad en una paciente con antecedente de melanoma, incluso si el periodo de remisión es largo.

PALABRAS CLAVE: Melanoma uveal; melanoma; ipilimumab; laparotomía; ovario; tasa de supervivencia; pronóstico; disnea.

PARA DESCARGA:

<https://doi.org/10.24245/gom.v1i1.8801>

www.ginecologiyobstetricia.org.mx

Abstract

BACKGROUND: Uveal melanoma has a very low prevalence. Its 5-year survival rate is 81% and it can metastasize to organs such as the liver or, exceptionally, the ovary. Metastatic lesions usually respond poorly to chemotherapy and the prognosis is uncertain.

CLINICAL CASE: 46-year-old male patient with a diagnosis of uveal melanoma established nine years earlier, with liver and bone metastases resistant to various lines of treatment. Following consultation for abdominal distension and dyspnea, she was diagnosed with an adnexal mass suggestive of malignancy with compression of adjacent organs. After consultation with a group of experts, it was decided to perform an exploratory laparotomy with exeresis along with hysterectomy and double adnexectomy. The anatomopathologic report showed a metastatic origin of the mass. Postoperatively, the patient had a significant decrease in symptoms and started a new treatment with ipilimumab; she is still being followed up.

CONCLUSIONS: Although the radiologic and anatomopathologic diagnosis is complex, it is essential to suspect metastatic involvement in the context of finding an adnexal tumor suspicious for malignancy in a patient with a history of melanoma, even if the period of remission is long.

KEYWORDS: Uveal melanoma; Melanoma; Ipilimumab; Laparotomy; Ovary; Survival Rate; Prognosis; Dyspnea.

INTRODUCCIÓN

El melanoma en la región uveal ocular es infrecuente;¹ supone la neoplasia maligna intraocular primaria más común en adultos.² Es la segunda localización más repetida de melanoma maligno después de la piel,³ con características etiológicas distintas a las de la manifestación cutánea.¹ Suele diagnosticarse durante la sexta década de la vida⁴ y su incidencia media en uno y otro sexo es de entre 6 y 7.6 por millón de habitantes por año, aproximadamente. Es menor en mujeres (6.9 según algunos reportes).^{2,4} Los factores de riesgo incluyen: fototipo de piel clara, ojos de color claro, melanocitosis ocular congénita, melanocitoma ocular y el síndrome de predisposición tumoral BAP1.² Su tratamiento tiene como objetivo preservar el ojo y su función además de prevenir las metástasis, con mejores resultados en quienes tienen tumores pequeños alejados de la fovea.² La supervivencia a los cinco años permanece estable, a pesar del avance de los tratamientos actuales, con una tasa de 81%, aproximadamente.⁴

Si bien con el tratamiento con radioterapia o enucleación ocular se consiguen tasas de éxito local en más del 90% de los pacientes, entre un 40 a 50% de ellos resultan con enfermedad metastásica a distancia. Suele ocurrir en el transcurso de los primeros cinco años del diagnóstico inicial, aunque puede aparecer varias décadas después. Su diseminación afecta, sobre todo, al hígado con un pronóstico oscuro al año siguiente de su diagnóstico. Puede haber afectación en otras regiones de manera más excepcional, como el ovario.^{1,2,5,6} Recientemente se desarrollaron otras terapias sistémicas para estos pacientes con enfermedad avanzada, como el tebentafusp o, incluso, hepatectomía parcial o perfusión hepática con melfalán.^{1,2} Sin embargo, las metástasis de melanoma uveal suelen reaccionar menos a la quimioterapia y otros tratamientos desarrollados que en quienes tienen melanoma cutáneo.²

Enseguida se reporta el caso de una paciente con diagnóstico de metástasis ovárica de melanoma uveal resistente a múltiples líneas de tratamiento a los nueve años del diagnóstico inicial. Ante lo infrecuente de esta neoplasia y los pocos casos reportados en la bibliografía es importante reportar este caso para ampliar su conocimiento. Se emprendió una revisión bibliográfica de la escasa bibliografía disponible de 2000 a 2023 en la base de datos de PubMed y Scopus hasta marzo de 2023 con el propósito de evaluar la información relacionada, clínica, tratamiento y pronóstico. Se incluyeron referencias más antiguas, por su relación con la enfermedad y porque algunos artículos contienen reseñas de publicaciones anteriores a esta fecha.

CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años, con antecedentes médicos de hipotiroidismo y diabetes tipo 1; antecedentes ginecológicos: tres partos y menopausia en el último año. En seguimiento por el servicio de Oncología, luego del diagnóstico, nueve años antes, de melanoma uveal del ojo izquierdo, estadio IV y metástasis hepáticas. Desde entonces ha recibido tratamiento mediante braquiterapia oftálmica y múltiples esquemas de quimioterapia y biológicos, con ipilimumab-nivolumab, carboplatino-paclitaxel, nivolumab en monoterapia y dacarbazina. Además, se le practicaron tres sesiones de quimioembolización hepática a los cuatro años del diagnóstico, con una respuesta parcial. A pesar de estos tratamientos, la enfermedad siguió evolucionando al hígado y huesos. Luego de la aparición de los síntomas, con distensión abdominal intensa y disnea, la paciente acudió al servicio de Urgencias, donde le diagnosticaron, mediante ecografía transvaginal, una tumoración anexial gigante, unilocular, con un gran componente hemorrágico en su interior y líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Después de la estabilización clínica se derivó a consultas de Ginecología oncológica y se solicitó una tomografía axial computada abdominopélvica y un algoritmo ROMA que resultó de alto riesgo de malignidad ovárica. En la prueba radiológica se objetivó una gran masa quística de 20 x 12 x 18 cm, con paredes engrosadas, mamelonadas sugerentes de lesión neoplásica que comprimía la vejiga, con una hidronefrosis bilateral consecuente (**Figura 1**). Además, se encontró un derrame pleural derecho de moderada-importante cuantía, lesiones líticas en la región lumbar y hueso iliaco derecho y la hepatomegalia, ya conocida, a expensas de lesiones metastásicas en el lóbulo hepático izquierdo de 10.4 cm y en el lóbulo hepático derecho de 13 cm. Enseguida de una reunión con el Comité de Tumores Ginecológicos se programó para histerectomía total, con doble anexectomía, con intención paliativa. En esa intervención se encontró una gran masa dependiente del anejo derecho, con abundante vascularización superficial, que consiguió extraerse sin rotura capsular intraquirúrgica; se evacuaron 500 mL de ascitis (**Figura 2**). El estudio anatomopatológico, en diferido, informó que la histología del melanoma era metastásica, sin afectación al útero y anejo izquierdo (**Figura 3**). Al mes de la intervención la paciente refirió una franca disminución de los síntomas e inició un nuevo ciclo de tratamiento con ipilimumab, en monoterapia, a 3 mg/kg. En la actualidad, la paciente continúa en seguimiento por parte de los oncólogos.

DISCUSIÓN

Las metástasis de melanoma maligno suelen afectar al estómago, pulmón e hígado; en el aparato genital femenino son poco frecuentes.^{7,8} En esta región tienen una incidencia aproximada de 2.5%⁸ y pueden llegar a aparecer hasta 25 años después del tratamiento de la lesión primaria,⁵ con un pronóstico desfavorable.⁷ Al parecer, existe mayor propensión a afectar a mujeres en edad reproductiva por el mayor flujo sanguíneo del ovario en la etapa premenopáusica.⁹ Las lesiones metastásicas suelen ser más frecuentes que el melanoma maligno de ovario primario,¹⁰ que casi siempre se relaciona con un teratoma ovárico.⁵

Gran parte de los melanomas de ovario son afectaciones metastásicas de la piel; solo se han descrito casos excepcionales de melanoma uveal metastásico, sobre todo después de muchos años a partir del diagnóstico inicial, como sucedió en la paciente del caso.^{6,7,11,12} Ambos subtipos tienen etiopatogenia diferente. El melanoma uveal se relaciona con una mutación en los genes GNAQ o GNA11, a diferencia de las neoplasias cutáneas que se relacionan con una mutación BRAF o NRAS.²

La clínica de este tipo de lesión ovárica es amplia, como cualquier masa anexial. Puede ser asintomática o producir dolor, síntomas compresivos o distensión abdominal, como en la

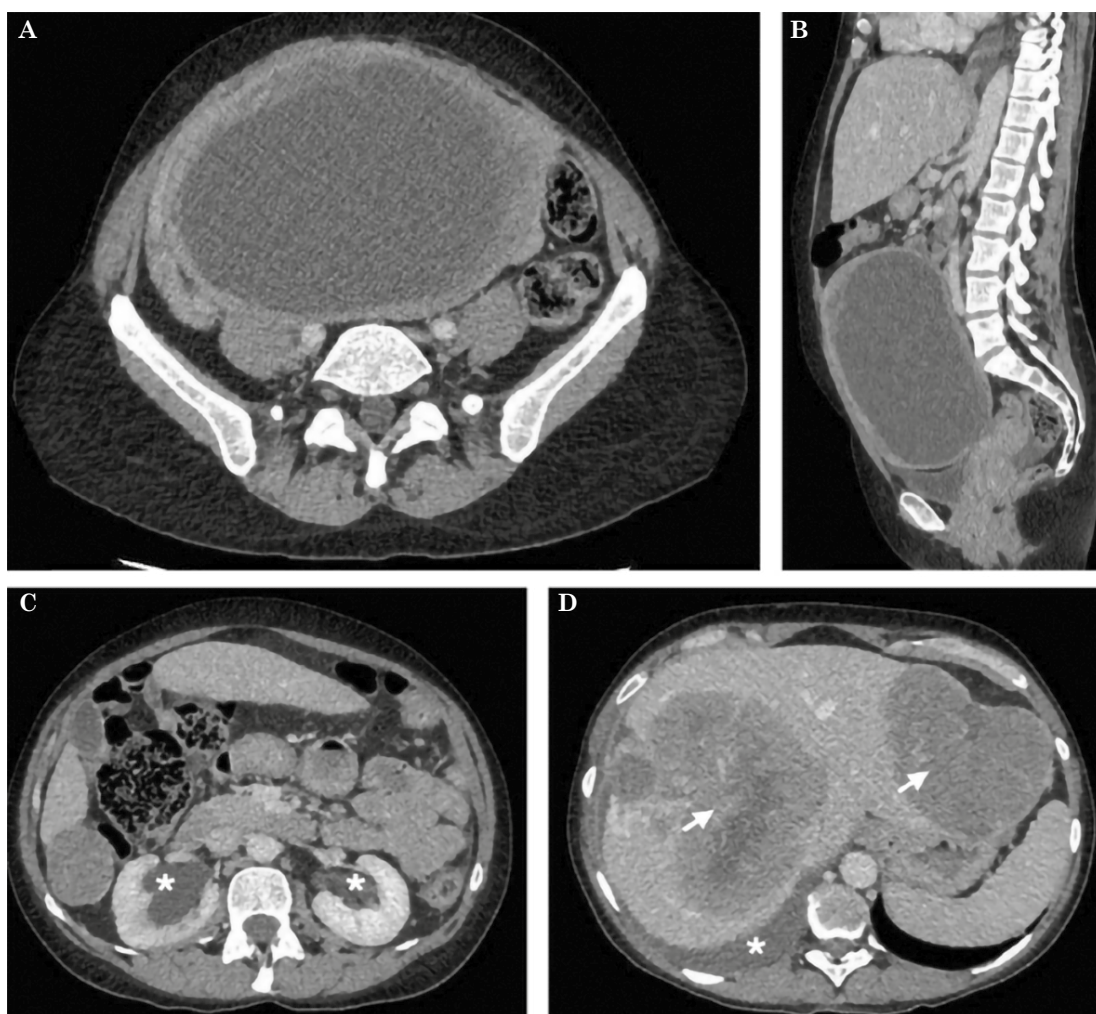


Figura 1

Estudio radiológico mediante tomografía axial computada con contraste. Se objetiva una gran masa quística que se extiende desde la pelvis hasta la región supraumbilical de 20 x 12 x 18 cm, con paredes engrosadas mamelonadas (cortes axial **(A)** y sagital **(B)**). Hidronefrosis bilateral (*), principalmente derecha motivada por el efecto compresivo de la tumoración descrita **(C)**. Hepatomegalia a expensas de lesiones metastásicas de 10.4 cm en el lóbulo hepático izquierdo y de 13 cm en el derecho (flechas). Derrame pleural derecho en moderada-importante cuantía en el plano declive que se extiende desde la parte superior del hemitórax hasta el hemidiafragma (*).

paciente del caso.⁷ El diagnóstico preoperatorio suele ser difícil debido a lo inespecífico de los síntomas e imitación de otros tumores ováricos en pruebas de laboratorio y radiológicas.⁸ Los estudios de marcadores tumorales, como la ecografía y la TAC, no son capaces de discriminar y caracterizar estas lesiones.⁹ La resonancia magnética nuclear es la prueba de imagen preferida para ello debido a la coexistencia, incluso, hasta de un tercio de los casos de una señal de hiperintensidad en los cortes potenciados en T1 debido a la cantidad de melanina de la lesión.^{9,13} A pesar de que la bilateralidad de las lesiones sugiere una etiología metastásica; se han descrito como unilaterales cerca del 50 a 60%, como sucedió en el caso aquí reportado.^{5,8}

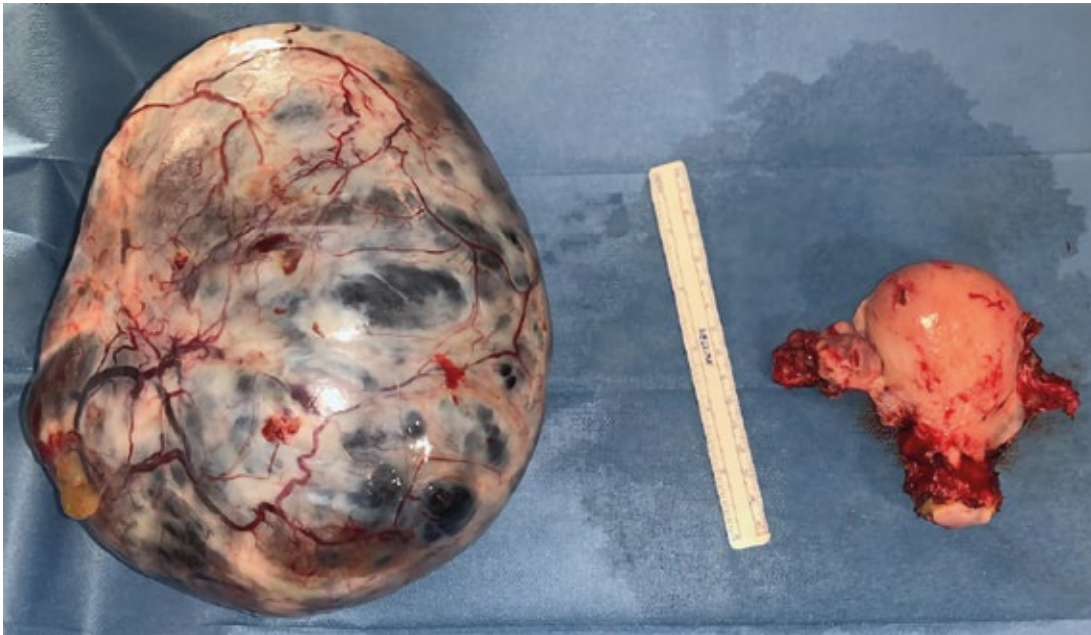


Figura 2

Piezas quirúrgicas. Ovario de dimensiones máximas de 18 x 16 x 4 cm. Se encuentra totalmente sustituido por una formación quística con superficie interna de la pared y crecimiento de una neoformación de coloración negruzca que produce su engrosamiento de hasta 1 cm. Útero y anejo izquierdo sin anomalías.

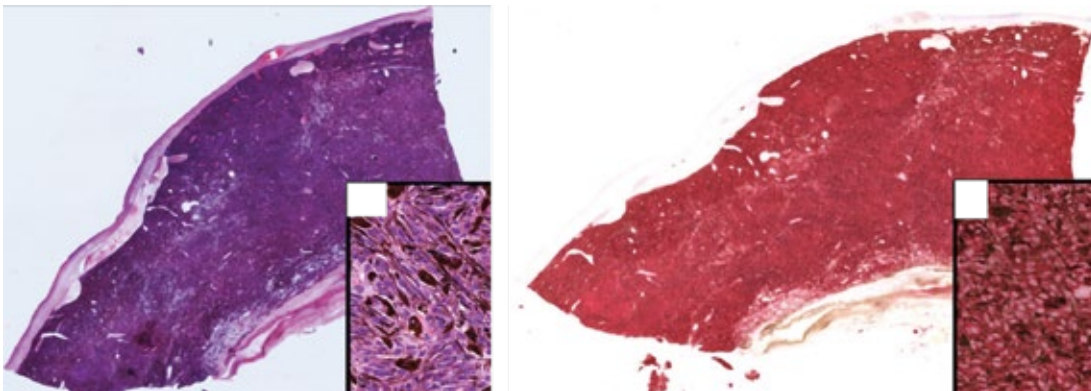


Figura 3

Metástasis de melanoma uveal en ovario. Se observa una proliferación de células fusiformes con marcada atipia y melanina intracitoplasmática (H&E 10x imagen A, H&E 400X imagen B). La HMB45 en rojo es un marcador de membrana celular melanocítica. No marca ni al citoplasma ni al núcleo (HMB45 10x imagen C, 400x imagen D). La tinción convencional es en color marrón pero en este caso se pidió en rojo para diferenciar la melanina intracitoplasmática de los melanocitos tumorales. Los círculos claros son los núcleos y el citoplasma que no ha marcado.

El diagnóstico anatomopatológico es complejo, por su inespecificidad.¹⁰ El patrón nodular o difuso y el tipo de células epiteloides se observan con mayor frecuencia, lo que puede hacer más difícil el diagnóstico de casos con lesiones acrómicas o poco pigmentadas.^{10,14} El melanoma metastásico de ovario puede aparecer como una gran variedad de histotipos e, incluso, confundirse con neoplasias primarias, como el carcinoma seroso o indiferenciado, el tumor de células de la granulosa o el tumor de células germinales y del estroma de los cordones sexuales.^{6,10} El diagnóstico definitivo se basa en el estudio inohistoquímico. El marcador más sensible y frecuente es el S-100, que se expresa en el núcleo y citoplasma celular hasta en un 95% de los casos,¹⁰ aunque pueden encontrarse otros, como HMB-45 identificado en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, MART-1 e inhibina. Este último se asocia con un peor pronóstico.^{13,14}

La tasa de supervivencia a cinco años es del 5%, aproximadamente, aunque algunos autores reportan incluso hasta un 11%.^{7,15} Todo parece indicar que el tratamiento quirúrgico mediante resección de estas lesiones metastásicas prolonga, significativamente, la supervivencia, disminuye los síntomas y mejora la calidad de vida.¹⁶ Aunque la salpingooforectomía unilateral del lateral afectado es la intervención preferida,¹⁰ en la paciente del caso se optó por la histerectomía total, con doble anexectomía luego de la exéresis de la lesión, por el deseo expreso de la paciente.

El tratamiento en pacientes con metástasis ovárica por melanoma consiste en la resección de la tumoración para confirmación diagnóstica y tratamiento sistémico posterior para el melanoma uveal. En relación con el tratamiento sistémico en comparación con el de primera línea (platino o taxanos), han surgido nuevos agentes terapéuticos, como el sorafenib (inhibidor de las cinasas), ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4) o el nivolumab (anticuerpo anti-PD1). A pesar de los avances y nuevos tratamientos desarrollados, la quimioterapia única o combinada suelen dar origen a una tasa de respuesta que puede alcanzar el 25%.^{10,17}

CONCLUSIONES

La afectación metastásica del ovario por un melanoma uveal es infrecuente y se asocia con un mal pronóstico. El diagnóstico anatomopatológico y radiológico es complejo. Es decisivo establecer la sospecha diagnóstica en una paciente con antecedente de melanoma y lesión anexial, incluso si el periodo de remisión es largo. Si bien el tratamiento es quirúrgico es necesario continuar desarrollando la investigación en cuanto a la quimioterapia, para intentar garantizar una mayor tasa de supervivencia a estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, Eschelman DJ, Olofsson Bagge R, Harbour W, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20 (2): 99-115. doi:10.1038/s41571-022-00714-1
2. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 24. doi:10.1038/s41572-020-0158-0
3. Schoenfield L. Uveal melanoma: A pathologist's perspective and review of translational developments. *Adv Anat Pathol* 2014; 21 (2): 138-43. doi:10.1097/PAP.000000000000010
4. Beasley AB, Preen DB, McLenachan S, Gray ES, Chen FK. Incidence and mortality of uveal melanoma in Australia (1982-2014). *Br J Ophthalmol* 2023; 107 (3): 406-11. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-319700
5. Guarch R, García Bragado F, Lainez N, Lara A, Pesce C. Metástasis ovárica de melanoma maligno de tumor primario de origen desconocido. *Oncología (Barc)* 2004; 27(3): 45-48. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000300006&lng=es
6. Lobo J, Pinto C, Freitas M, Pinheiro M, Vizcaino R, Oliva E, et al. Ovarian metastasis from uveal melanoma with MLH1/PMS2 protein loss in a patient with germline MLH1 mutated Lynch syndrome: consequence or coincidence? *Virchows Arch* 2017; 470 (3): 347-52. doi:10.1007/s00428-016-2052-4

7. Mendel A, Terzibachian JJ, Aubin F, Malicenco L, Ramanah R, Riethmuller D. Ovarian metastasis of a malignant melanoma: A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017; 46 (5): 461-62. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.016
8. Mandato VD, Kobal B, Di Stefano A, Sinkovec J, Levicnik A, La Sala GB, et al. Choroidal melanoma metastasized to the ovary: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31 (1): 109-13.
9. Oliver R, Dasgupta C, Coker A, Al-Okati D, Weekes ARL. Ovarian malignant melanoma: Unusual presentation of a solitary metastasis. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 412-14. doi:10.1016/j.ygyno.2005.06.066
10. Sbitti Y, Fadoukhair Z, Kadiri H, Oukabli M, Essaidi I, Kharmoum S, et al. Diagnostic challenge for ovarian malignant melanoma in premenopausal women: primary or metastatic? *World J Surg Oncol* 2011; 9: 65. doi:10.1186/1477-7819-9-65
11. Rey-Caballero VE, Lopez-Gonzalez B, Garcia-Benitez JL, Boix-Fos A, Diaz-Lagama AM. Solitary ovarian metastasis from ocular melanoma. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (1): 368-9. doi:10.1016/j.ajog.2003.10.713
12. Bloch-Marcotte C, Ambrosetti D, Novellas S, Caramella T, Dahman M, Thyss A, et al. Ovarian metastasis from choroidal melanoma. *Clin Imaging* 2008; 32 (4): 318-20. doi:10.1016/j.clinimag.2008.04.001
13. Sabban F, Boukerrou M, Mubiayi N, Houpeau JL, Robert Y, Vinatier D. Malignant melanoma metastatic to the ovary. A case report. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33 (6): 409-11. doi:10.1016/j.gyobfe.2005.04.017
14. Gupta D, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (6): 771-80. doi:10.1097/01.pas.0000126786.69232.55
15. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365 (9460): 687-701. doi:10.1016/S0140-6736(05)17951-3
16. Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, Ross MI, Guinee VF, Balch CM. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. *World J Surg* 2001; 25 (6): 750-58. doi:10.1007/s00268-001-0027-2
17. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381 (16): 1535-46. doi:10.1056/NEJMoa1910836