

❖ MELANOMA DE MUCOSAS EN CABEZA Y CUELLO

• Características Clínicas y Epidemiológicas

El melanoma de mucosa (MM) es una rara entidad que representa menos del 1% de todos los melanomas. Su localización en la región de cabeza y cuello se eleva hasta el 55% de los MM, seguida por los de ubicación anal. [1]

Los sitios afectados más frecuentemente son la cavidad sinusal y la cavidad oral (2/3 y 1/4 respectivamente). En nuestra serie de 42 pacientes, el 46% correspondió fosa nasal, el 27% a paladar y 20% a senos paranasales.

Presentan características histopatológicas y clínicas que los diferencian de su contraparte cutáneo. [Tabla 1].

Su comportamiento biológico agresivo y diagnóstico tardío llevan a un pronóstico pobre y a una supervivencia a 5 años menor al 30%. [2] En nuestro Instituto la supervivencia global a 60 meses fue del 33%.

No muestran mutaciones de BRAF (menos de 6%), por lo cual no son candidatos a las terapias dirigidas utilizadas en cutáneo. [3]

Tabla 1. Comparación de clínica y biología molecular por sitio de origen.

| | Mucosa | Cutáneo | Uveal |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------|---|
| Clínica | | | |
| Edad de aparición | 60-75 años | 55 años | 62 años |
| Incidencia | 1% | 90% | 3% |
| Tasa de incidencia | Estable | En aumento | Estable |
| Sobrevivencia a 5 años | 25-30% independiente del estadio | 80% acuerdo estadio | de Clase 1: 90%, a Clase 2: menos del 20% |
| Marcadores moleculares | | | |
| BRAF V600 | Menor a 6% | 50% | 0% |
| NRAS | 15-20% | 30% | Menor a 5% |
| KIT | 25% | 5-8% | Menor a 1% |
| BAP1 | ? | 3% | 50% (metástasis) |
| GNAQ y GNA11 | 0, rara | 2, 4% | 50%, 36% |
| TERT | 8-20% | 48% | 1% |
| Otros | | | Monosomía Cr 3 |

- **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico clínico de los MM es tardío porque la sintomatología inicial coincide frecuentemente con enfermedad avanzada. Toda lesión pigmentada sospechosa en la cavidad oral, laringe o faringe debe ser biopsiada; la obstrucción nasal y la epistaxis son características de las localizaciones nasales y paranasales.

El diagnóstico histológico ofrece dificultades dado que el 30-50% de las lesiones son amelanóticas y no muestran pigmento obvio en las coloraciones convencionales; la inmunohistoquímica para demostrar la proteína S100, y el empleo del anticuerpo monoclonal HMB-45, tienen alta especificidad en el diagnóstico diferencial con otras lesiones indiferenciadas. La microscopía electrónica permite identificar, aunque no siempre, la presencia de premelanosas, patognomónicos de este tumor.

La evaluación clínica incluye un correcto examen físico y endoscópico de las cavidades mucosas, junto con una tomografía computada y/o RNM del macizo craneofacial. Deben agregarse una radiografía de tórax, hepatograma y ecografía hepática para descartar enfermedad a distancia. Dada la accesibilidad del procedimiento, hoy en día es razonable incluir una tomografía computada de pulmón en el listado preoperatorio de estos pacientes.

- **ESTADIFICACIÓN**

Las características que determinan el pronóstico en los melanomas cutáneos (espesor de Breslow, ulceración) no son válidas para los de origen mucosos. Numerosos factores histológicos, anatómicos y clínicos fueron estudiados como predictores sin lograr identificarse alguno.

La AJCC en su 8° Edición incorpora el MM en el sistema TNM. Se desprende de su análisis el mal pronóstico de esta patología, clasificándose el T inicial como T3 [Tabla 2].

Tabla 2. Estadificación de melanomas de mucosa por AJCC 8° Edición.

| | |
|------------|---|
| T | |
| T3 | Tumor limitado a la mucosa y submucosa*. |
| T4a | (moderadamente avanzado) Infiltra tejidos blandos profundos, cartílago, hueso o piel suprayacente. |
| T4b | (Muy avanzado) Involucra base de cráneo, cerebro o duramadre, pares craneales (IX-XII), espacio paravertebral, carotideo, mediastinal o masticatorio. |
| N | |
| Nx | No puede ser evaluado. |
| N0 | Negativo para metástasis. |
| N1 | Metástasis presente. |
| M | |
| M0 | Ausente. |
| M1 | Presente. |

*El tamaño y espesor tumoral no determina el T.

• **TRATAMIENTO**

Debido a la baja frecuencia de esta patología actualmente no se dispone de evidencia empírica suficiente para generar un protocolo terapéutico validado.

La exéresis quirúrgica con márgenes adecuados (en lo posible 2 cm), difíciles de obtener en esta localización anatómica, constituye su tratamiento de elección. [4]

No están indicadas disecciones ganglionares electivas, salvo cuando deba abordarse el cuello para el tratamiento de la lesión primaria. Una disección ganglionar terapéutica se agregará a la resección del primario ante la presencia de adenopatías cervicales clínicamente positivas. [4]

Aunque no existe evidencia categórica de la utilidad de la radioterapia posoperatoria, el consenso indica que su utilización con técnica de hipo-fraccionamiento mejora el control local de la enfermedad. Se aconseja su utilización en todos los pacientes con lesiones voluminosas, márgenes dudosos, enfermedad residual o ganglios histológicamente positivos. [5] [6]

El tratamiento sistémico quedará reservado sólo para pacientes con enfermedad metastásica confirmada.

Existen estudios que evalúan la utilidad de terapias dirigidas e inmunoterapias con tímidos resultados. Especial atención se puso en ipilimumab (inhibidor CTLA-4) y nivolumab (inhibidor de PD-1) o su combinación, útiles en melanoma cutáneo

metastásico, con resultados variables. Se esperan los resultados de protocolos en curso para evaluar su factibilidad. [4] [5]