



CANCER DE PIEL
Edición 2022 | Revista Nº 1

Cáncer de piel
Edición 2022 - Revista N°1

© 2022 GEM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

Política editorial

La Revista Cáncer de piel publica artículos relacionados con aspectos biológicos, clínicos, terapéuticos o sociosanitarios de las enfermedades relacionadas con el melanoma.

La Revista Cáncer de piel, la empresa editora, el Comité Editorial y las personas que actúan en su nombre, no se hacen responsables de las afirmaciones realizadas por los autores de los artículos. El contenido de este manual es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.

ISSN: 2022062200278

Editores

Cerezuela Fuentes, Pablo; Manzano Mozo, José Luis; Soria Rivas, Ainara.

Editado por

MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.

Balmes 243, Escalera A 5ª1ª, 08006 Barcelona

Tel.: (34) 93 434 44 12

Fax.: (34) 93 253 11 68

Índice

1. Editorial | Pág. 05

Berrocal Jaime, A.
Hospital General Universitario de Valencia, España.

2. Bienvenida | Pág. 06

THIS WAGON'S GONNA ROLL | Pág. 06

Cerezuela Fuentes, P¹; Manzano Mozo, JL²; Soria Rivas, A³.

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ciudad de Murcia.

²Cap Secció tumores digestivos i Melanoma. Hospital Germans Trias i Pujol, ICO-Badalona, Barcelona, España.

³Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

3. Artículos de revisión | Pág. 07

TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE MUCOSAS | Pág. 07

Barriendos, S; Monreal, ML; López, B; Gómez, P; Campos, S; Comín, A; Felices, MP; Nuño, A; Gurruchaga, I; Puértolas, T
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

4. Artículos originales | Pág. 19

Ortiz Reina, S.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena. Murcia, España.

MELANOMA AMELANÓTICO PRIMARIO DE URETRA CON APARIENCIA DE CARÚNCULA URETRAL EN UNA MUJER POSTMENOPÁUSICA | Pág. 19

Autores: Aguilar Navarro, E^{1*}; Server Gómez, G²; Hita Rosino, E²; Ortiz González, A¹; Sánchez Gutiérrez, D¹; Ortiz Reina, S¹.

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena. Murcia, España.

² Servicio de Urología. Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena. Murcia, España.

MELANOMAS MALIGNOS PRIMARIOS DE CAVIDAD NASAL. A PROPÓSITO DE TRES CASOS | Pág. 25

Autores: Sánchez-Espinosa, A^{1,*}; Buendía-Alcaraz, A²; Ortiz-González, A¹; Ortiz-Reina, S¹.

¹Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Murcia, España.

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier (Comarca del Campo de Cartagena). Murcia, España.

5. Revisión de congresos y reuniones | Pág. 30

Manzano Mozo, JL.

Cap Secció tumores digestivos i Melanoma. Hospital Germans Trias i Pujol, ICO-Badalona, Barcelona, España.

ASCO Plenary Series | Pág. 30

SOCIETY MELANOMA RESEARCH 2021 Nueva Orleans | Pág. 32

6. Comentario a artículos | Pág. 35

Cerezuela Fuentes, P

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ciudad de Murcia.

El Sharouni, MA; Scolyer, RA; van Gils, CH *et al.* (2022 May) **TIME INTERVAL BETWEEN DIAGNOSTIC EXCISION-BIOPSY OF A PRIMARY MELANOMA AND SENTINEL NODE BIOPSY: EFFECTS ON THE SENTINEL NODE POSITIVITY RATE AND SURVIVAL OUTCOMES.** Eur J Cancer. 167:123-132 | Pág. 35

7. Actividades del GEM | Pág. 37

Soria Rivas, A.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

Casos clínicos | Pág. 37

PACIENTE LARGO SUPERVIVIENTE DE MELANOMA BRAF METASTÁSICO | Pág. 37

López Jiménez, C; Gutiérrez Ortiz de la Tabla, A; Márquez Rodas, I.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

USO SECUENCIAL DE INMUNOSUPRESORES EN UN ESCENARIO DE TOXICIDAD INMUNOMEDIADA MÚLTIPLE | Pág. 42

Garitaonandia Díaz, Y; Gutierrez Sanz, L; Martínez Vera, F; Ruiz de Domingo, D; Núñez Garcia, B.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid, España.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL: UN ENEMIGO DESCONOCIDO | Pág. 46

Autoras: Miras Rodríguez, I; Benedetti Pedroza, JC.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

1. Editorial

Estimados lectores:

Tras un tiempo de inactividad, paralelo a la pandemia por COVID, volvemos a intentar poner en marcha la revista del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma “Cáncer de Piel”. Esta vez solo en formato PDF podréis acceder a ella desde la web del grupo (www.groupgem.es) lo que nos va a permitir más accesibilidad y ser respetuosos con el gasto evitable de papel.

Este primer número dedica gran parte de su contenido a los melanomas de mucosas. El **artículo de revisión** de la Dra Puértolas y colaboradores nos describe un campo en el que todavía debemos avanzar mucho para poder ofrecer a los pacientes resultados similares a los obtenidos en las lesiones cutáneas.

Los **artículos originales** aportados por el Dr Ortiz Reina y colaboradores nos ofrecen, atendiendo al carácter multidisciplinar del grupo, una perspectiva más alejada de la práctica oncológica habitual: la de la Anatomía Patológica. La necesaria colaboración entre todos los elementos que atienden a los pacientes con cáncer de piel y melanoma se hace más evidente en lesiones poco frecuentes y de difícil manejo.

Gracias a ambos autores y a sus equipos por facilitar la puesta en marcha de esta nueva etapa de “Cáncer de Piel”.

En la revista se incluirá habitualmente, además de los apartados anteriores, el relativo a la **revisión** de los diversos **congresos y reuniones** que se vayan celebrando. En esta ocasión el Dr Manzano revisa el congreso de Society Melanoma Research (SMR; 2021 Nueva Orleans) y la comunicación presentada en “ASCO Plenary Series” con el debatido trabajo acerca de la secuenciación óptima en situación metastásica entre inmunoterapia y terapia dirigida. Una sección nueva (**Comentario a artículos**) analizará diversos artículos que puedan resultarnos especialmente interesantes. En este sentido el Dr Cerezuela comenta el artículo de El Sharouni MA et al (Time interval between diagnostic excision-biopsy of a primary melanoma and sentinel node biopsy: effects on the sentinel node positivity rate and survival outcomes. Eur J Cancer. 2022 May;167:123-132) en el que se analiza la importancia del intervalo entre la biopsia inicial y la del ganglio centinela, tema que ha sido objeto de debate en algunas de nuestras reuniones.

Por último, la Dra Soria, en una **sección** que recogerá la **actividad propia del grupo**, selecciona los **casos clínicos** de mayor interés presentados en el “VI Curso GEM de formación de residentes en cuestiones prácticas en el abordaje del melanoma y tumores cutáneos”, celebrado en Alcalá de Henares entre el 8 y el 9 de octubre de 2021, para su mejor difusión. Casos que seguirán constituyendo parte de la revista junto con lo presentado en otras reuniones.

Esperamos que, como grupo multidisciplinar la revista se vea enriquecida por las aportaciones de los miembros del GEM, independientemente de su especialidad o ubicación, para conformar un medio de comunicación que interese a todos sus miembros.

Deseando un próspero futuro en esta nueva etapa, recibid un fuerte abrazo.



Alfonso Berrocal Jaime
Presidente del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma

2. Bienvenida

THIS WAGON'S GONNA ROLL

Queridos amigos:

En primer lugar, sirvan estas letras para daros la bienvenida a una etapa de la revista del GEM “Cáncer de piel”. Cuando se planteó la continuidad de la revista, evidenciando el desequilibrio entre el esfuerzo y lo limitado de sus resultados, algunos de nosotros abandonamos el camino del pragmatismo para arrojarnos con la colcha del romanticismo, tan superflua como reconfortante y, en un tirabuzón con nuestro tiempo, decidimos un último intento que permitiera llenar un espacio, dado que el vaso del tiempo ya rebosaba, en el que pudiéramos comunicarnos y transmitir con cierta facilidad nuestras experiencias.

Y decidimos, Ainara, José Luis y yo, dar una nueva oportunidad a la revista. Revista que pretende, como decimos, aportarnos el soporte adecuado para poder comunicar y transmitir nuestras experiencias, en un ambiente fácil y práctico que permita a todos los miembros de GEM una comunicación con nuestro entorno más inmediato.

Quiero dar especiales gracias a la Dra Puértolas, oncóloga médica en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, y al Dr Ortiz Reina, patólogo del Complejo Hospitalario de Cartagena, por haber hecho un esfuerzo en aportarnos contenidos de calidad que nos han permitido lanzar este nuevo primer número. Siempre tirando de los amigos.... Gracias.

Queremos también agradecer desde aquí el trabajo realizado previamente por ARÁN Ediciones. Decidimos, en el intento de poner en marcha de nuevo el proyecto, estar libres de más compromisos que aquellos adquiridos con nosotros mismos y los que vengan con vosotros, los potenciales lectores. Gracias también a MFAR que nos ayuda desde el inicio en la coordinación, diseño y difusión del proyecto.

En 1987, los americanos The Radiators lanzaron su álbum “The law of the fish”, en el que se incluye el tema “This wagon's gonna roll”. El CD llegó a España unos años más tarde y, antes de pensar qué escribiríamos en esta bienvenida, nos vino a la cabeza este tema. Esto va a funcionar. Pero va a funcionar con vosotros. Si la revista no es de vuestro interés y no la asumimos como parte de difusión del GEM, participando en ella, ni el esfuerzo, ganas e ilusión puesta por nosotros, va a ser suficiente para que llegue a buen término. Así, desde estas letras, escritas con el mismo cariño y pasión que hemos puesto en relanzar el proyecto, os animamos a participar. Vuestra colaboración será la constancia de que entre todos hemos puesto en marcha el proyecto y que este podrá continuar de manera fácil con la implicación de todos los que vengáis posteriormente.



Os animamos a remitirnos vuestros artículos, revisiones y opiniones, que estaremos encantados de analizar e incluir en sucesivos números. Os pediremos ese esfuerzo especial que hay que hacer para que vuestra experiencia se refleje en el contenido de la revista.

Mención especial tengo que hacer a nuestros colegas en Latinoamérica; en la llamada a participar no pueden conformarse con ser parte menor y en su mano está que su experiencia y las características especiales de sus pacientes integren parte importante de los contenidos de esta publicación.

Nos despedimos confiando en que el proyecto sea de vuestro agrado y tenga vuestro apoyo, convirtiéndolo en un tiempo en una realidad de la que todos podamos sentirnos orgullosos.

Gracias

Pablo Cerezuela Fuentes, José Luis Manzano Mozo y Ainara Soria Rivas.

3. Artículos de revisión

TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE MUCOSAS

Autores: Barriendos, S*; Monreal, ML; López, B; Gómez, P; Campos, S; Comín, A; Felices, MP; Nuño, A; Gurruchaga, I; Puértolas, T. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

***Autor para correspondencia:** Barriendos, S. | Correo electrónico: susana8.bs@gmail.com

Resumen

Los melanomas de mucosas son tumores poco frecuentes, que se localizan en cualquier mucosa, siendo las localizaciones más frecuentes en el área de cabeza y cuello, ano-rectal y vulvo vaginal. La mediana de edad al diagnóstico es de 70 años y suelen ser más frecuentes en mujeres. Su crecimiento multifocal y que muchas veces son amelanóticos hacen que se diagnostiquen en estadios más avanzados. Se desconoce su etiopatogenia y se han descrito algunas alteraciones genéticas como mutaciones de c-kit (13-40%), mutaciones NRAS (15-20%) y mutaciones en BRAF (10%).

En los melanomas de mucosa en estadio precoz la primera opción de tratamiento es la cirugía, siendo cada vez más frecuente la opción de cirugías menos mutilantes, dado el mal pronóstico de estos tumores. La radioterapia adyuvante puede disminuir la recidiva local, pero no impacta en la supervivencia. En aquellos tumores en los que la cirugía no es posible, la RT puede aportar control local y el tratamiento será sistémico, ya sea con inmunoterapia o con terapia dirigida en el caso de que el tumor presente mutaciones de BRAF o de c-kit.

Palabras clave

Melanoma de mucosas, cirugía, radioterapia, inmunoterapia, KIT, BRAF.

Introducción

El melanoma de mucosas es un tumor poco frecuente, ya que supone aproximadamente el 2% de los melanomas diagnosticados¹. Son tumores agresivos, con un peor pronóstico que los melanomas cutáneos, y se desarrollan a partir de los melanocitos presentes en las mucosas, siendo las localizaciones más frecuentes las de cabeza y cuello (55% de los casos), ano-rectal (24%) y región vulvo-vaginal (18%). Otras localizaciones como el tracto urinario, el árbol traqueo-bronquial, esófago, estómago, intestino, vesícula y cervix, son menos frecuentes².

Estos tumores presentan un crecimiento multifocal hasta en el 20% de los casos y casi en el 50% de los casos son amelanóticos, lo que dificulta su diagnóstico precoz. Así, se ha descrito que al diagnóstico un 55% se presentan como enfermedad localizada, el 21% tienen afectación ganglionar y el 23% metástasis a distancia, sobre todo a nivel pulmonar y hepático³.

La mediana de edad al diagnóstico es de 70 años y suelen ser más frecuentes en mujeres. No se conoce cuál es su etiopatogenia, aunque se ha sugerido que los melanomas vulvo-vaginales podrían estar relacionados con una inflamación crónica de la zona, ya sea por infecciones virales o irritantes locales. Se han descrito algunas alteraciones genéticas asociadas a los melanomas de mucosas. Así, entre el 13 - 40% de los melanomas de mucosas, sobre todo vulvo-vaginales, presentan mutaciones o amplificaciones en c-kit. Las mutaciones en BRAF se han descrito hasta en un 10% de estos melanomas, mientras que las mutaciones de

NRAS se encuentran en el 15 - 20% de los melanomas de mucosas y se asocian con un peor pronóstico y resistencia a inhibidores de BRAF y de KIT⁴.

Desde el punto de vista clínico, los síntomas se relacionan con la localización del tumor primario o de las metástasis. Así, en los melanomas de la cavidad oral podremos encontrar una masa sangrante, ulcerada o con decoloración de la mucosa. Los melanomas de fosas y senos nasales se suelen manifestar en forma de epistaxis, obstrucción o pérdida de olfato. Los melanomas vulvo-vaginales aparecen como una masa con prurito, sangrado, secreción vaginal o dispareunia. Los melanomas ano-rectales suelen aparecer en forma de masa con rectorragia, dolor, tenesmo o cambio en el hábito intestinal⁵.

A la hora de estadificar los melanomas de mucosas no existe un consenso uniforme. Sin embargo, en algunas localizaciones anatómicas, como son los melanomas localizados en el área de cabeza y cuello, se ha incluido su estadificación según el sistema de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) de esa localización. Se ha sugerido la utilización de una clasificación global en todos los melanomas de mucosas, en la que se diferencia⁵:

- Estadio I: enfermedad localizada.
- Estadio II: metástasis ganglionares.
- Estadio III: metástasis a distancia.

De forma global, el pronóstico es malo, con tasas de supervivencia a 5 años en torno al 14%, independientemente de la localización anatómica⁴.

TRATAMIENTO EN ESTADIOS PRECOCES

Tratamiento quirúrgico

La primera opción terapéutica para los melanomas de mucosas, independientemente de la localización del tumor primario, es la cirugía. Sin embargo, dado el mal pronóstico que tienen estos tumores, se intenta evitar cirugías muy radicales y mutilantes, buscando técnicas cada vez más conservadoras, con escisiones locales que cumplan con unos márgenes adecuados, aunque esto no siempre es posible debido al patrón de crecimiento lentiginoso asociado frecuentemente con el melanoma mucoso, la multifocalidad de la enfermedad y los límites anatómicos⁶.

La mayoría de los pacientes desarrollarán metástasis a distancia, independientemente del procedimiento quirúrgico primario. Por ello, las preferencias del paciente y las consideraciones sobre la calidad de vida son fundamentales a la hora de determinar el alcance de la cirugía para el tratamiento inicial.

Cirugía en el melanoma mucoso de cabeza y cuello

La escisión quirúrgica completa es el tratamiento principal para los melanomas mucosos de cabeza y cuello en estadio III y IVa del AJCC si la lesión se puede resear con márgenes negativos. No se recomienda la cirugía como tratamiento primario para pacientes con T4b y/o N1 a menos que exista la necesidad de un control local de la enfermedad⁶.

Los melanomas mucosos de la cavidad oral se abordan quirúrgicamente de la misma manera que los carcinomas de células escamosas de la misma localización. La resección local debe ir acompañada de una reconstrucción adecuada mediante colgajos libres para defectos mandibulares, de tejidos blandos o estructurales.

La resección cráneo-facial se ha utilizado cuando el tumor invade la base del cráneo, ya sea como parte de la presentación inicial o como una recurrencia local aislada. No obstante, actualmente se tiende a realizar resecciones endoscópicas dada su menor morbilidad y su control local similar, sin impacto negativo en supervivencia^{6,7}.

A pesar del manejo quirúrgico agresivo, estos tumores se asocian a una alta tasa de recidiva local⁷, con una mediana de tiempo hasta la primera recaída de 6 a 12 meses. Los factores asociados con la recidiva local incluyen el tamaño del tumor, la resección incompleta y la invasión vascular.

Aunque inicialmente la recaída suele ser locorregional, tal recurrencia suele ser un presagio de enfermedad diseminada, ya que la mayoría de los pacientes fallecen por enfermedad a distancia y no por enfermedad local no controlada.

Se puede considerar el tratamiento quirúrgico en recidivas locales, sin embargo, esta decisión debe considerarse de manera individualizada.

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) no tiene un papel establecido en pacientes con melanoma mucoso de cabeza y cuello⁶.

La incidencia de enfermedad ganglionar en el melanoma de mucosa nasosinusal es inferior al 10%, por lo que, en estos casos, no se recomienda de manera rutinaria la disección electiva de los ganglios linfáticos⁷. Sin embargo, el melanoma de cavidad oral se asocia con afectación ganglionar en hasta el 25% de los casos [8], y algunos investigadores recomiendan la disección electiva de los ganglios linfáticos en este subgrupo de pacientes. Al igual que en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, los ganglios linfáticos regionales pueden abordarse al mismo tiempo que la resección primaria, extirpando los dos primeros niveles ganglionares. La disección terapéutica del cuello en el contexto de una enfermedad evidente a dicho nivel se puede realizar con el fin de conseguir un control regional óptimo. Sin embargo, no se ha observado una diferencia significativa en supervivencia global a cinco años en pacientes con y sin recidiva ganglionar, lo que sugiere que el tratamiento de los ganglios debe basarse en la necesidad de control local y tratamiento sintomático⁷.

Cirugía en el melanoma de mucosa vulvo-vaginal

En el melanoma vulvo-vaginal sin evidencia de metástasis a distancia, la escisión local amplia ha reemplazado en la mayoría de casos a la exenteración pélvica, al asociar una menor morbilidad sin diferencias en supervivencia global (SG) en los datos retrospectivos disponibles hasta la fecha^{9,10}.

La escisión local debe incluir la resección del tumor primario, respetando unos márgenes quirúrgicos que varían en función del espesor del tumor: 0,5-1 cm para el melanoma in situ, 1 cm para el melanoma invasivo con un grosor de Breslow menor o igual a 1 mm, 1-2 cm para Breslow 1,01-2 mm, y 2 cm para Breslow mayor de 2 mm¹¹. Lograr estos márgenes resulta más difícil en los melanomas vaginales, dada la alta frecuencia de multifocalidad y las limitaciones anatómicas, pudiéndose beneficiar en estos casos de un tratamiento adyuvante con radioterapia (RT).

Respecto al abordaje ganglionar, mientras que pequeñas series han sugerido un beneficio de supervivencia para la linfadenectomía regional electiva en pacientes con melanoma vulvar, un estudio realizado por el *Gynecologic Oncology Group* identificó los ganglios positivos como un mero factor pronóstico junto con el espesor del tumor. En esta serie, solo 7 de 56 pacientes sometidos a linfadenectomía tenían ganglios positivos¹². Además, varios estudios han demostrado que la vulvectomía radical con linfadenectomía inguino-femoral bilateral no confiere un beneficio de supervivencia en comparación con la escisión local amplia para el melanoma vulvar⁹.

Respecto al papel de la BSGC en estas pacientes, es incierto y no está clara su utilidad¹¹.

Cirugía en el melanoma de mucosa anal

En estos pacientes, el objetivo principal de la cirugía es realizar una escisión del tumor primario con márgenes negativos y preservación del esfínter anal. Teniendo en cuenta el espesor del tumor: si el espesor es menor de 1 mm, escisión local con preservación del esfínter con un margen de seguridad de 1 cm; si espesor es de 1-4 mm, escisión local con preservación del esfínter con un margen de seguridad de 2 cm; y tumores con espesor mayor de 4mm o con afectación del esfínter anal, deben ser tratados con resección abdomino-perineal (RAA). En caso de márgenes positivos R1 (<1mm), se debe realizar una nueva escisión local o resección radical para obtener un margen quirúrgico negativo (R0)¹³, ya que lograr márgenes quirúrgicos negativos (R0) parece ser el factor más importante para la supervivencia. En una serie de 251 casos del *Swedish National Cancer Registry*, las tasas de supervivencia a cinco años después de la cirugía fueron del 19% en aquellos que lograron resección R0 frente al 6% en los que no se logró¹⁴. En el análisis multivariante, los márgenes tras la resección y el estadio del tumor se asociaron significativamente con el pronóstico, pero el tipo de resección (RAA vs escisión local) no fue significativo.

Múltiples series retrospectivas han analizado el impacto de la extensión de la cirugía en los resultados a largo plazo. Algunas series sugirieron un mejor control local con RAA, procedimiento acompañado de una alta tasa de morbilidad y limitaciones funcionales; sin embargo, los datos retrospectivos sugieren que no hay diferencia en SG con una escisión local amplia más conservadora^{9,14}.

Los ganglios linfáticos mesorrectales, pélvicos laterales e inguinales tienen riesgo de afectación en el melanoma mucoso anorrectal. Sin embargo, la linfadenectomía inguinal se reserva para pacientes con enfermedad clínicamente aparente, dada la morbilidad del procedimiento y la falta de beneficio demostrado, pues a pesar de conseguir un buen control quirúrgico loco-regional, la mayoría de los pacientes acabarán desarrollando metástasis a distancia¹.

Tratamiento radioterápico

De forma global, en el entorno postoperatorio, la RT adyuvante disminuye la probabilidad de recidiva local tras la resección completa, pero no influye en la supervivencia, en parte debido a la elevada tasa de recaída sistémica en estos pacientes¹⁵.

En aquellos casos en los que no se pueda llevar a cabo una resección, se puede utilizar la RT como tratamiento primario para lograr el control local¹⁵.

Kato et al. comunicaron los datos de una serie retrospectiva de 10 pacientes, 7 con melanoma de mucosas y 3 con melanoma acral, que se trataron con inmunoterapia y radioterapia, obteniéndose una tasa de respuestas del 57%, por lo que esta podría ser una estrategia óptima en aquellos casos en los que la cirugía sea muy mutilante. En este trabajo se destaca que aquellos pacientes que recibieron la RT previa al tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la proteína de muerte celular programada 1 (anti-PD1) fueron los que mejor respuesta obtuvieron¹⁶.

Radioterapia en el melanoma mucoso de cabeza y cuello

En estos pacientes, la RT puede desempeñar un papel tanto como tratamiento adyuvante tras la cirugía en pacientes seleccionados, como tratamiento primario en aquellos casos en los que la cirugía no es factible.

La recidiva local se produce en el 29% - 79% de los casos a pesar de una cirugía agresiva y puede ser clínicamente devastadora^{7,17}. Según los resultados publicados en algunos estudios observacionales y un meta-análisis, la RT adyuvante ofreció un mayor control locorregional, aunque sin demostrar impacto en supervivencia¹⁷. Sin embargo, dicho beneficio no se ha observado en todas las series y el papel de la RT en este tipo de tumores sigue sin estar establecido. Algunos centros recomiendan RT postoperatoria rutinaria para aquellos con afectación ganglionar clínica o hallazgo de extensión extracapsular tras una escisión local y ganglionar regional amplia. La RT no se usa si las lesiones están cerca del ojo o del sistema nervioso central.

Se debe considerar la RT primaria en pacientes que no son candidatos a cirugía o cuando no es posible obtener un margen de resección adecuado. En los melanomas mucosos de cabeza y cuello, se han notificado tasas de control del tumor entre 61% - 85% con RT primaria¹⁸.

Radioterapia en el melanoma de mucosa vulvo-vaginal

El papel de la RT adyuvante en el melanoma vulvo-vaginal se abordó en una revisión retrospectiva de la base de datos *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de 201 pacientes en las que el 40% había recibido RT adyuvante. La supervivencia global no fue significativamente diferente cuando se comparó con las que recibieron sólo cirugía, aunque los grupos de tratamiento no eran comparables⁹.

Radioterapia en el melanoma de mucosa anal

La radioterapia adyuvante para el melanoma ano-rectal puede mejorar el control locorregional a pesar de la falta de impacto sobre la SG⁹. La escisión local con preservación del esfínter seguida de RT hipofraccionada se ha utilizado como alternativa a la RAA en un esfuerzo por prevenir la recurrencia local y preservar la calidad de vida. En una serie de 54 pacientes del *MD Anderson Cancer Center* tratados durante un período de 20 años, el tratamiento con RT logró el control local en el 82% de los casos; sin embargo, la tasa de SG a cinco años fue solo del 30%¹⁹.

Tratamiento sistémico adyuvante para los melanomas de mucosas

La inmunoterapia adyuvante con inhibidores de “*checkpoint*” es una opción de tratamiento para pacientes con melanoma cutáneo y ganglios linfáticos regionales positivos resecaados; sin embargo, los datos en melanoma de mucosas son muy limitados y provienen del ensayo *CheckMate-238*. Se trata de un ensayo fase III, aleatorizado y doble ciego en el que se incluyeron pacientes con melanoma estadio IIIB, IIIC y IV resecaado según la clasificación de la 7ª edición de la AJCC. Los pacientes se randomizaron a recibir nivolumab 3 mg/kg

de peso cada 2 semanas intravenoso hasta completar un año o ipilimumab 10 mg/kg de peso intravenoso cada 3 semanas y después cada 12 semanas hasta completar un año. En este estudio se incluyeron un 3,5% de pacientes con melanoma de mucosas en el brazo de nivolumab y 2,9% de pacientes con melanoma de mucosas en el brazo de ipilimumab. La mediana de supervivencia libre de recaída (SLR) fue superior para el brazo de nivolumab con 61 meses frente a los 24,1 meses de mediana de SLR para ipilimumab (HR 0.72)²⁰.

Uno de los pocos estudios llevados a cabo en el entorno adyuvante con pacientes exclusivamente con melanoma de mucosas es un ensayo fase II, de 189 pacientes chinos con melanoma mucoso resecaado, que fueron asignados aleatoriamente a observación o adyuvancia con interferón alfa-2b (15 MU/m²/día durante cinco días/semana por cuatro semanas, seguido de 9 MU/m² tres veces a la semana durante 48 semanas) o adyuvancia con quimioterapia (temozolomida 200 mg/m² días 1 a 5 más cisplatino 25 mg/m² días 1 a 3, cada tres semanas durante seis ciclos) [21]. Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la SLR fue significativamente mayor con quimioterapia (20,8 meses frente a 9,4 meses y 5,4 meses, respectivamente, en comparación con interferón y observación). La supervivencia global también se incrementó de manera significativa con la quimioterapia (48,7 meses frente a 40,4 meses y 21 meses, respectivamente).

TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE MUCOSAS METASTÁSICO

Dado que los melanomas de mucosas son poco frecuentes no disponemos de datos específicos acerca del tratamiento en la enfermedad metastásica, por lo que la terapia sistémica, en estos casos, se basa en gran medida en la experiencia de los pacientes con melanoma cutáneo.

Hasta la llegada de los nuevos inmunoterápicos y las terapias diana, la quimioterapia con dacarbacina era el estándar de tratamiento de los melanomas metastásicos, incluidos los melanomas de mucosas. Otros agentes citostáticos utilizados como el cisplatino, la vinblastina y la dacarbazina, o agentes inmunitarios como el interferón-alfa y la interleucina 2, mostraron una baja eficacia en la respuesta y en la supervivencia¹.

Inmunoterapia en el melanoma de mucosas metastásico

Actualmente no existen datos de ensayos clínicos aleatorios específicos para los pacientes con melanoma de mucosas metastásico con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, sin embargo, estos fármacos parecen ser eficaces, según algunos datos de la literatura y una revisión sistemática¹.

El ipilimumab, un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, prolonga significativamente la supervivencia en algunos pacientes con melanoma cutáneo; pero, no disponemos de datos de ensayos clínicos aleatorizados con ipilimumab en el melanoma mucoso. En el año 2013, Postow et al. comunicaron los datos de un análisis multicéntrico y retrospectivo de 30 pacientes con melanomas de mucosas tratados con ipilimumab. Las tasas de respuesta fueron bajas y la mediana de SG desde la primera dosis fue de 6,4 meses. Los pacientes con niveles de LDH normal tenían un mejor pronóstico, al igual que ocurre con los melanomas cutáneos²².

Respecto a los anticuerpos monoclonales anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, tampoco existen ensayos clínicos aleatorizados que aborden específicamente la actividad de estos agentes en pacientes con melanomas mucosos. Los únicos datos que disponemos provienen de un análisis post-hoc de ensayos que incluyeron a una población más general⁹. Así, en un pool análisis de tres ensayos aleatorizados con pembrolizumab en melanoma metastásico, KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006, con un total de

1567 pacientes, de los que 84 tenían melanoma de mucosas (33 de ellos habían recibido previamente tratamiento con ipilimumab)²³, mostró una tasa de respuestas objetivas (ORR) del 19% (IC 95%, 11-29%), una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 2,8 meses (IC 95%, 2,7-2,8) y una mediana de SG de 11,3 meses (IC del 95%, 7,7-16,6). La mediana de duración de la respuesta fue de 27,6 meses, lo que sugiere una actividad antitumoral duradera.

Un análisis combinado de seis estudios con nivolumab, identificó a 86 pacientes con melanoma mucoso avanzado tratados con nivolumab en monoterapia y 35 tratados con la combinación de nivolumab más ipilimumab²⁴. El análisis incluyó los resultados de 665 pacientes con melanoma cutáneo tratados con nivolumab solo y 326 tratados con nivolumab más ipilimumab. En este estudio, la ORR para los pacientes con melanoma de mucosas tratados con nivolumab solo fue del 23% en comparación con el 41% para aquellos con melanoma cutáneo; la mediana de SLP fue de 3,0 meses frente a 6,2 meses respectivamente. La ORR para los pacientes con melanoma mucoso tratados con nivolumab más ipilimumab fue del 37,1% frente al 60,4% para aquellos con melanoma cutáneo. La mediana de SLP fue de 5,9 meses frente a 11,7 meses respectivamente.

Estos datos sugieren que los pacientes con melanoma de mucosas responden menos a la inmunoterapia con un solo agente que los pacientes con melanoma cutáneo y, por lo tanto, pueden obtener un beneficio particular con los tratamientos combinados. Así, en el ensayo CheckMate-067 en el que se incluyeron 79 pacientes con melanoma de mucosas, con una mediana de seguimiento de 5 años, se apreció que la combinación de ipilimumab y nivolumab dio lugar a una ORR considerablemente mayor (43%) que nivolumab (30%) o ipilimumab (7%) en monoterapia, pero también a una mayor tasa de respuesta completa (14% para ipilimumab y nivolumab, 4% para nivolumab y 0% para ipilimumab). En cuanto a la SLP a 5 años, fue del 29% para la combinación, del 14% para nivolumab y del 0% para ipilimumab, y la SG a 5 años fue del 36%, 17% y 7% respectivamente. Sin embargo, el ensayo no estaba diseñado para poder establecer una comparación entre el brazo de nivolumab y la combinación, aunque el beneficio parece claro con nivolumab más ipilimumab frente a la monoterapia²⁵.

La evidencia hasta la fecha ha apoyado el papel de anti-PD1, ya sea en monoterapia o combinado con ipilimumab, como estrategia terapéutica de primera línea para el tratamiento de pacientes con melanoma mucoso avanzado o irreseccable. En este contexto, las estrategias de tratamiento multimodal que combinan la radioterapia con inmunoterapia podrían dar lugar a una respuesta inmunitaria reforzada con una mayor eficacia antitumoral y mejorar el control local del tumor y el alivio de los síntomas².

Terapia dirigida en el melanoma de mucosas metastásico

Aunque la presencia de mutaciones activadoras de BRAF son menores en los melanomas de mucosas que en los melanomas cutáneos, se recomienda a todos los pacientes analizar la presencia o ausencia de dicha mutación, independientemente del sitio anatómico en que se localice el melanoma. Las mutaciones del codón V600 de BRAF son menos del 10%, mientras que las mutaciones no canónicas de BRAF, es decir, K601, L597, D594 y G469 son mucho más frecuentes¹.

En aquellos pacientes con melanoma de mucosas metastásico BRAF mutado, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK supone una oportunidad terapéutica válida^{1,26}. Sin embargo, existen pruebas preclínicas de

que las mutaciones o deleciones de pérdida de función del gen NF1 (neurofibromina 1) podrían provocar una mayor resistencia a los inhibidores de BRAF. Por ello, las mutaciones de NF1 junto con las mutaciones de RAS y las fusiones de BRAF, que se han descrito en los melanomas de mucosas y que conducen a una mayor activación de la vía MAPK, son objetivos terapéuticos prometedores para la inhibición de MEK².

Inhibidores de KIT en el melanoma metastásico

Las mutaciones en c-Kit se observan con mayor frecuencia entre los pacientes con melanomas acrales o mucosos (15 a 20%) y en un porcentaje menor en melanomas que surgen en áreas de daño cutáneo crónico (2 a 3%)²⁷. Además, los pacientes BRAF wild-type también pueden presentar mutaciones en c-kit. Los inhibidores de KIT tienen actividad clínica específicamente en pacientes con melanoma que albergan mutaciones activadoras del gen c-kit (por ejemplo, en el exón 11 y 13), pero su eficacia es limitada en grupos no seleccionados.

El imatinib es el inhibidor de c-KIT más investigado, seguido de otros inhibidores de c-KIT aprobados como sunitinib, dasatinib, nilotinib y masitinib, actualmente en investigación para el melanoma con mutación de c-KIT en varios ensayos clínicos¹. Sin embargo, las respuestas a los inhibidores de c-KIT dependen del tipo de mutaciones, ya que son mayores y más duraderas para las mutaciones en el exón11 (L576P) y el exón 13 (K642E) del gen KIT²⁸, mientras que la amplificación de KIT es una alteración genética que no responde a este tratamiento (54% frente al 0% de respuesta parcial, respectivamente). En un ensayo que incluyó 78 pacientes con melanoma con mutación de KIT, la mediana de SG de imatinib fue de 13,1 meses, con una tasa de respuesta objetiva del 21,8%¹.

Un reciente meta-análisis de 19 estudios con inhibidores de c-Kit en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico de mucosas, acral o con daño solar crónico (tamaño de la muestra global de 601 pacientes) mostró una ORR conjunta del 14% para todos los inhibidores entre los pacientes con melanoma de mucosas, siendo la ORR más alta (20%) para nilotinib²⁹. En un ensayo fase II francés se describió que los pacientes con buena respuesta a nilotinib tenían niveles persistentemente disminuidos de fosfo-STAT3 en comparación con los que no respondían al tratamiento². Estos datos apuntan que fosfo-STAT3 podría ser un posible biomarcador de respuesta a nilotinib a través de una mayor actividad de inhibición de KIT mediante la regulación a la baja de la proteína STAT3.

Para pacientes sin mutación en BRAF V600 pero con una mutación KIT, el uso de un inhibidor de KIT como por ejemplo imatinib, puede representar una opción de tratamiento importante, particularmente en pacientes que tienen una enfermedad sintomática y/o no son candidatos para inmunoterapia, aunque lo ideal sería su uso en el contexto de un ensayo clínico.

ENFOQUES EXPERIMENTALES

Debido a la limitada eficacia de la inmunoterapia y de la terapia dirigida en el melanoma de mucosas, se están investigando varias estrategias combinadas en ensayos clínicos.

El imiquimod, un modulador inmunológico tópico, se ha utilizado experimentalmente para tratar el lentigo maligno y las metástasis cutáneas del melanoma invasivo. En tres pacientes con melanoma mucoso recurrente, el tratamiento tópico con imiquimod dio como resultado el control local de la enfermedad [30].

Sin embargo, se desarrollaron metástasis regionales y/o a distancia en los tres casos. Este enfoque sigue siendo experimental y no debe usarse fuera de un ensayo clínico.

Se ha ensayado también la combinación de inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y anti-PD1, como son el toripalimab más axitinib. Así, en un ensayo fase Ib, la combinación de toripalimab con axitinib en una muestra de 29 pacientes asiáticos con melanoma de mucosas metastásico, demostró actividad clínica en estos pacientes, con una ORR del 48,3% y una mediana de SLP de 7,5 meses³¹. Aunque toripalimab tiene aprobación regulatoria en China para pacientes con melanoma metastásico, la combinación de toripalimab y axitinib en pacientes con melanoma mucoso metastásico sigue en fase de investigación.

Otras combinaciones que pueden ser prometedoras y están en investigación son el uso de pembrolizumab con lenvatinib (ensayo fase III, LEAP-003) o el nemvaleukin Alfa en pacientes que han progresado a inmunoterapia basada en antiPD1 (ensayo fase II ALKS4230-006).

Discusión

La mayor parte de los melanomas se localizan en la superficie cutánea y solo un 2% de estos aparecerán en alguna mucosa, siendo las más frecuentes las de la zona de la cabeza y el cuello, la región ano-rectal o el área vulvo-vaginal. En la mitad de los casos se presentan como tumores amelanóticos y hasta en el 20% de los casos son multifocales, por lo que es frecuente que en el momento del diagnóstico presenten afectación ganglionar o metástasis a distancia. La mediana de edad al diagnóstico es de 70 años, algo más tardía que los melanomas cutáneos, y parecen ser más frecuentes en mujeres.

No se conoce cuál es su etiopatogenia, pero sí que se han descrito algunas alteraciones genéticas como mutaciones en c-kit, en BRAF o en NRAS, lo que ofrece nuevas alternativas de tratamiento.

Otro de los inconvenientes que tiene el diagnóstico de estos tumores es establecer su estadiaje, ya que no existe un consenso uniforme para todos ellos. De forma global, cuando la enfermedad está localizada se habla de estadio I, si presenta metástasis ganglionares se clasifican como un estadio II y cuando la enfermedad se ha diseminado con metástasis a distancia estamos ante un estadio III. De forma global, el pronóstico es malo con tasas de supervivencia a 5 años del 14%.

En aquellos melanomas de mucosas localizados, la cirugía supone la primera opción terapéutica. Sin embargo, dado el mal pronóstico que tienen estos pacientes, se tiende cada vez más a evitar cirugías muy mutilantes como las amputaciones abdomino-perineales, favoreciendo las intervenciones menos agresivas y más conservadoras. En estos casos la calidad de vida del paciente y sus preferencias deben ser aspectos a tener en cuenta.

Respecto al papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela en estos tumores no está clara su indicación y se debe valorar de forma individualizada. En algunas ocasiones, como pueden ser los melanomas de cavidad oral, se plantea de forma rutinaria la disección electiva de los ganglios linfáticos, ya que hasta en el 25% de los casos se ha descrito la presencia de metástasis ganglionares; sin embargo, esta técnica no es de elección en otras localizaciones de melanomas de mucosas.

En cuanto a la RT adyuvante, se sabe que disminuye la probabilidad de recidiva local tras la cirugía, por lo que se puede plantear en aquellos casos con alto riesgo de recaída local, ya sea porque los márgenes son insuficientes o por la afectación ganglionar voluminosa o por la presencia de ganglios metastatizados con afectación extracapsular. Sin embargo, la RT no influye en la supervivencia, debido a que estos pacientes desarrollarán metástasis a distancia con frecuencia. Es por ello, que el tratamiento adyuvante en estos pacientes es una opción válida. Los pocos datos de los que disponemos en este contexto provienen de un ensayo fase II en el que los pacientes con melanoma de mucosas resecao se randomizaron a recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia (temozolamida con cisplatino), interferón u observación. La supervivencia libre de recaída y la supervivencia global fueron favorables para el grupo de la quimioterapia. Por otro lado, de la enfermedad metastásica cutánea sabemos que el tratamiento con los nuevos inmunoterápicos, como los anti-PD1, ofrecen mejores resultados que la quimioterapia y son menos tóxicos. En el entorno adyuvante, el pembrolizumab y el nivolumab, también han demostrado en sendos ensayos fase III, ser efectivos para reducir las recaídas en los pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo resecao. En uno de estos ensayos, el CheckMate-238, se incluyeron pacientes con melanoma de mucosas resecao y, aunque el porcentaje es pequeño, el nivolumab demuestra ser superior a ipilimumab en lo referente a la supervivencia libre de recaída, suponiendo una opción terapéutica adyuvante válida en este grupo de pacientes.

En aquellos pacientes con melanomas de mucosas irresecables o en los que la cirugía deba ser muy agresiva, una opción válida es combinar la radioterapia local junto con la inmunoterapia con antiPD-1, ya que se ha descrito en algunas series pequeñas de pacientes hasta un 57% de respuestas.

En los melanomas de mucosa metastásicos el tratamiento con antiPD-1 ha mostrado tasas de respuestas en torno al 19-23% con medianas de SLP de 3 meses. La combinación de ipilimumab con nivolumab, al igual que ocurre en los melanomas cutáneos, aumentó la tasa de respuestas a un 37% y la mediana de SLP fue de casi 6 meses, por lo que la combinación de ambos es una buena opción de tratamiento, si bien es cierto que debemos tener en cuenta que la toxicidad de la combinación es mayor. En estos pacientes también se puede administrar tratamiento radioterápico para conseguir un mejor control del tumor primario, sobre todo en los melanomas de la región ano-rectal y los localizados en la zona de cabeza y cuello. En los pacientes con mutaciones de c-kit, sobre todo en los exones 11 y 13, el tratamiento con imatinib o nilotinib es una alternativa que puede ser eficaz, así como el tratamiento con inhibidores de BRAF más inhibidores de MEK en los pacientes con mutaciones en BRAF.

Bibliografía

1. Ottaviano, M, Giunta EF, Marandino L., Tortora M, Attademo L., Bosso D, et al. Anorectal and Genital Mucosal Melanoma: Diagnostic Challenges, Current Knowledge and Therapeutic Opportunities of Rare Melanomas. *Biomedicines*. 2022; 10(1): 150.
2. Indini A, Roila F, Grossi F, Massi D, Mandalà M. Molecular Profiling and Novel Therapeutic Strategies for Mucosal Melanoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 147.
3. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(3): 28.
4. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018; 5(3): MMT11.
5. Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res*. 2016;167:295–320.
6. Ma Y, Xia R, Ma X, Judson-Torres RL, Zeng H. Mucosal Melanoma: Pathological Evolution, Pathway Dependency and Targeted Therapy. *Front Oncol*. 2021; 11.
7. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002; 24(3):247.
8. Nenclares P, ApDafydd D, Bagwan I, Begg D, Kerawala C, King E, et al. Head and neck mucosal melanoma: The United Kingdom national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020; 138:11.
9. Carvajal RD, Hamid O, Ariyan C. Mucosal melanoma [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 22 marzo 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mucosal-melanoma?search=mucosal%20melanoma&source=search_result&selectedTitle=1~23&usage_type=default&display_rank=1.
10. Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ, Scolyer RA, Stretch JR, Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22 (6):1959-1966.
11. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar Melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment. *American journal of clinical dermatology*, 2021; 22(5), 639-651.
12. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1994; 73(10):2626.
13. Smith HG, Bagwan I, Board RE, Capper S, Coupland SE, Glen J, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020; 135: 22–30.
14. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg*. 2010; 97(1):98.
15. Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(5):441-448.
16. Kato J, Hida T, Someya M, Sato S, Sawada M, Horimoto K, et al. Efficacy of combined radiotherapy and anti-programmed death 1 therapy in acral and mucosal melanoma. *Journal of Dermatology*. 2019;46(4):328-333.
17. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005; 103(2):313.
18. Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, Suefuji, H, Tsuji H, Okimoto T, et al. Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 97:1054.
19. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, Ross MI, Guadagnolo BA. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: A 20-year experience. *Cancer*. 2011;117(20):4747.
20. Weber J, Larkin J, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Fernandez A, et al. Five-year outcomes with adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C or IV melanoma (CheckMate 238). Presentation SMR Congress 2021, Virtual, New Orleans, USA, 28-31 Oct. 2021.
21. Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(16):4488.
22. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Parangeas KS, Lawrence DP, Ibrahim N, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist*. 2013;18:726-732.

23. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018; 119(6):670-674.
24. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):226.
25. Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA, Butler MO, Lao CD, Marquez-Rodas I, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in mucosal melanoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 10019.
26. Fujisawa Y, Ito T, Kato H, Irie H, Kaji T, Maekawa T, et al. Outcome of combination therapy using BRAF and MEK inhibitors among Asian patients with advanced melanoma: An analysis of 112 cases. *Eur J Cancer*. 2021; 145: 210–220.
27. Mao L, Qi Z, Zhang L, Guo J, Si L. Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma: Current Status and Future Directions. *Front Immunol*. 2021;12: 2088.
28. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3182–3190.
29. Steeb T, Wessely A, Petzold A, Kohl C, Erdmann M, Berking C, Heppt MV. c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: A systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021; 157: 348–357.
30. Smyth EC, Flavin M, Pulitzer MP, Gardner GJ, Costantino PD, Chi DS, et al. Treatment of locally recurrent mucosal melanoma with topical imiquimod. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):809-811.
31. Sheng X, Yan X, Chi Z, et al. Overall survival and biomarker analysis of a phase Ib combination study of toripalimab, a humanized IgG4 mAb against programmed death-1 (PD-1) with axitinib in patients with metastatic mucosal melanoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155.

4. Artículos originales

Ortiz Reina, S.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena. Murcia, España.

MELANOMA AMELANÓTICO PRIMARIO DE URETRA CON APARIENCIA DE CARÚNCULA URETRAL EN UNA MUJER POSTMENOPÁUSICA

Autores: Aguilar Navarro, E^{1*}; Server Gómez, G²; Hita Rosino, E²; Ortiz González, A¹; Sánchez Gutiérrez, D¹; Ortiz Reina, S¹.

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena. Murcia, España.

² Servicio de Urología. Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena. Murcia, España.

*Autor para correspondencia: Aguilar Navarro, E. | Correo electrónico: estelaaguilar18@gmail.com

Resumen

Introducción: el melanoma primario de uretra es un melanoma de mucosa extremadamente poco frecuente que representa menos del 1% de todos los melanomas y el 4% de los cánceres uretrales. En el tracto urinario es más frecuente el melanoma metastásico. Los melanomas primarios suelen originarse en la uretra distal y raramente son amelanóticos, siendo crucial el diagnóstico clínico diferencial con entidades benignas como las carúnculas uretrales.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer de 71 años con sangrado uretral o vaginal postmenopáusico intermitente de 4 meses de evolución, que presenta 2 masas periuretrales excrecentes que protruyen por el meato uretral. Se decide resección con sospecha clínica inicial de carúncula uretral sin poder descartar carcinoma urotelial. El estudio anatomopatológico concluye que se trata de un melanoma amelanótico originado en la mucosa uretral distal.

Discusión: se discute la importancia del estudio histopatológico de todas las piezas extirpadas quirúrgicamente. Debemos reconocer el melanoma amelanótico de uretra como entidad infrecuente y diferenciarlo de otras neoplasias malignas o incluso benignas como las carúnculas uretrales mediante su estudio microscópico. Los melanomas amelanóticos suponen un mayor reto diagnóstico. Es imprescindible el estudio de extensión y valorar posibles metástasis en adenopatías inguinales.

Palabras clave: carúncula, uretra, melanoma, amelanótico.

Introducción

El melanoma primario de uretra es un melanoma extremadamente poco frecuente que representa menos del 1% de todos los melanomas y el 4% de los cánceres uretrales.

Es más frecuente en mujeres (3:1) de raza caucásica, mayores de 50 años.

Los melanomas de mucosa surgen en el epitelio de superficie de las mucosas a diferencia de los cutáneos, que surgen de la epidermis. Entre ellos se encuentran los melanomas del tracto genital femenino y masculino, del tracto urinario, de la región anogenital, los de cabeza y cuello (cavidad oral, nasal, senos paranasales) y los oculares.

En el tracto urinario es más frecuente el melanoma metastásico o secundario que el melanoma primario. Cuando éste ocurre, la localización más frecuente es la uretra distal, siendo aún más raro en vejiga, pelvis renal y uréter.

Mientras que la mayoría de los melanomas de mucosa son pigmentados (siendo los patrones más frecuentes el lentiginoso y el nodular), existen pocos casos descritos amelanóticos. Un quinto de los casos de melanoma de uretra resulta ser amelanótico, siendo crucial el diagnóstico clínico diferencial con entidades benignas como las carúnculas uretrales.

Las carúnculas uretrales con prolapsos de mucosa que aparecen en mujeres postmenopáusicas como lesiones polipoides son rosadas, rojizas y a veces violáceas, que protruyen a través del meato uretral. Histológicamente son lesiones diferentes, debiendo hacerse el diagnóstico diferencial con el carcinoma urotelial de alto grado y requiriendo un estudio inmunohistoquímico específico para su diagnóstico. Los melanomas de mucosas a diferencia de los cutáneos no tienen asociación con la radiación ultravioleta. Se ha sugerido como causa los microtraumatismos y se deben a la transformación maligna de los melanocitos que se localizan en esa zona. Molecularmente son frecuentes las mutaciones en *KIT* y *NRAS*.

El pronóstico es malo debido a su diagnóstico tardío, siendo los factores pronóstico más relevantes el grosor tumoral y el contaje de mitosis.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 71 años que acude a Urgencias remitida por su médico de Atención Primaria por referir hematuria versus sangrado vaginal postmenopáusico intermitente de 4 meses de evolución. La paciente se encontraba en tratamiento antibiótico por ITU de repetición y no refiere otros antecedentes personales salvo hipotiroidismo, hipertensión y enfermedad renal crónica de origen vascular. No fumadora. Es valorada y remitida al Servicio de Urología.

En la exploración física se observan dos masas periuretrales, polipoideas, excrecentes que protruyen por el meato uretral, friables, edematosas y sangrantes al roce de aproximadamente 3 y 2.5 cm respectivamente. Entre ambas masas se localiza la uretra. Genitales externos femeninos atróficos y vagina sin otros hallazgos patológicos.

La paciente es postmenopáusica y no refiere historia previa de hematuria, litiasis o síndrome del tracto urinario inferior.

Se realiza uretrrocistoscopia que evidencia uretra y vejiga sin lesiones sospechosas.

La sospecha clínica inicial es de carúncula uretral. Dada la localización y consistencia friable se plantea el diagnóstico diferencial con un carcinoma urotelial. Se decide cirugía programada con realización de biopsia escisional de ambas lesiones bajo raquianestesia junto anestesia local y se canaliza uretra mediante sondaje vesical (Fig.1). Se envían muestras al Servicio de Anatomía Patológica para estudio.



Figura 1. Aspecto macroscópico a la exploración física, con lesión residual y puntos de sutura tras escisión quirúrgica.

El estudio microscópico revela dos lesiones polipoides (Fig.2) revestidas parcialmente por epitelio transicional (urotelio) y epitelio escamoso poliestratificado no queratinizado correspondiente a uretra distal, con ulceración focal. Muestran extensa infiltración neoplásica que afecta a todo el grosor de los fragmentos remitidos, constituida por una proliferación maligna con patrón de crecimiento difuso, compuesta por células epitelioides, discohesivas, que se disponen en grandes nidos sólidos de células con moderado citoplasma eosinófilo, focalmente más claro, sin pigmento intracitoplasmático, con marcado pleomorfismo nuclear, nucleolos prominentes y abundantes mitosis, algunas de ellas atípicas (Fig.3). Se identifica extensa infiltración del urotelio, así como del epitelio escamoso poliestratificado con afectación predominantemente en capas bajas y con extensión pagetoide a estratos superficiales (Fig. 4). No se evidencian invasiones vasculares.

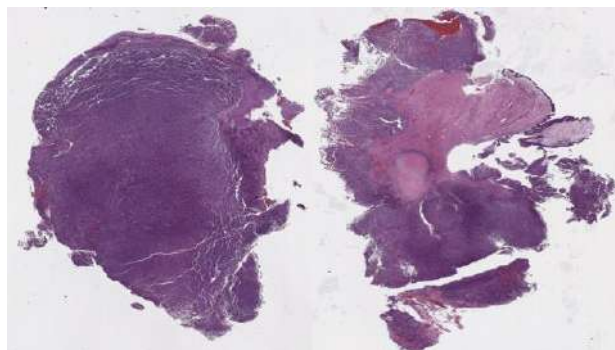


Figura 2. Panorámica de las dos lesiones polipoides revestidas parcialmente por urotelio transicional y epitelio escamoso poliestratificado correspondiente a uretra distal, con ulceración focal (H&E 20x).

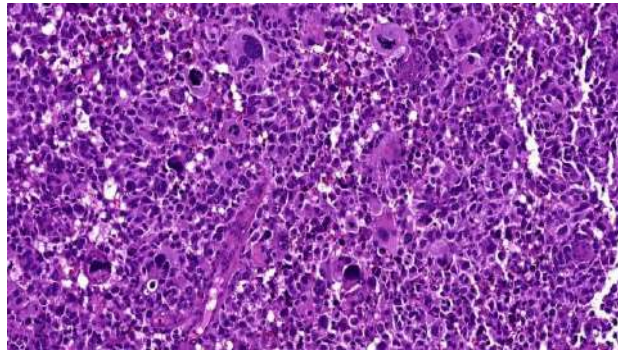


Figura 3. Proliferación neoplásica maligna con patrón de crecimiento difuso compuesta por células epiteloides, discohesivas con moderado citoplasma eosinófilo, marcado pleomorfismo nuclear, nucleolo prominente y abundantes mitosis atípicas (H&E 200x).

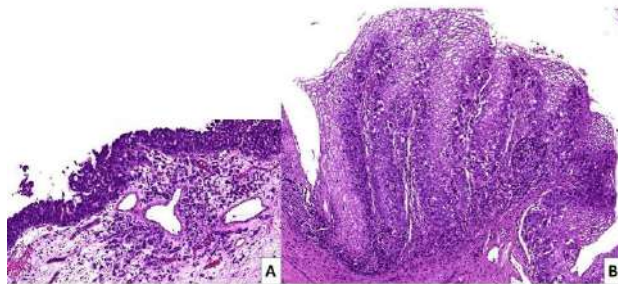


Figura 4.A Epitelio transicional (urotelio) con células atípicas e infiltración de corion subyacente 4.B Epitelio escamoso poliestratificado (uretra distal) con nidos neoplásicos intraepiteliales y crecimiento pagetoide a capas altas (H&E 40x).

La morfología es compatible con neoplasia maligna de alto grado, planteándose como diagnóstico diferencial inicial un carcinoma urotelial y con menor probabilidad un carcinoma escamoso escasamente diferenciado, dada la localización uretral distal. Del mismo modo cabe valorar la posibilidad de una metástasis de carcinoma de origen rectovaginal y una enfermedad de Paget extramamaria primaria vulvovaginal.

Se plantea un primer panel de inmunohistoquímica (IHQ) para orientar el origen tumoral, resultando las células neoplásicas negativas para CKAE1/AE3 (marcador genérico de carcinoma), CK7, CK20, CK5/6, GATA3 (marcadores de origen urotelial) y GDFP15 (marcador de origen mamario y epitelial apocrino) y positivas únicamente para p16 y p53. El epitelio uretral mostraba un patrón conservado con CK7, CK5/6 y GATA3, dejando una imagen en negativo de los nidos neoplásicos intraepiteliales y células aisladas (Fig.5).

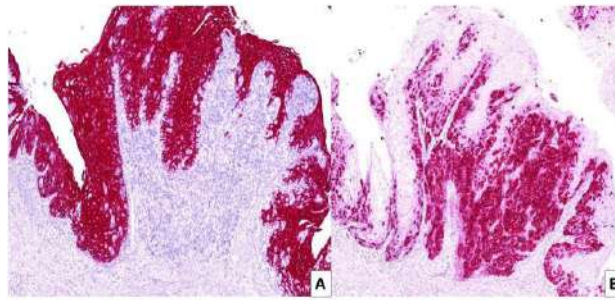


Figura 5.A Urotelio con positividad normal conservada para CK5/6, siendo los nidos neoplásicos y células aisladas intraepiteliales así como el componente infiltrativo negativos. **5.B** Nidos neoplásicos, células aisladas intraepiteliales y componente infiltrativo positivos para HMB45 (IHQ 40x)

Dado el patrón de crecimiento discohesivo y celularidad epiteloide con crecimiento intraepitelial pagetoide, aun en ausencia de pigmento, se plantea como posibilidad diagnóstica un melanoma. Se amplía el panel de inmunohistoquímica cuyos resultados revelan una positividad fuerte y difusa para *cocktail* panmelánico (MelanA, HMB45 y tirosinasa) (Fig.6).

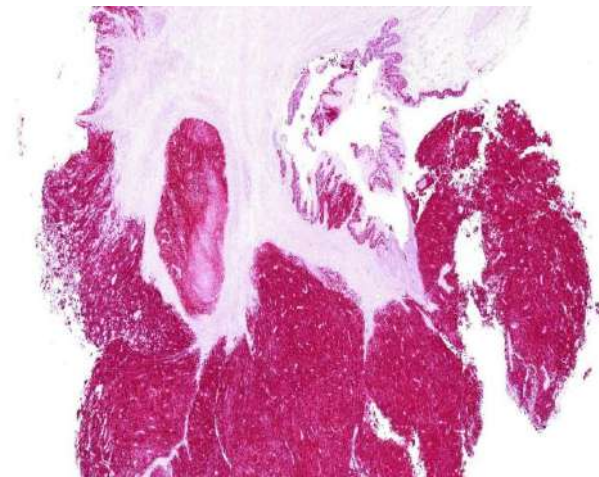


Figura 6. Panorámica que muestra positividad fuerte y difusa para cocktail panmelánico tanto en el componente *in situ* como en el infiltrativo (IHQ 20x).

El estudio de la determinación del estado mutacional de BRAF mediante IHQ resultó negativo. Las células tumorales mostraron un elevado índice proliferativo, ya que aproximadamente el 90 % de las mismas expresaron ki67 y se contabilizaron 14 mitosis/mm² (con HE y con IHQ para PHH3).

Tanto la morfología como el inmunofenotipo confirman el diagnóstico de melanoma amelanótico de mucosa, siendo la presencia de componente *in situ* intraepitelial lo que orienta a su origen primario en uretra.

Ante los hallazgos resulta imprescindible un estudio de extensión y de ganglios linfáticos inguinales. Se presenta el caso al Comité de Tumores donde se decide iniciar estudio de extensión con PET TAC y resonancia magnética cerebral para descartar posibles metástasis. Según el resultado se valorará tratamiento.

Discusión

El melanoma amelanótico primario de uretra femenina es muy infrecuente.

Se trata del primer caso de melanoma uretral que describimos en nuestro hospital, mientras que en los 10 últimos años tenemos recogidos en nuestro archivo 6 casos de melanomas localizados en las mucosas de la región vulvar.

Es importante conocer esta entidad y sospecharla en pacientes mayores que presenten masa periuretral, pues su diagnóstico debe confirmarse mediante estudio histológico, ya que un diagnóstico erróneo puede acarrear consecuencias fatales.

Tanto el melanoma de uretra como la carúncula uretral aparecen en mujeres postmenopáusicas pudiendo ser clínicamente indistinguibles. Ambos cursan con disuria, la presencia de una masa palpable que surge de la pared anterior de la uretra, sangrado vaginal intermitente, hematuria y cuadro obstructivo de tracto urinario bajo. Clínicamente, tanto el melanoma amelanótico como el pigmentado pueden simular una carúncula. Otros posibles diagnósticos diferenciales son el pólipo uretral, el chancro, el carcinoma urotelial y los sarcomas.

Los criterios para considerar que un melanoma es primario de uretra son la ausencia de un melanoma cutáneo previo o concomitante y de un melanoma en regresión. No deben considerarse como melanomas uretrales aquellos casos de melanoma cutáneo que surgen en la vulva o en el glande y que puede extenderse al urotelio de la uretra o incluso vejiga.

Histológicamente la mayoría de los melanomas de mucosas son epitelioides o fusiformes y suelen presentar pigmento melánico así como melanófagos. Sin embargo, se han descrito, como en el caso presentado, melanomas de mucosas amelanóticos, que suponen un mayor reto diagnóstico, siendo imprescindible su sospecha morfológica y la realización de un panel específico de inmunohistoquímica.

Destacamos la importancia del estudio histopatológico de todas las piezas quirúrgicas. Se debe realizar biopsia para excluir malignidad cuando el diagnóstico de carúncula es incierto, en aquellos casos de masas periuretrales que tengan un crecimiento rápido, consistencia irregular (indurada, friable) con adenopatías inguinales o que no respondan a tratamiento tópico con estrógenos. El diagnóstico precoz es mandatorio ya que son frecuentes las metástasis tempranas.

Conclusiones

El melanoma amelanótico primario de uretra es extremadamente infrecuente pudiendo simular una carúncula uretral en mujeres postmenopáusicas. Por ello debemos incluirlo en el diagnóstico diferencial clínico de lesiones excrecentes de uretra distal, así como de neoformaciones con patrón histológico epitelioides, discohesivo aun en ausencia de pigmento, de cara a evitar un diagnóstico erróneo o tardío.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bansal, N; Garg, G; Vashist, S. (2018) Primary malignant melanoma of urethra mimicking as urethral caruncle. *BMJ Case Rep.* 2018: bcr2018226056. Published online 2018 Jul 30. doi: 10.1136/bcr-2018-226056.
2. Safadi, A; Schwalb, S; Ben-Shachar, I; Katza, R. (2017) Primary malignant urethral melanoma resembling a urethral caruncle. *Urol Case Rep.* 2017 Nov; 15: 28-29. Published online 2017 Sep 9. doi: 10.1016/j.eucr.2017.08.004.
3. WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th Edition, Volume 8. Edited by Moch, H; Humphrey, PA; Ulbright, TM; Reuter, VE.
4. WHO Classification of Skin Tumours, 4th Edition, Volume 11. Edited by Elder, DE; Massi, D; Scolyer, RA; Willemze, R.

MELANOMAS MALIGNOS PRIMARIOS DE CAVIDAD NASAL. A PROPÓSITO DE TRES CASOS

Autores: Sánchez-Espinosa, A^{1,*}; Buendía-Alcaraz, A²; Ortiz-González, A¹; Ortiz-Reina, S¹.

¹Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Murcia, España.

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier (Comarca del Campo de Cartagena). Murcia, España.

*Autor para correspondencia: Sánchez Espinosa, A. | Correo electrónico: mdsanchezespinosa@gmail.com

Palabras claves

Nasal; melanoma; epistaxis; KIT.

Resumen

El melanoma primario de mucosa nasal es un tumor poco frecuente, típico de pacientes de edad avanzada que suele debutar con epistaxis o signos de insuficiencia respiratoria nasal. Presenta un pronóstico desfavorable debido principalmente a un diagnóstico tardío. El empleo de marcadores inmunohistoquímicos clásicos como los utilizados en el melanoma cutáneo puede ayudar en su diagnóstico. Aunque el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica, la inmunoterapia está adquiriendo un papel relevante, principalmente, en la enfermedad metastásica.

Introducción

El melanoma de mucosas es una neoplasia extraordinariamente poco común que, en cabeza y cuello, muestra predilección por la localización nasosinusal. Esto se debe a que existe una mayor densidad de células nevomelanocíticas en esta localización que en el resto de las mucosas de cabeza y cuello. Es un tumor maligno de estirpe melanocítica con diversos patrones de crecimiento que suele ulcerar y provocar sangrados (epistaxis). Su agresividad biológica es similar a la de su contrapartida cutánea, pero con mayor riesgo metastásico, mayor retraso diagnóstico y mayor afectación de estructuras vitales. Al contrario de lo que ocurre en el melanoma cutáneo primario, no disponemos de factores de riesgo claros y reconocidos. Su diagnóstico en estadios avanzados, conlleva un manejo quirúrgico generalmente paliativo, sintomático y no curativo.

Caso clínico

Presentamos tres casos clínicos. El primero de ellos se trata de un varón de 78 años, fumador de 50 paquetes/años, afecto de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que consulta en su centro de salud por episodios repetidos de epistaxis. En la exploración se halla una lesión de aspecto polipoideo que ocupaba la totalidad de la fosa nasal izquierda (Fig. 1A) con afectación macroscópica del seno etmoidal, que se confirmó

posteriormente con una tomografía computarizada (TC). El estudio con PET/TAC mostró una lesión con una captación con un “standars uptake value” (SUV) máx=2,8 sin metástasis a distancia. Se realizó un tratamiento quirúrgico con intención curativa con abordaje de cornete inferior izquierdo, ampliación de tabique nasal y suelo de fosa nasal (Fig. 1B). Microscópicamente, se evidenció una lesión de aspecto polipoide (Fig. 2A) con una proliferación de aspecto neoplásico formada por células de hábito epiteloide de mediano-gran tamaño con núcleo excéntrico y nucleolo prominente con citoplasma moderado y eosinófilo (Fig. 2B). El patrón de crecimiento era de tipo sólido con focos de aspecto más trabecular. Otros hallazgos fueron, la presencia de pigmento citoplasmático parduzco de aspecto melánico (Fig. 2C), con extensión pagetoide hacia el epitelio respiratorio suprayacente. La lesión mostró positividad para: S100, SOX10 y Melan-A (MART-1). Se clasificó como estadio pT3 y se consideró tratamiento adyuvante con radioterapia. El paciente falleció a los 3 meses tras la cirugía, sin poder determinar la causa del fallecimiento.

El segundo paciente era un varón de 68 años que presenta episodios de epistaxis discontinua, diagnosticado previamente de papiloma schneideriano fungiforme. Se realizó una biopsia sin intención curativa donde se identificó una lesión neoplásica maligna de células de hábito epiteloide con amplio citoplasma eosinófilo, núcleo desplazado a la periferia y marcado nucleolo (similares hallazgos al primer paciente). El patrón de crecimiento fue sólido, aunque con áreas de aspecto discohesivo (Fig. 2D) y papilaroide. De forma focal, se apreció un crecimiento de tipo fusiforme sin claros fascículos, pero sí con cierto arremolinamiento y aisladas empalizadas. La lesión era pigmentada. Mostró intensa positividad para: SOX10, S100, MelanA (MART-1) y un índice de proliferación (Ki67) en zonas “hotspots” hasta del 85% (Fig. 3A-D). Tinción focal para HMB45. Con el diagnóstico de melanoma de mucosa nasal irreseccable inició tratamiento con inmunoterapia y radioterapia con intención paliativa, con progresión de enfermedad intratratamiento, falleciendo a los 6 meses de la cirugía inicial.

El último es el de una mujer de 81 años sin antecedentes de interés, salvo histerectomía por adenomiosis uterina. Fue remitida a consulta de otorrinolaringología por episodios de epistaxis discontinuas de más de 1 año de evolución. El sangrado se acompañaba de una clínica de anosmia, ageusia y una clara insuficiencia nasal respiratoria. En la rinofibroscopia se hallaron numerosas formaciones polipoideas de coloración rojiza, que mostraban en superficie placas blanquecinas y áreas de aspecto ulcerado, que ocupaban toda la fosa nasal izquierda. En fosa nasal derecha se evidenció una única lesión polipoidea con origen en la hemirrinofaringe izquierda. El TC mostró una clara afectación del plano óseo. El estudio de extensión con PET informó de una masa hipermetabólica en ciego con un SUV máx=20.6 sugerente de extensión tumoral. Se realizó en un primer tiempo una resección quirúrgica nasal izquierda con intención curativa. La lesión mostró al estudio microscópico una formación neoplásica con claro patrón de crecimiento fusiforme sin evidente pigmento citoplasmático, con un índice mitótico elevado y ulceración de la mucosa superficial (mostró positividad para S100 y SOX10, pero no para HMB45). En un segundo tiempo, se procedió a una hemicolectomía derecha donde se identificó un adenoma veloso con displasia de alto grado y focos de carcinoma *in situ* (pTis, pN0). Tratada con radioterapia adyuvante, la paciente permanece asintomática y sin evidencia de enfermedad a los 11 meses de ésta, encontrándose actualmente en seguimiento.

En los tres casos se realizaron estudios inmunohistoquímicos y moleculares para la valoración de alteraciones en BRAF (VE600) y c-KIT (secuenciación de los exones 9, 11, 13 del receptor c-KIT y del exón 19 del PDGFA) disponibles en nuestros centros. Todos ellos fueron negativos.

Discusión

El melanoma primario de la mucosa nasal es un tumor de baja incidencia con un pronóstico poco alentador y una tasa de supervivencia a los 5 años de menos del 25%¹. Se presenta en paciente mayores con morbilidades añadidas, entre la sexta y séptima década de la vida y sin una clara diferencia significativa por sexo. Suponen entre el 4-8% de los tumores malignos de esta localización², un porcentaje muy elevado respecto al resto de melanomas primarios de mucosas de cabeza y cuello. La presencia de melanocitos en

estas mucosas es ampliamente conocida, con estudios que denotan una mayor densidad en la mucosa nasal y paranasal. Se recomienda la cirugía con bordes quirúrgicos libres, y si no resulta posible la radioterapia complementaria. La indicación de manera generalizada de la BSGC no está consensuada³. Si la distancia al límite quirúrgico de resección es de 5 o más milímetros, su extirpación se considera completa, no aconsejándose ampliar márgenes⁴.

El melanoma primario de mucosa nasal suele debutar con una clínica insidiosa de insuficiencia respiratoria nasal y epistaxis de meses de evolución, con una rinofibroscofia que informa de lesión polipoidea, que suele confundirse con otras patologías más benignas. Por ello, el diagnóstico suele ser tardío y en fases avanzadas de la enfermedad. Las lesiones sin afectación de senos nasales muestran mejor pronóstico⁵.

Se recomienda la realización de técnicas radiológicas adicionales para descartar la erosión ósea y valorar la extensión a estructuras anatómicas vecinas, que desaconsejarían una cirugía agresiva. La recurrencia ocurre casi en la mitad de los casos⁶, con presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico en un 40% de los pacientes. La quimioterapia queda relegada como tratamiento paliativo a la enfermedad metastásica, habiéndose sugerido su empleo como terapia inicial ante lesiones agresivas locales⁷. La inmunoterapia juega un papel relevante al aumentar la supervivencia en paciente con enfermedad metastásica⁸.

Microscópicamente suele presentarse habitualmente con un patrón fusiforme, epiteliode o incluso con células de pequeño tamaño, lo que hace necesario el diagnóstico diferencial con carcinomas indiferenciados, linfomas y carcinomas nasofaríngeos. Se aconseja la utilización de al menos dos marcadores inmunohistoquímicos de estirpe melánica y la utilización SOX10 si la lesión es amelanótica, por su gran sensibilidad⁶.

La medición de los niveles de Clark y del grosor de la invasión mediante el índice de Breslow, queda en un segundo plano, siendo más importante notificar si la lesión es intramucosa, o presenta invasión estromal superficial o profunda⁹.

La lesión debe estadificarse de acuerdo a la clasificación TNM para melanomas de mucosa de cabeza y cuello, publicados en la 8ª Edición de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Los melanomas de mucosas suelen englobarse como malignos dentro del grupo VI de esta clasificación: "con asociación baja, incidental o ausente a la radiación ultravioleta"¹⁰.

En la actualidad, con el desarrollo de la inmunoterapia y de las terapias dirigidas se hace necesario descartar de forma rutinaria las mutaciones genéticas más frecuentes. Se han notificado alteraciones principalmente en las rutas de señalización de los genes: *KIT*, *BRAF*, *NRAS* y *PTEN*, destacando alteraciones de gen y expresiones de la proteína KIT muy variables. Aunque estas mutaciones son las más frecuentes, existe cierta disparidad entre los hallazgos de distintos estudios, ya que en algunas series se notifican una expresión de más del 95%¹¹ de la proteína KIT, mientras que en otras se aprecian mutaciones somáticas con expresión inmunohistoquímica de KIT entre el 7% y 28%¹². En lo que sí parecen coincidir es que existe una mayor detección de la proteína por inmunohistoquímica, que mediante alteraciones moleculares del gen detectables por biología molecular. En cambio, las alteraciones de BRAF, tan comunes en melanomas cutáneos, sólo se presentan en el 10% de los melanomas de mucosa¹³. Además, la alteración en V600E no es la predominante, habiéndose descrito otras alteraciones moleculares como la del exón 15. En nuestros casos se ha examinado tanto la mutación BRAF V600E como de otras menos frecuentes como V600E2 y V600D/R/K//M. Otras alteraciones como la ruta de las quinasas p16/CDKN2A han sido menos estudiadas, aunque se han notificado hasta en el 55% de los casos¹⁴.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

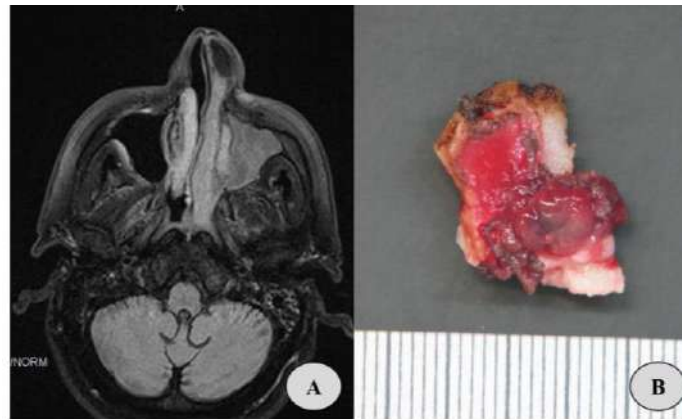


Figura 1. A) RMN nasal y de senos paranasales del primer paciente donde se aprecia una masa hiperintensa en T2 que ocupa la totalidad de la fosa nasal izquierda. B) Foto macroscópica de pieza de resección que incluye suelo de fosa nasal donde se visualiza una mucosa de superficie brillante de coloración rojiza y con cierto aspecto polipode.

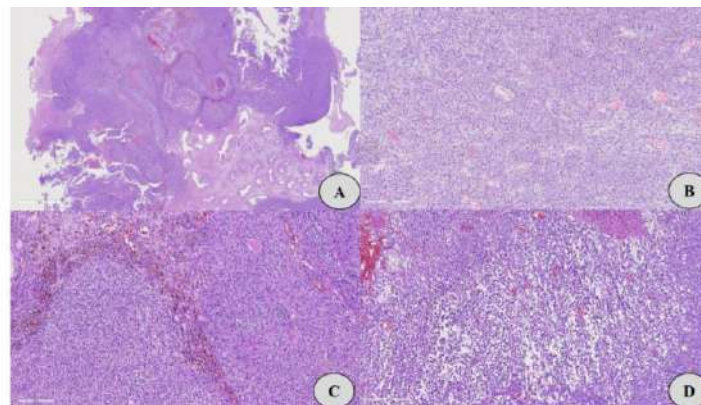


Figura 2. A) Lesiones de aspecto polipoides (20x, HE). B) En el primer paciente se identifican áreas de aspecto sólido con dilataciones de vasos acompañantes y con moderada atipia celular (200x, HE). C) Se identifican zonas con pigmentación citoplasmática parduzca (melanina) y focos tumores con patrón fusocelular (200x, HE). D) Las lesiones presentaban focalmente aspecto discohesivo con citoplasmas más claros (200x, HE).

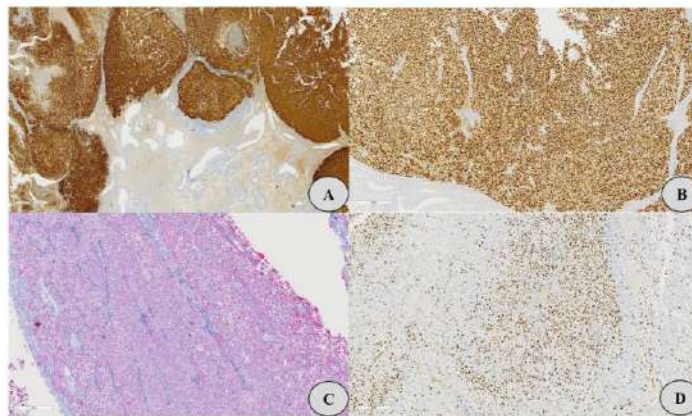


Figura 3. Todas las lesiones mostraron positividad para: S100 (Letra A. 40x), SOX10 (Letra B. 200x), Melan-A (Letra C. 200x) y Ki67 estimado en zonas “hotspots” del 85% (Letra D. 200x). Resultaron negativas para cóctel de queratinas AE1/AE3 (no mostrado).

Bibliografía

1. Lourenço, S V; Fernandes, JD; Hsieh, R; *et al.* (2014) Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol.* 36(7):578-587. doi:10.1097/DAD.0000000000000035.
2. Mihajlovic, M; Vlajkovic, S; Jovanovic, P; Stefanovic, V. (2012) Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 5(8):739-753.
3. Oldenburg, MS; Price, DL. (2017) The Utility of Sentinel Node Biopsy for Sinonasal Melanoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 78(5):425-429. doi:10.1055/s-0037-1603960
4. Gilain, L; Houette, A; Montalban, A; Mom, T; Saroul, N. (2014) Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 131(6):365-369. doi:10.1016/j.anorl.2013.11.004.
5. Papaspyrou, G; Garbe, C; Schadendorf, D; Werner, JA; Hauschild, A; Egberts, F. (2011) Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 21(6):475-482. doi:10.1097/CMR.0b013e32834b58cf.
6. Ascierto, PA; Accorona, R; Botti, G; *et al.* (2017) Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol.* 112:136-152. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.019.
7. Gore, MR; Zanation, AM. (2012) Survival in Sinonasal Melanoma: A Meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base.* 73(3):157-162. doi:10.1055/s-0032-1301400.
8. Na'ara, S; Mukherjee, A; Billan, S; Gil, Z. (2020) Contemporary Multidisciplinary Management of Sinonasal Mucosal Melanoma. *Onco Targets Ther.* 13:2289-2298. doi:10.2147/OTT.S182580.
9. Prasad, ML; Patel, SG; Huvos, AG; Shah, JP; Busam, KJ. (2004) Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer.* 100(8):1657-1664. doi:10.1002/cncr.20201.
10. Fernández Figueras, MT. (2020) Clasificación WHO de lesiones melanocíticas. *Piel.* 35(3):141-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2019.10.002>.
11. Satzger, I; Schaefer, T; Kuettler, U; *et al.* (2008) Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br J Cancer.* 99(12):2065-2069. doi:10.1038/sj.bjc.6604791.
12. Omholt, K; Grafström, E; Kanter-Lewensohn, L; Hansson, J; Ragnarsson-Olding, BK. (2011) KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 17(12):3933-3942. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2917.
13. Curtin, JA; Busam, K; Pinkel, D; Bastian, BC. (2006) Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 24(26):4340-4346. doi:10.1200/JCO.2006.06.2984.
14. Turri-Zanoni, M; Medicina, D; Lombardi, D; *et al.* (2013) Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck.* 35(8):1066-1077. doi:10.1002/hed.23079.

5. Revisión de congresos y reuniones

Autor: Manzano Mozo, JL.

Cap Secció tumores digestivos i Melanoma. Hospital Germans Trias i Pujol, ICO-Badalona, Barcelona, España.

Estos últimos meses hemos asistido a la puesta en marcha, primero por ASCO y posteriormente por ESMO, de las denominadas “Plenary Series”, una forma rápida de dar a conocer los resultados de estudios que pueden cambiar práctica clínica habitual y para los que la espera hasta la llegada del congreso anual no parece lo más adecuado. Revisamos, además, las aportaciones que hemos considerado más importantes en los congresos de estos últimos meses.

ASCO Plenary Series

DREAMseq (Fase III, ECOG-ACRIN EA6134). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 36; abstr 356154)

Se trata de un estudio prospectivo Fase III en población BRAF mutada, que investiga la mejor secuencia de tratamiento. Randomiza a los pacientes a iniciar tratamiento con: brazo A (Ipilimumab / Nivolumab durante 12 semanas de inducción seguido mantenimiento con nivolumab), y un brazo B (dabrafenib / trametinib de forma continuada); a la progresión a inmunoterapia los pacientes reciben la combinación de dabrafenib y trametinib (brazo C), y a la progresión a terapia dirigida, los pacientes reciben la combinación de ipilimumab-nivolumab, seguida de mantenimiento con nivolumab (brazo D).

Se randomizaron un total de 300 pacientes (270 evaluables), con el objetivo principal de supervivencia global a los dos años, y más concretamente, detectar diferencias en las tasas de supervivencia global del 70% a los dos años en el brazo A, frente a tasas de supervivencia global del 50% en el brazo B de inicio de la terapia dirigida.

Como objetivos secundarios se pretende determinar: la supervivencia global a los 3 años, la tasa de supervivencia libre de progresión y respuesta en la población tratada con ipilimumab / nivolumab, la actividad tanto de la terapia dirigida, como de la inmunoterapia en segunda línea de tratamiento.

Las características demográficas están bien balanceadas entre los brazos A y B (edad media 61 años, varones 61%, ECOG 0 68%, LDH 40%, estadios M1a 12%, M1b 18%, M1c 62%), exceptuando para el estadio III irresecables con un 7% (brazo A) y de una 13% (brazo B), así como en el tratamiento adyuvante previo, de un 12% en rama que inicia inmunoterapia, frente a un 17% en los que inician tratamiento con terapia dirigida. Se presentan los resultados con una mediana de seguimiento de 28 meses.

La tasa de respuestas globales por brazo de tratamiento presentadas fue: brazo A (n=113) del 46%, brazo B (n=114) del 43%, brazo C (n=23) del 48% y brazo D (n=27) del 30%, mencionando que hay un 15% de pacientes dónde no se pudo determinar.

La mediana de supervivencia libre de progresión (n=214) mostrada fue de 11.8 meses en el brazo A, frente a 8.8 meses en el brazo B (p=0.054), con una mediana de supervivencia libre de progresión a 1 y 2 años, del 49% y 42% en el brazo A (nivo/ipi), frente a 36% y 19% respectivamente, en el brazo B (dabra / trame).

La mediana de supervivencia global (n=265) a los 2 años fue del 72% en el brazo A+C, y del 52% en el brazo B+D (p=0.0095).

La duración de respuesta fue significativamente superior en el brazo A (n=42), con una mediana no alcanzada (p<0.01), frente a 12.7 meses (n=37) en el brazo B.

Los autores concluyen que la secuencia de Nivolumab / ipilimumab seguida de dabrafenib / trametinib debería ser el tratamiento de elección en pacientes con melanoma con BRAF mutado.

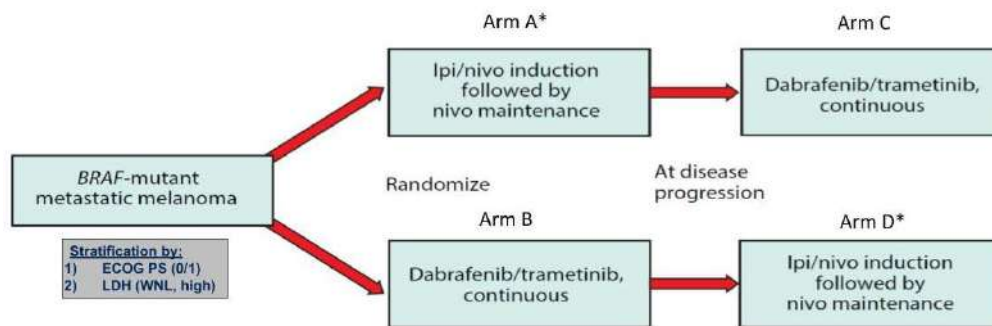
Como reflexiones personales del estudio, podemos decir que es un estudio bien diseñado, con potencia estadística para responder al ambicioso objetivo de detectar una diferencia del 20% en mediana de supervivencia a los dos años a favor del inicio de la inmunoterapia.

Si hacemos mención a la tasa de respuestas en el brazo B (dabra / trame) que son del orden del 43%, son inferiores a las objetivadas en los estudio pivotaes, que llegan a ser 60-70% aproximadamente (COMBI-D/V, coBRIM, COLUMBUS); y en esta línea, la tasa de respuestas observadas en brazo C (dabra/trame a progresión a inmunoterapia) del 48%, son superiores a iniciar primera línea de tratamiento con terapia dirigida (brazo B), no pudiendo encontrar causas para la obtención de estos resultados, tras revisar las características de la población a estudio que están bien equilibradas.

Si analizamos la mediana de supervivencia libre de progresión a los 2 años en el brazo B (inicio dabra/trame) es del 19%, dato muy inferior a lo publicado en la literatura. Cabe recordar que en el estudio pivotal COMBI-d/v, la mediana de supervivencia libre de progresión a los 5 años es del 19%.

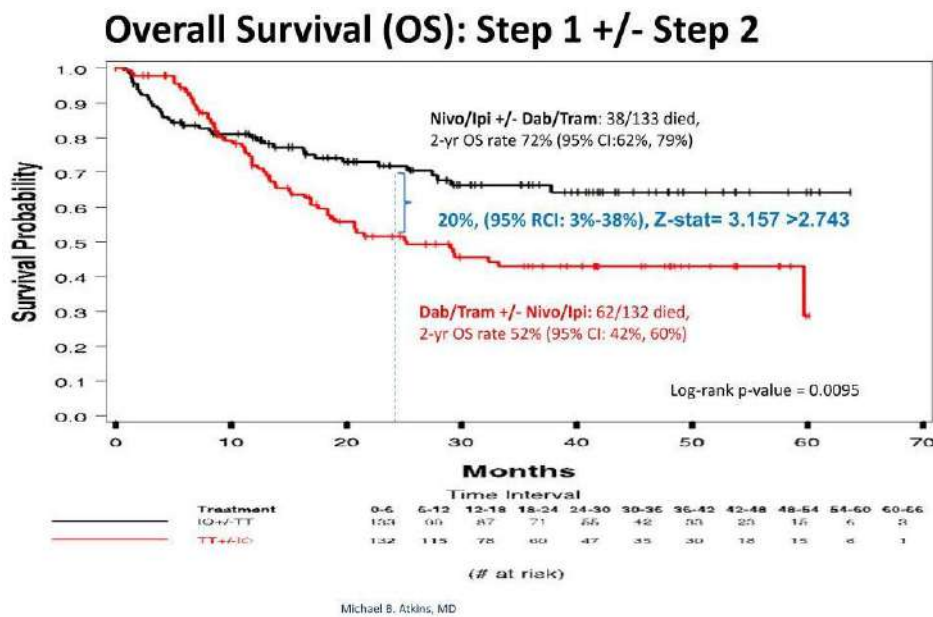
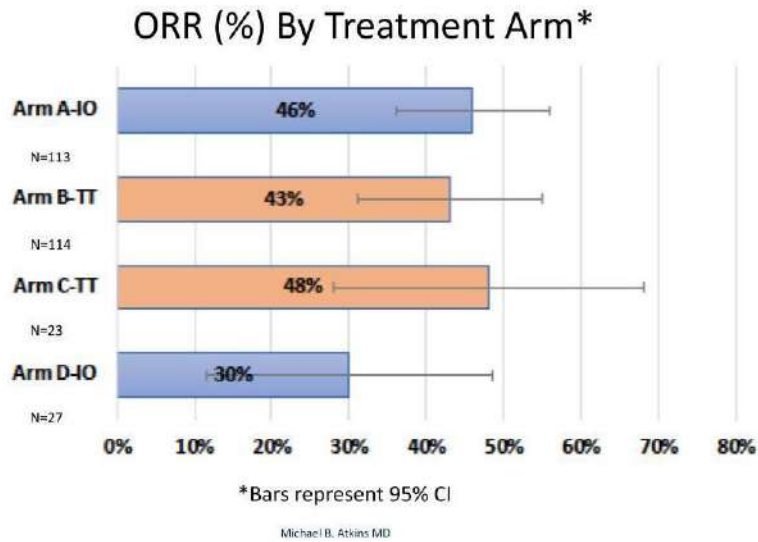
Con estos resultados es difícil sacar conclusiones, por lo que habrá que esperar a la publicación, para revisar los datos de pacientes censados, el total de la población analizada, y con mayor seguimiento, para poder aseverar que la primera de melanoma metastásico en población mutada es la combinación de inmunoterapia.

DREAMseq Trial Treatment Schema



*Nivo/Ipi Induction = 12 wks; nivo maintenance = 72 wks

Michael B. Atkins, MD



SOCIETY FOR MELANOMA RESEARCH (28-31 octubre 2021; Nueva Orleans)

En esta revisión del pasado SMR, se hace mención a las presentaciones más relevantes, tanto en inmunoterapia como en terapia dirigida.

INMUNOTERAPIA

Pembrolizumab versus Placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma. Updated results from Keynote-716 (J.J. Luke)

Se actualizan los resultados con 18 meses de seguimiento del estudio Fase III en pacientes resecaos de melanoma estadio IIB-C, randomizados 1:1, a un brazo experimental tratado con pembrolizumab por 17 ciclos, frente a placebo, permitiendo el retratamiento y el cruce de brazos. En el análisis intermedio con 6 meses más de seguimiento, se objetiva una tasa de supervivencia libre de recurrencia (RFS) a los 18 meses del 85.8% en el brazo de pembrolizumab, frente al 77% en el de placebo, sin haberse alcanzado las medianas de supervivencia, objetivándose una reducción del riesgo de recidiva del 39% (HR:0.61). Se presentaron datos

de las recurrencias a distancia, observándose el doble de recurrencias a distancia en el brazo de placebo (12.3%) respecto al de pembrolizumab (6.4%).

7-Year follow-up of Keynote-006: pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma (C. Robert)

Se presenta la actualización a los 7 años del estudio pivotal Fase III (Keynote -006), que randomizaba a 834 pacientes con melanoma metastásico, permitiendo una línea previa, exceptuando el uso de anti-CTLA-4 y anti PD-1/L-1, a ipilimumab, pembrolizumab cada dos o tres semanas durante dos años. La tasa de supervivencia a los 7 años fue del 38% para el brazo con pembrolizumab, frente al 25% en el brazo con Ipilimumab. Se presentaron datos de los pacientes que completaron al menos 94 semanas de tratamiento con pembrolizumab, y alcanzaron una respuesta o estabilización al tratamiento, siendo la tasa de supervivencia libre de progresión a los 5 años del 70%, y de supervivencia global del 93% a los 5 años.

Long-Term follow-up of Keynote-029 1B and 1c: Standard-dose Pembrolizumab plus alternate-dose Ipilimumab in advanced melanoma (G.V. Long)

Se trata de un Fase II que evalúa pembrolizumab en combinación con varias dosis y esquemas de ipilimumab. Se han presentado datos actualizados de la eficacia y seguridad en la parte 1B (pembrolizumab plus ipi 1 mg/Kg cada 3 semanas) y 1C (brazo A: pembrolizumab plus Ipi 50 mg cada 6 semanas, brazo B: pembrolizumab plus Ipi 100 mg cada 12 semanas).

La parte 1B presentó una tasa de supervivencia a los 5 años del 68%, con 86% de las respuestas mantenidas tras 4 años. En la parte 1C, se objetivó una tasa de supervivencia a los 3 años del 74% (brazo A), y del 70% (brazo B), con un mantenimiento de las respuestas a los 3 años del 82% (brazo A) y 79% (brazo B).

Respecto de la seguridad, la combinación fue bien tolerada en ambas partes, siendo la dosis de 50 mg cada 6 semanas, la que se asoció a un menor porcentaje de toxicidades GIII-V.

Five-year outcomes with adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage IIIB–C or IV melanoma (CheckMate 238) (J. Weber)

Se presentaron datos actualizados a 5 años del estudio de adyuvancia (IIIB-C, IV resecados) Checkmate-238, que randomizaba a los pacientes a nivolumab frente a ipilimumab por un año de tratamiento. La supervivencia libre de recurrencia a los 5 años mostró una superioridad de nivolumab (mediana de 61 meses, con una SLR 50%), frente a ipilimumab (24 meses de mediana, SLR 39%). Este beneficio se mantenía con independencia del estadio, y del estado de mutación de BRAF o PD-L1. Los datos de supervivencia global siguen siendo inmaduros, con tasas de supervivencia a los 5 años del 76% (nivolumab) y 72% (ipilimumab) con una HR de 0.86, muy similar a la presentada a los 4 años de seguimiento.

Los análisis de biomarcadores mostraron que los niveles elevados del perfil de expresión de interferón Gamma, PD-L1, CD8 y TMB, con niveles bajos de PCR, se asociaban con una peor supervivencia, siendo más marcadores pronósticos que predictivos de respuesta.

Real-world outcomes of patients with resected stage IIIA melanoma treated with adjuvant nivolumab or monitored with observation (J. Moser).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo norteamericano, que pretende analizar la eficacia en pacientes con melanoma estadio IIIA (AJCC v8), que fueron tratados con nivolumab (esquemas de 240 mg cada dos semanas o 480 mg mensual) o monitorizados a un grupo de observación desde 2016 al 2021.

Se incluyeron 183 pacientes, 71 tratados de forma adyuvante con nivolumab, frente a 112 a observación, con una mediana de seguimiento de 18,8 y 25 meses respectivamente.

No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de recurrencia, ni de supervivencia global en ninguna de las cohortes, siendo ambas superiores en la cohorte tratada con nivolumab (SLR 18 meses: 94% vs 91%; SG a 18 meses: 100% vs 97%). Se concluye que el estadio IIIA resecaado tiene un pronóstico favorable, y que el tratamiento con nivolumab, puede proporcionar un beneficio sobre la observación en estos estadios, precisando de un seguimiento más maduro.

TERAPIA DIRIGIDA

Truong et al. Real-world Outcomes of Second line Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Unresectable Stage III/IV Cutaneous BRAF V600-Mutant Melanoma (T.G. Truong)

Se presentan datos de eficacia de pacientes tratados en segunda línea de melanoma avanzado con dabrafenib y trametinib en pacientes norteamericanos de vida real.

Se analizan 62 pacientes (edad mediana 66 años, ECOG 0-1 58%, LDH elevada 26%, metástasis 0-2 52%, >3 en un 48%, m1 cerebrales 29%, m1 hepáticas 28%, m1 óseas 34%, m1 pulmonares 57%, número líneas previas 1 del 81%, 1ª línea con pembrolizumab 44%, nivolumab 22%, nivo/ipi 34%).

En segunda línea la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.8 meses, con una media de supervivencia global de 11.9 meses. El subgrupo de pacientes con LDH normal y menos de 3 localizaciones metastásicas presentan una SLR de 8.2 meses, con una SG de 17.1 meses, confirmando los datos publicados en la literatura en referencia a los factores pronósticos derivados del uso de las terapias dirigidas.

6. Comentario a artículos

Cerezuela Fuentes, P.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ciudad de Murcia.

El Sharouni, MA; Scolyer, RA; van Gils, CH et al. (2022 May) Time interval between diagnostic excision-biopsy of a primary melanoma and sentinel node biopsy: effects on the sentinel node positivity rate and survival outcomes. Eur J Cancer. 167:123-132

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35256245/>

Este estudio buscó evaluar si el intervalo entre la escisión-biopsia diagnóstica de un melanoma primario y la escisión amplia definitiva con biopsia del ganglio centinela (BSGC) influyó en el tamaño de los depósitos metastásicos del GC, lo que podría tener implicaciones en el manejo y el pronóstico. Para ello analizaron los datos de dos cohortes, una primera formada por pacientes holandeses tratados entre 2004 y 2014 sometidos a BSGC en los 100 días tras la escisión completa de su melanoma primario y cuya BSGC resultó positiva y con un diámetro de metástasis ganglionar conocido (n=1027) y una segunda cohorte procedente de Australia, en el mismo período de tiempo. Se analizó el tamaño de la afectación ganglionar según el momento de la BSGC, encontrándose que, los pacientes de la primera cohorte con BSGC realizada en el segundo o tercer mes tras el diagnóstico presentaban unas metástasis ganglionares con un tamaño significativamente mayor que aquellos pacientes de esta cohorte a los que se les realizaba la BSGC en el primer mes. En la cohorte australiana, no se encontraron sin embargo, diferencias significativas en los diámetros de la afectación ganglionar en relación con el momento de la realización de la BSGC.

Se justifica la ausencia de diferencias en la segunda cohorte por el hecho de que los pacientes estaban previamente seleccionados mediante una ecografía ultrasensible preoperatoria de rutina, que descartaba a los pacientes con afectación ganglionar confirmada mediante punción con aguja fina.

Los autores concluyen que el intervalo de tiempo entre la escisión diagnóstica de un melanoma primario y la del ganglio centinela el GC no influyó en la tasa de positividad de éste ni en los resultados de supervivencia, lo que proporciona tranquilidad en cuanto a que ni la escisión amplia definitiva temprana ni la tardía con biopsia de ganglio centinela afectarán negativamente el pronóstico.

Comentario

Cerezuela Fuentes, P.

El intervalo de tiempo óptimo entre el diagnóstico de un melanoma y la realización de una BSGC no está claramente definido. Determinados estudios han intentado dar luz a esta cuestión, siendo generalmente el resultado a medir el impacto en la supervivencia¹ sin que se haya demostrado que una demora en la realización de la BSGC tenga un efecto deletéreo. A raíz de la pandemia por COVID-19, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)² y la Society of Surgical Oncology³ recomendaron que la escisión local amplia y la biopsia del ganglio linfático centinela se pospusiera hasta 3 meses para lesiones con márgenes histológicos libre. Guhan et al⁴ realiza una revisión crítica de esta decisión, justificada por la afirmación de que "la mayoría de los estudios de tiempo hasta el tratamiento no muestran resultados adversos para los pacientes después de un retraso del tratamiento de 90 días", e identifica hasta 7 estudios que analizan la posible relación entre el retraso quirúrgico y la supervivencia del melanoma; sólo un estudio retrospectivo⁵ comunicó la existencia de una asociación significativa de mortalidad con el retraso quirúrgico en pacientes con melanoma en estadio I.

Si bien no hay pruebas suficientes para concluir definitivamente que diferir la BSGC tenga un impacto negativo en la supervivencia del paciente, este artículo pone el foco en diversos aspectos que creo deben ser considerados de manera especial: por un lado no se pretende analizar, al menos en esta publicación, el impacto sobre la supervivencia, sino sobre el tamaño de la afectación ganglionar, aspecto de especial importancia en el momento actual para seleccionar a los pacientes candidatos a recibir adyuvancia. Quizá el objetivo de determinar el posible impacto sobre la supervivencia sea excesivamente ambicioso, más en un entorno cambiante de mayor número de opciones terapéuticas y de mayor eficacia.

Por otro lado, hace reflexionar sobre la posibilidad de selección previa a la cirugía mediante la ecografía como elemento capaz de cribar a aquellos pacientes que deben pasar a un manejo diferente por sospecha de afectación ganglionar.

Por último, es posible que nunca dispongamos de la publicación de un ensayo prospectivo con la potencia suficiente para determinar los verdaderos efectos de una demora en la realización de la BSGC; cabría preguntarse, sin embargo, si es realmente necesario un esfuerzo de este tipo cuando posiblemente con una mejora en la coordinación de los circuitos de atención a estos pacientes lograríamos aminorar no sólo los tiempos entre el diagnóstico inicial y la realización de la BSGC, sino también la sensación de inquietud del paciente en espera.

Bibliografía

1. Vargas-Mora, P; Peruilh-Bagolini, L; González-Cuevas, R *et al.* (2021) Impact of the time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 85 (1); 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.020>
2. National Comprehensive Cancer Network. Short term recommendations for cutaneous melanoma management during COVID-19 pandemic. Accessed July 13, 2020. Available at: <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Melanoma.pdf>
3. Society of SurgicalOncology. Resource for management options of melanoma during COVID-19. 2020. Accessed July 13, 2020. Available at: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Melanoma-Resource-during-COVID-19-3.23.20.pdf>
4. Guhan, S; Boland, G; Tanabe, K; *et al.* Surgical delay and mortality for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 84 (4); 1089-1091.
5. Conic, RZ; Cabrera, CI; Khorana, AA *et al.* (2018) Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 78: 40.

7. Actividades del GEM

CASOS CLÍNICOS

Revisión seleccionada de casos clínicos presentados en el “VI Curso GEM de Formación de Residentes en Cuestiones Prácticas en el Abordaje del Melanoma y Tumores Cutáneos”. Alcalá de Henares. 8 y 9 de octubre de 2021.

Soria Rivas, A.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

PACIENTE LARGO SUPERVIVIENTE DE MELANOMA BRAF METASTÁSICO

Autores: López Jiménez, C; Gutiérrez Ortiz de la Tabla, A; Márquez Rodas, I.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Introducción

Se presenta el caso de una paciente larga superviviente de melanoma BRAF metastásico, que durante el desarrollo de su enfermedad se ha beneficiado de un enfoque multidisciplinar con empleo de gran parte del arsenal terapéutico del que disponemos en la actualidad para el tratamiento del melanoma. Pasando por un tratamiento quirúrgico inicial para la enfermedad localizada, con la evidencia del tratamiento adyuvante disponible en su momento; hasta la realización de metastasectomías para el abordaje de la enfermedad oligometastásica en las lesiones y momentos oportunos, así como el inicio de tratamiento sistémico. Tanto la inmunoterapia como la terapia antiBRAF/MEK han sido importantes en el tratamiento de la paciente, si bien es la cronología de las mismas, la alternancia entre ambas en los momentos clave de la enfermedad y la eficacia del rechallenge lo que realmente consideramos que ha sido clave en el buen resultado terapéutico y control de la enfermedad obtenidos hasta la fecha. Globalmente, el caso refleja el recorrido de una enfermedad de larga evolución, su seguimiento, y sus distintos abordajes terapéuticos y respuestas conseguidas tras la suma de todos.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 54 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, de fototipo I. Antecedentes familiares de cirrosis hepática en padre y ACVA en madre, sin antecedentes de segundo grado de tumores.

En 1998, es intervenida de melanoma sobre nevus previo en brazo izquierdo. En ese momento, se realiza biopsia excisional con márgenes de 1-3 mm y profundidad suficiente. A la exploración física presenta tumoración palpable en axila izquierda, por lo que se realiza linfadenectomía axilar que descarta afectación ganglionar metastásica. El PET de estadiaje resulta negativo y se inicia tratamiento adyuvante con interferón a altas dosis, consiguiéndose la remisión completa.

Es en 2012 cuando, en una radiografía de tórax de seguimiento, se identifica un nódulo pulmonar sospechoso a nivel de LID. Se realiza entonces PET-TC que identifica depósito patológico sobre lesión pulmonar, además de otro pequeño depósito en el segmento VI hepático, que una RMN hepática identifica como lesión metastásica. En ese momento, se decide metastasectomía de ambas lesiones.

El PET-TC de control en junio de 2013 evidencia una adenopatía supraclavicular izquierda, sospechosa de recidiva, que se reseca. El estudio histopatológico confirma neoplasia compatible con melanoma, identificando, además, mutación para BRAF.

La paciente continúa seguimiento hasta que en el PET-TC de octubre de 2013 se detecta una pequeña adenopatía patológica inter-aortocava como signo de signo de recidiva tumoral, además de lesión en asa de íleon pélvico compatible con probable metástasis.

Es entonces, con el juicio clínico de melanoma estadio IV, BRAF mutado y con LDH normal, cuando la paciente inicia primera línea de tratamiento sistémico dentro del ensayo clínico CA209-067 (ipilimumab + placebo VS nivolumab VS régimen de combinación), desconociendo en dicho momento la rama de tratamiento asignada.

Durante el seguimiento, en un PET-TC realizado en mayo de 2015, se detecta una imagen pulmonar nodular en LSI. Se realiza metastasectomía de la misma, que confirma metástasis de melanoma con márgenes de resección libres.

La paciente continúa seguimiento hasta mayo de 2016, momento en el que se observa un engrosamiento mural asimétrico de un asa de íleon junto con crecimiento de un ganglio mesentérico. Se propone cirugía y en noviembre de 2016 se extirpan unos 20 cm de intestino delgado, volviendo a confirmar la anatomía patológica infiltración metastásica por melanoma. Es entonces cuando se considera progresión tumoral franca y se procede a apertura de ciego del ensayo clínico: la paciente había recibido 4 dosis de Ipilimumab en monoterapia, y posteriormente la rama de placebo (en vez de Nivolumab).

En prueba de imagen de febrero de 2017 se objetivan adenopatías retroperitoneales, mesentéricas y en hemiabdomen superior, iniciándose en ese momento segunda línea de tratamiento con Nivolumab de acuerdo con estudio CHECKMATE-172 (nivolumab post-ipilimumab).

Inicialmente, la paciente mantiene enfermedad tumoral con respuesta parcial a nivel de las adenopatías conocidas. En un TC de noviembre de 2017 se detecta engrosamiento mural de la cara anterior de la tercera porción duodenal, con estenosis parcial de la luz del duodeno (Fig. 1). Ante la sospecha de recidiva o pseudoprogresión de la lesión intestinal, se procede a biopsia que arroja el resultado de lesión compatible con infiltración por melanoma junto con evidente infiltrado inflamatorio. Es entonces, en diciembre de 2017, cuando se decide iniciar una tercera línea de tratamiento con dabrafenib + trametinib. Hasta ese momento, la paciente había recibido 20 ciclos de nivolumab en monoterapia. En abril de 2018, tras cuatro meses de terapia dirigida, la paciente presenta respuesta favorable con disminución de la afectación intestinal y ganglionar.

La paciente presenta buena tolerancia al tratamiento con dabrafenib y trametinib, salvo por algún episodio de pirexia y mialgias hasta que, en mayo de 2018, debuta con un primer episodio de parálisis facial periférica derecha que evoluciona hasta hacerse bilateral. Se realiza estudio completo en régimen de ingreso hospitalario que descarta origen tumoral, infeccioso, granulomatoso o autoinmune primario, y que se resuelve con corticoterapia; por lo que se considera en este momento como parálisis facial secundaria a la inmunoterapia previa.

El tratamiento con terapia dirigida se mantiene hasta noviembre de 2018, cuando se detecta progresión tumoral a expensas de crecimiento de la afectación duodenal y de las adenopatías torácicas, retomando en este momento tratamiento con nivolumab. En el TC de reevaluación de enero de 2019 se demuestra respuesta favorable al tratamiento con estabilidad de las lesiones duodenales y normalización del tamaño de las adenopatías mediastínicas, que se mantiene hasta abril del mismo año, momento en el que se evidencia progresión de las lesiones duodenales tras 13 ciclos de nivolumab. Es entonces cuando la paciente inicia

nueva línea de tratamiento dentro de EC MK7902-004 (pembrolizumab + lenvatinib), con respuesta parcial de la lesión duodenal.

La paciente recibe 28 ciclos de tratamiento hasta enero de 2021, cuando se objetiva progresión a expensas de la afectación duodenal y de una adenopatía interaortocava infrarrenal, proponiendo en ese momento rechallenge antiBRAF/MEK con encorafenib + binimetinib.

El TC de reevaluación de marzo de 2021 evidencia respuesta radiológica parcial de la metástasis duodenal, así como de la afectación ganglionar retroperitoneal. Durante el tratamiento, la paciente vuelve a experimentar pirexia y otro episodio de parálisis facial periférica que se resuelve con corticoterapia.

Es en julio de 2021, como parte del estudio de parálisis facial recurrente, cuando se realiza una RMN de base de cráneo que evidencia un foco de captación milimétrica en la convexidad occipital derecha, de nueva aparición y sugestivo de afectación metastásica. Considerada como progresión tumoral cerebral, asintomática y sin datos de alarma, se inicia nueva línea de tratamiento con ipilimumab + nivolumab.

En septiembre de 2021, tras 4 ciclos de inducción con ipilimumab, la RMN craneal muestra desaparición de la metástasis occipital derecha, no habiendo aparecido tampoco nuevas lesiones en posteriores pruebas de imagen craneal. El TC de dicha fecha muestra mejoría radiológica sistémica, con disminución del tamaño de las adenopatías retroperitoneales así como mejoría inicial del engrosamiento mural duodenal. En febrero de 2022 se detecta un aumento del tamaño de la lesión de duodeno, con datos de necrosis y ulceración, sin otros hallazgos de complicación aguda, ampliándose estudio con PET-TC que demuestra evidentes signos de viabilidad tumoral en el extenso engrosamiento mural duodenal pero sin datos de afectación a otros niveles. La afectación se confirma con endoscopia (Fig. 2). Actualmente, la paciente únicamente presenta afectación duodenal y está pendiente de cirugía de la misma.

Discusión

Nos encontramos ante una paciente con 25 años de evolución de enfermedad oncológica, de los cuales 10 han sido como enfermedad metastásica, y que ha presentado a lo largo de su trayectoria distintas modalidades de tratamiento. Esto nos permite repasar de forma general la evolución natural de esta enfermedad y cuál puede ser el abordaje terapéutico más adecuado en cada momento.

Inicialmente, tras el tratamiento quirúrgico del melanoma localizado (exéresis + linfadenectomía axilar), nuestra paciente completó adyuvancia con interferón. Si bien hasta el desarrollo de la inmunoterapia el uso del interferón-alfa adyuvante a altas dosis fue, en su momento, la única opción para el tratamiento tras la cirugía que demostró beneficios en supervivencia, actualmente no tiene un rol en el contexto adyuvante para el tratamiento del melanoma tras los beneficios encontrados con la inmunoterapia y la terapia dirigida (en el caso de los melanomas BRAF mutados) adyuvantes en el tratamiento del melanoma estadio III.

En el caso que presentamos destaca el empleo del abordaje local (quirúrgico) de las metástasis. Este tratamiento de rescate ha sido empleado, con éxito, cuando la paciente ha presentado oligoprogresiones a nivel pulmonar, hepática y adenopática; y continúa impactando de forma favorable en su evolución. El éxito de estas intervenciones en la evolución general de la enfermedad probablemente se deba a la buena selección del momento y lesión diana, al tratarse de una paciente relativamente joven sin grandes comorbilidades, oligometastásica, con relativa facilidad técnica para conseguir una resección completa de las lesiones seleccionadas, y con un tumor de lenta evolución. En el momento actual, la paciente se encuentra

pendiente de tratamiento quirúrgico sobre la lesión duodenal, que es la única afectación que presenta en este momento tras el largo recorrido de su enfermedad metastásica (Fig. 2).

El tratamiento de melanoma BRAF mutado metastásico se fundamenta en la inmunoterapia y las terapias antiBRAF/MEK, no existiendo clara evidencia de la superioridad de un tratamiento respecto al otro. La decisión de la primera línea a emplear muchas veces recae sobre el criterio clínico del médico tratante, atendiendo a la carga tumoral, la agresividad del mismo, la localización de las lesiones y el grado de compromiso orgánico por las mismas. En nuestro caso, dada la baja carga tumoral, la ausencia de lesiones con riesgo vital inminente y que el ritmo de crecimiento del tumor así lo permitía, se comenzó tratamiento de primera línea con inmunoterapia. El cambio a terapia dirigida se realizó en busca de una mayor rapidez de respuesta a tratamiento, tras detectar que la lesión duodenal ocasionaba una estenosis parcial de la luz enteral con riesgo de originar una complicación aguda grave (Fig. 2). Es por ello por lo que, a pesar de no existir un diagnóstico de certeza de progresión a dicho nivel (la posibilidad de pseudoprogresión existe, y más aún tras demostrar la biopsia de la lesión coexistencia tanto de infiltración por melanoma como de gran componente inflamatorio), se decide el cambio a dabrafenib + trametinib. Y es justo por esta razón por la que, cuando la paciente experimenta progresión a terapia dirigida antiBRAF/MEK, sin haberse confirmado realmente en su momento la progresión previa a nivolumab, se reinicia dicho fármaco.

Tras la progresión a pembrolizumab + lenvatinib, en nuestra paciente se optó por una estrategia de retratamiento antiBRAF/MEK con encorafenib + binimetinib. Si bien la eficacia de esta estrategia ha sido demostrada especialmente en pacientes con respuestas completas previas a esta terapia, también hay datos de actividad antitumoral y beneficio clínico en pacientes que reciben retratamiento a pesar de haber progresado previamente a inhibidores de BRAF/MEK. Es el caso de nuestra paciente, que llega a presentar respuesta parcial a nivel duodenal y de la afectación ganglionar retroperitoneal. En el momento del retratamiento, la paciente experimenta de nuevo otro episodio de parálisis facial periférica (inicialmente atribuido a la inmunoterapia previa, fenómeno más frecuentemente descrito en la bibliografía), cuya relación temporal con la terapia dirigida hace pensar en un más que probable cuadro de toxicidad secundaria a la misma.

Otro momento importante en la evolución de nuestra paciente es la aparición de metástasis cerebrales. La evidencia disponible en referencia al tratamiento del melanoma metastásico con afectación intracraneal es limitada, si bien la combinación ipilimumab + nivolumab sí que ha demostrado mejoría en el caso de las metástasis cerebrales asintomáticas, no tratadas previamente y menores de 3 cm, como es el caso de nuestra paciente.

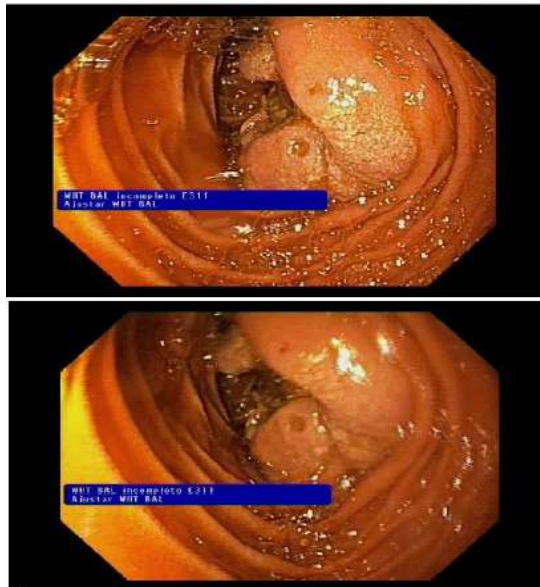


Figura 1. Endoscopia con toma de biopsia noviembre 2017. Engrosamiento mural patológico en el aspecto anterior del duodeno en sus porciones segunda y tercera que estenosa la luz del duodeno.

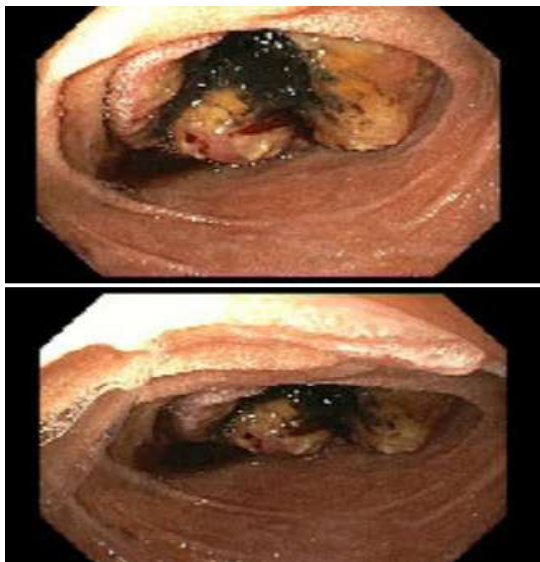


Figura 2. Endoscopia con toma de biopsia marzo 2022. Lesión proliferativa necrótica y ulcerada duodenal (respuesta inflamatoria vs progresión tumoral). Se decide cirugía (pendiente de intervención).

Bibliografía

1. Natalie J. Ives, Stefan Suci, Alexander M.M. et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis, *European Journal of Cancer*, Volume 82, 2017, Pages 171-183, ISSN 0959-8049, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.006>.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowe CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1535–1546

3. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer*. 2019 Sep;119:168-178. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.010. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31445199.
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-636.
5. Klein O, Ribas A, Chmielowski B, Walker G, Clements A, Long GV, Kefford RF. Facial palsy as a side effect of vemurafenib treatment in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):e215-7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.7028. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23509307.
6. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res*. 2017;27(3):281-287.
7. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):464-472. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28268064.
8. ASCO 2021. Five-year Overall Survival from the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC Study): Randomized Phase 2 Study of Nivolumab or Nivolumab + Ipilimumab In Patients With Melanoma Brain Metastases. Long G et al.

USO SECUENCIAL DE INMUNOSUPRESORES EN UN ESCENARIO DE TOXICIDAD INMUNOMEDIADA MÚLTIPLE

Autor: Garitaonaandia Díaz, Y; Gutierrez Sanz, L; Martínez Vera, F; Ruiz de Domingo, D; Núñez García, B. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid, España.

El tratamiento con inmunoterapia ha experimentado en los últimos años un crecimiento exponencial en el número de histologías tratadas con la misma. El pronóstico del melanoma, así como el de otros muchos tumores, ha presentado una mejoría muy significativa desde la aprobación de los distintos fármacos PDL 1 y CTLA 4. El manejo de la toxicidad inmunomediada requiere una curva de aprendizaje por parte de los oncólogos prescriptores, que se ha ido alcanzando en la última década, logrando una sospecha precoz de la misma y permitiendo la instauración inmediata del tratamiento, con disminución de las toxicidades graves y de la morbimortalidad.

A día de hoy, existen varias guías validadas para el correcto manejo de la toxicidad secundaria a tratamiento inmunoterápico. Sin embargo, la relevancia del caso radica en la escasa evidencia literaria del uso secuencial de distintos inmunosupresores en un escenario de toxicidad múltiple.

La paciente del caso desarrolló múltiples toxicidades inmunomediadas graves y potencialmente letales en diferentes órganos, que fueron manejadas inicialmente con esteroides, y tras la refractariedad y la concatenación de varias de ellas, fue necesario el uso de varios inmunosupresores que se detallarán a continuación, empleándolos según la situación de cada momento y sin existir en la bibliografía ningún caso similar en el que se hayan administrado de forma secuencial 3 inmunosupresores diferentes tras el fracaso de tratamiento esteroideo, con un resultado exitoso.

Caso clínico

Antecedentes personales: se presenta el caso de una mujer de 50 años con antecedentes personales relevantes de vasculitis leucocitoclástica y trastorno bipolar diagnosticada en 2012 de melanoma cutáneo facial BRAFwt, estadio pT4 pN0 cM0, estadio IIC. No recibió adyuvancia. Presentó recidiva con afectación metastásica hepática y peritoneal en junio de 2021, por lo que recibió tratamiento con 3 ciclos de Nivolumab / Ipilimumab, el último ciclo sin Ipilimumab por exacerbación de vasculitis leucocitoclástica, entre los días 15/07/2021 y 03/09/2021, encontrándose en situación de repuesta parcial de enfermedad.

Anamnesis y exploración en Urgencias: acudió a Urgencias el día 07/09/2021 por agitación de un día evolución. A la exploración la paciente se mostraba agitada, desorientada y disártrica.

Pruebas complementarias: analíticamente destacaba hiperbilirrubinemia con hipertransaminasemia y en la Rx torácica se evidenció infiltrado intersticial bilateral. Se realizaron TC y RM craneal sin hallazgos y punción lumbar con pleocitosis linfomonocitaria y proteinorraquia. El trazado electroencefalográfico fue compatible con encefalitis.

Evolución: se inició cobertura antimicrobiana empírica a la espera de resultados de microbiología. Dada la alta sospecha de encefalitis y el pronóstico ominoso de la misma se inició corticoterapia a dosis de 1 g/kg, con resolución del cuadro neurológico en las siguientes 24 horas.

En los días subsiguientes presentó mejoría de enzimas hepáticas y bilirrubina con empeoramiento franco de situación respiratoria y con incremento marcado en los requerimientos de oxígeno.

Dada la sincronidad de hepatitis inmunomediada, se inició tratamiento con micofenolato mofetil (MMF), con mala respuesta, evolucionando a una situación de SDRA grave (Fig. 1), requiriendo intubación orotraqueal e ingreso en UCI, con disminución de dosis de corticoides a 2 mg/kg/24 horas. Dada la situación de refractariedad y amenaza vital, se administró infliximab.

La paciente presentó una franca mejoría del SDRA, con mejoría de la PaFI de 64 a 400 pero con un ascenso progresivo de cifras de bilirrubina y de transaminasas, entrando en situación de fracaso hepático agudo con encefalopatía hepática, por lo que no pudo ser extubada.

Se realizó TC abdominal urgente, descartándose colestasis y objetivándose respuesta tumoral franca.

Ante la situación de refractariedad de la hepatitis a tratamiento corticoideo y MMF, se decidió nuevo aumento de dosis esteroide y administración de globulina antitímocítica. La función hepática experimentó una mejoría franca, con normalización progresiva del perfil hepático y resolución del cuadro de encefalopatía hepática, pudiendo ser finalmente dada de alta hospitalaria con tratamiento corticoideo en descenso.

Juicio clínico:

- Encefalitis inmunomediada G4.
- Neumonitis inmunomediada G4 en situación de SDRA.
- Hepatitis inmunomediada G4 en situación de fracaso hepático agudo.

Discusión

La relevancia del caso radica en la escasa evidencia literaria de manejo secuencial de inmunosupresores en un escenario de toxicidad múltiple.

El MMF se inició ante la situación de corticorrefractariedad de la neumonitis dada su sincronidad con la hepatotoxicidad, de acuerdo con las guías clínicas¹⁻³.

La situación de SDRA con amenaza vital inminente y el hecho de que la neumonitis farmacológica fuese potencialmente reversible determinaron la actitud invasiva de soporte respiratorio.

La existencia de evidencia en cuanto al manejo de la neumonitis en situación de refractariedad a corticoides y un primer inmunosupresor es muy limitada⁴, especialmente cuando se presentan otras toxicidades asociadas. Dado el empleo de MMF, la situación de mejoría de la hepatitis y la gravedad del SDRA se decidió añadir infliximab al tratamiento, con excelente respuesta. Esto plantea la incógnita de si en neumonitis especialmente graves el infliximab podría tener un papel preponderante sobre el MMF, a pesar de la ausencia de estudios comparativos entre ambos.

La potencial hepatotoxicidad inmunomediada del infliximab y el descenso corticoideo requerido por el SDRA fueron probablemente los desencadenantes de fracaso hepático inmunomediado posterior.

La situación nuevamente crítica en un escenario en el que se habían empleado ya corticoterapia, infliximab y MMF, planteaba nuevas incógnitas respecto al manejo subsiguiente. Se optó por introducir globulina antitumoral basándose en las recomendaciones de guías clínicas y los case reports de la literatura^{1-3,5}, resultando nuevamente en resolución de la hepatotoxicidad.

Como conclusión, la toxicidad inmunomediada puede afectar a múltiples órganos y evolucionar de una manera fulminante en un periodo de tiempo estrecho y es necesaria una sospecha clínica temprana. La experiencia adquirida en el manejo de inmunoterapia en los últimos años por parte del oncólogo médico permite la adaptación del tratamiento inmunosupresor en escenarios en los que no se dispone de evidencia científica, con resolución de toxicidades potencialmente letales.

Se requieren más estudios que aborden el tratamiento de múltiples toxicidades sincrónicas, dada la particular respuesta de cada una de ellas a los distintos agentes inmunosupresores disponibles.

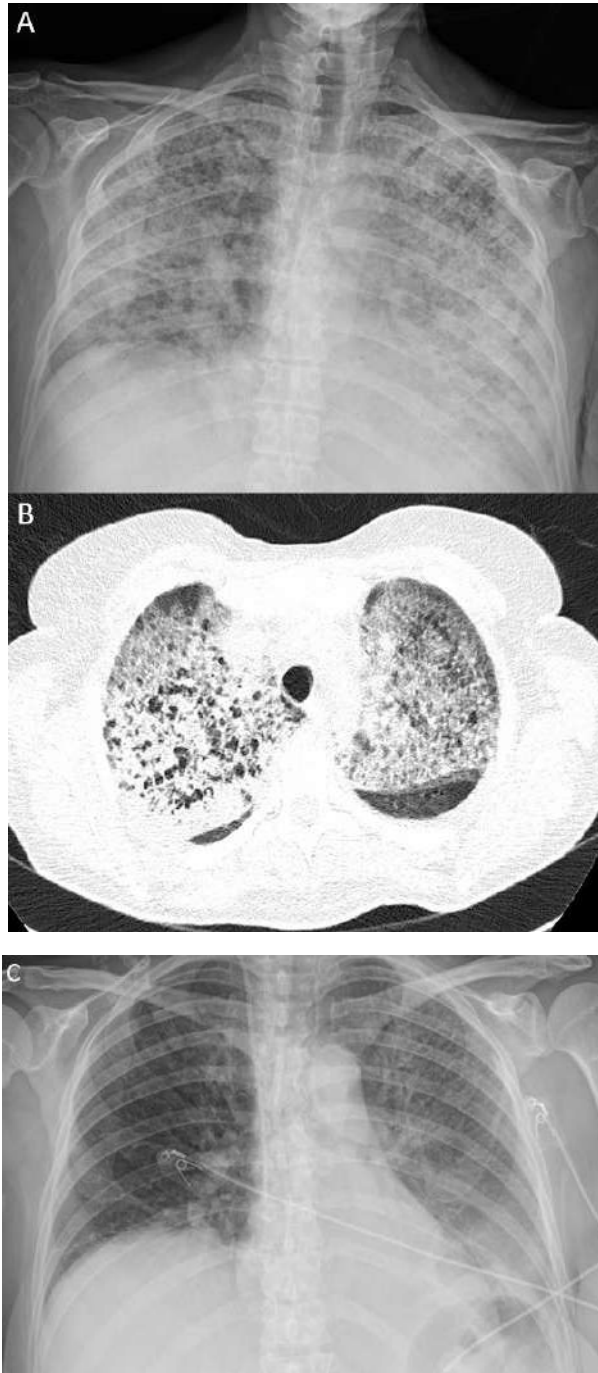


Figura 1. Radiografía (A) y TC de tórax (B) de neumonitis en situación de SDRA. Radiografía torácica tras tratamiento con infliximab (C).

Bibliografía

1. Haanen, J; Carbone, F; Robert, C; Kerr, K; Peters, S; Larkin, J *et al.* (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv119-iv142.

2. Brahmer, J; Lacchetti, C; Thompson, J. (2018) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *Journal of Oncology Practice*. 2018;14(4):247-249.
3. Majem, M; García-Martínez, E; Martínez, M; Muñoz-Couselo, E; Rodríguez-Abreu, D; Alvarez, R *et al.* (2019) SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors (2019). *Clinical and Translational Oncology*. 2020;22(2):213-222.
4. Beattie, J; Rizvi, H; Fuentes, P; Luo, J; Schoenfeld, A; Lin, I *et al.* (2021) Success and failure of additional immune modulators in steroid-refractory/resistant pneumonitis related to immune checkpoint blockade. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(2):e001884.
5. Motomura, D; Baetz, T; Grin, A; Flemming, J. (2020) Severe Refractory Checkpoint Inhibitor-Related Hepatitis Reversed With Anti-Thymocyte Globulin and n-Acetylcysteine. *Hepatology*. 2020;72(6):2235-2238.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL: UN ENEMIGO DESCONOCIDO

Autoras: Miras Rodríguez, I; Benedetti Pedroza, JC.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia cutánea infrecuente cuyo manejo ha cambiado en los últimos años gracias a la llegada de la inmunoterapia. Sin embargo, su valoración en centros de referencia con comités de tumores especializados favorece su correcto enfoque, repercutiendo en la supervivencia de los pacientes.

Caso clínico

Paciente varón de 75 años, que acude a consultas de Dermatología al observarse una lesión en la muñeca derecha de semanas de evolución. No presenta antecedentes familiares ni personales de interés.

En la exploración destaca una lesión nodular eritematosa el dorso de mano de 15 mm de diámetro máximo, decidiendo en comité de tumores y en consenso con el paciente la extirpación de la lesión para su filiación en su hospital de referencia.

La pieza es analizada en Anatomía Patológica con un resultado de carcinoma de células de Merkel de 14 mm x 16 mm con márgenes libres de afectación tumoral. El estudio inmunohistoquímico revela expresión de citoqueratina 20 y ausencia de expresión de CD45, S100 y desmina. Se realiza TC de tórax y abdomen siendo el estudio de extensión es negativo.

Por tanto, el estadiaje final era pT1cN0cM0, decidiendo no administrar adyuvancia e iniciar seguimiento.

A los tres meses, el paciente acude a revisión evidenciándose a la palpación de la zona de la muñeca derecha una lesión subcutánea (50mm x 30mm). Se realiza RM donde se objetiva lesión sólida en el tejido subcutáneo del dorso de la mano con reticulación de la grasa circundante por probable infiltración linfática. Dados los hallazgos, se deriva al paciente a nuestro centro para valoración y, tras comentar el caso en comité de tumores y ante la probable recidiva tumoral, se decide biopsiar la lesión, cuyo resultado anatomo-patológico fue superponible al anterior añadiendo la infiltración vascular linfática. En el estudio de extensión se objetivaron conglomerados adenopáticos en cadena ganglionar axilar derecha, decidiéndose tratamiento sistémico.

El paciente es derivado a Oncología Médica, iniciándose tratamiento con avelumab como primera línea. Tras la administración de 10 ciclos, el paciente presenta un crecimiento de la lesión con sangrado por ulceración de la misma con repercusión analítica, suspendiendo el tratamiento para reevaluar el estado de la enfermedad. En TC se evidencia una voluminosa masa en la muñeca (75x49x91mm) con conglomerados adenopáticos axilares y supraclaviculares derechos, acompañándose de lesión en húmero derecho sugestiva de metástasis.

Por este motivo, se decide realizar cirugía higiénico-hemostática e iniciar tratamiento con carboplatino semanal, añadiendo etopósido posteriormente al comprobar buena tolerancia.

Tras la administración de siete ciclos se constata progresión clínica de la enfermedad por lo que se propone iniciar tratamiento con pembrolizumab, el cual recibió por 3 ciclos. Tras esto, el paciente ingresó por aparición de síntomas refractarios que precisaron sedación paliativa. El paciente falleció 20 meses después del diagnóstico.

Discusión

El carcinoma de Merkel (CM) es un carcinoma agresivo de estirpe neuroendocrina, con una tasa de mortalidad de aproximadamente del 33%. Ocurre principalmente en pacientes mayores, con una edad media al momento del diagnóstico de 70 años, y suele estar asociado con la integración clonal del poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), la exposición a la radiación ultravioleta y la inmunosupresión¹.

Característicamente se desarrolla en piel crónicamente dañada por el sol como un tumor dérmico asimétrico con márgenes irregulares compuesto por celular tumorales en forma denido de color rojo-azul con rápido crecimiento en las últimas semanas o meses con una superficie lisa y brillante. Afecta principalmente las áreas de la piel expuestas al sol, con aproximadamente el 50% de todos los tumores que ocurren en la cara y el cuello; el 40% aparece en las extremidades y el 10% en el tronco y los genitales.

Según la disposición y apariencia de las células tumorales se diferencian tres patrones histológicos: el trabecular, el intermedio (siendo el más frecuente en un 80%) y el de células pequeñas.

Debido a las características celulares histomorfológicas poco características de CM, se requiere inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo. En general, se realiza la identificación inmunohistoquímica de citoqueratina (CK) 20 y enolasa neuroespecífica (NSE), siendo la primera específica y la segunda sensible, aunque inespecífica².

Para la estadificación inicial se recomienda realizar una ecografía de los ganglios a los que corresponde el drenaje linfático de la zona donde se sitúa el CM, ecografía abdominal y radiografía de tórax. Debido a la alta frecuencia de metástasis linfáticas, la biopsia del ganglio centinela generalmente se realiza y revela afectación micrometastásica en un 25% de los casos, siendo clasificado en estas situaciones de peor pronóstico.

La mayoría de los pacientes con CM presentan enfermedad localizada (70% - 80%), diagnosticando del 10% al 30% de los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos regionales, y del 1% al 4% como enfermedad metastásica a distancia³.

La tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con CM es del 75 % en estadios localizados, del 59 % en localmente avanzados con afectación ganglionar y 25 % en debut con metástasis a distancia. La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico del tumor primario.

Hasta la fecha no se ha establecido un protocolo estándar de seguimiento para los pacientes con CM. Se recomienda examen clínico con palpación de los ganglios linfáticos acompañado de una ecografía de los ganglios linfáticos de las zonas de drenaje de la zona afecta. Se complementará el estudio con una ecografía abdominal y una radiografía de tórax anualmente ^{2,3}.

Para aquellos casos con tumores localizados, la extirpación quirúrgica completa es la terapia de elección. Análisis retrospectivos al respecto muestran que la alta tasa de recurrencia local después de la cirugía, aunque sea macroscópicamente óptima (R0), es elevada. Este riesgo de recurrencia puede reducirse en paciente que cumplan criterios de riesgo mediante la radioterapia adyuvante locoregional combinada debido a la radiosensibilidad del CM (cicatriz quirúrgica con margen de seguridad de 3 cm, así como región de ganglio linfático de drenaje).

Los criterios de riesgo son, en estadios I y II, el tamaño mayor 1 cm, localización en área de cabeza y cuello, márgenes afectos, infiltración linfovascular o inmunodepresión. La indicación parte del artículo publicado por Bhatia et al⁴, donde se demostraba un aumento de supervivencia global con HR 0.71 (95% CI 0.64-0.80). Sin embargo, estudios de quimioterapia concomitante (TROG 96:07) no demostraron aumento en la supervivencia global. Se considera que la dosis total requerida de radioterapia en contexto adyuvante es de 50 Gy con una dosis única de 2 Gy cinco veces por semana³.

Aunque el CM se considera un tumor quimiosensible, aún no existe un esquema de quimioterapia estandarizada basada en la evidencia. Se utilizan esquemas con antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida, etopósido y derivados del platino, ya sea en monoterapia o en combinación⁵. Con la administración de estos tratamientos se obtienen tasas de remisión relativamente altas (de hasta el 70%). Sin embargo, la duración de la respuesta es corta (inferior a los 3 meses) lo que condiciona una expectativa de supervivencia global inferior a 10 meses. Por ello, la quimioterapia sistémica está indicada como medida paliativa cuando hay metástasis a distancia, especialmente debido a la elevada toxicidad de los esquemas mencionados para pacientes de edad avanzada (función hepática, función renal y hematopoyesis limitadas) con escasos resultados. Debido a la limitada eficacia de la quimioterapia en esta patología, la búsqueda de nuevos tratamientos que aumenten la supervivencia con menor toxicidad y sin deterioro de la calidad de vida se volvió un reto terapéutico. En el año 2017, la FDA y la EMA aprobaron el tratamiento con avelumab, anticuerpo IgG1 humano dirigido al ligando inmunoregulador de la superficie celular PD-L1, para pacientes con CM en estadios avanzados. Esta aprobación se produjo ante los resultados obtenidos en el ensayo clínico fase II JAVELIN Merkel 200, en el que se evidenció una tasa de respuesta en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente del 60% de los casos, con una supervivencia libre de progresión del 30% al año y una supervivencia global cercana a los 13 meses. Estos resultados junto a la seguridad del fármaco, cambiaron el estándar de tratamiento en el carcinoma de células de Merkel. En pacientes previamente tratados con quimioterapia, se evidenció una tasa de respuesta del 30%⁶.

Posteriormente, en el año 2018, la FDA aprobó el uso de Pembrolizumab a raíz de los datos del estudio KEYNOTE-017, un ensayo abierto, multicéntrico, no aleatorizado, que incluyó a 50 pacientes con CM recurrente localmente avanzado o metastásico sin tratamiento sistémico previo para el tratamiento de la enfermedad avanzada. La tasa de respuesta fue del 56 % con una tasa de respuesta completa del 24%. Entre

los 28 pacientes con respuestas, el 96% tuvo una duración de respuesta de más de 6 meses y el 54% tuvo una duración de respuesta de más de 12 meses^{7,8}. Se han administrado en monoterapia o en combinación con otros fármacos en ensayos clínicos no aleatorizados con respuestas favorables, aunque no existen recomendaciones en las guías de práctica clínica a este respecto⁹.

Bibliografía

1. Becker, JC *et al.* (2010) Merkel cell carcinoma. *Annals of Oncology* Volume 21, Supplement 7, October 2010, Pages vii81-vii85.
2. Goessling, W *et al.* (2002) Merkel Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 2 (January 15), 2002: pp 588-598.
3. Meyer-Pannwitt, U *et al.* (1997) Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma. *Langenbecks Arch Chir* 382:349-358.
4. Bhatia, S; Storer, BE; Iyer, JG *et al.* (2016) Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9) Epub 2016 May 31.
5. Miller, NJ *et al.* (2013) Emerging and mechanism-based therapies for recurrent or metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(2):249-63.
6. Heery, CR *et al.* (2017) Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):587-98.
7. Nghiem, PT *et al.* (2016) PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374:2542-2552.
8. Bradford, D *et al.* (2020) FDA Accelerated Approval of Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *The Oncologist*, Volume 25, Issue 7, July 2020, Pages e1077–e1082.
9. Merkel Cell Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1.2021.

