

Melanomas nasosinuales

-
- Dr. Luis Pacheco Ojeda, Cirujano Oncólogo, Hospital Vozandes, Quito- Ecuador
 - Dr. Andrés Ayala Ochoa, Cirujano General, Hospital Vozandes, Quito- Ecuador
 - Dr. José Campuzano, Cirujano General, Hospital Vozandes, Quito- Ecuador
-

Resumen

Introducción: Los melanomas mucosos representan 2 a 8% de todos los melanomas de cabeza y cuello. La mayoría se localizan en la cavidad nasal y senos paranasales. El objetivo de este estudio fue revisar la evolución de pacientes portadores de melanomas malignos nasosinuales (MMNS) en un hospital de atención terciaria.

Material y Métodos: Serie de casos de 19 pacientes operados por MMNS en el Hospital “Carlos Andrade Marín” y algunos institutos privados de Quito. Todos con diagnóstico histológico confirmado.

Resultados: Once varones con una edad promedio de 64 años. Sus síntomas más frecuentes fueron obstrucción nasal y epistaxis y la mayor parte de los tumores se localizaron en la fosa nasal. En 11 pacientes se encontró extensión extranasal. Doce pacientes estuvieron en estadios III-IV. Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y siete de ellos radioterapia complementaria. Recurrencia local (11 eventos) ocurrió en 9 casos. Estos eventos fueron tratados con cirugía en ocho pacientes, que eventualmente recibieron radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). Ocho de estos nueve pacientes fallecieron. La sobrevivencia global a 5 años fue del 46%. La mortalidad estuvo relacionada con la extensión de la enfermedad local y la presencia de metástasis. Todos los pacientes con estadio I están vivos.

Discusión: La mayor parte de MMNS tiene mal pronóstico debido – principalmente- a enfermedad local inicialmente avanzada, recurrencia local y metástasis a distancia. La cirugía es el tratamiento de base seguido de RT.

Palabras clave: Mucosa Nasal, Melanoma, Metástasis de la Neoplasia.

Abstract

Introduction: Head and neck mucosal melanoma account for 2 to 8% of head and neck melanomas, most of them arising in the nasal cavity or paranasal sinuses. The aim of this report was to review the follow up of patients with sinonasal malignant melanomas (SNMM), treated over a long period of time at a tertiary referral hospital.

Methods: Case series of 19 patients surgically treated for SNMM at Social Security Hospital Carlos Andrade Marín and other private clinics from Quito Ecuador. All patients had histologically proven diagnosis; eleven men.

Results: The mean age was 64 year-old. The most common symptoms were nasal obstruction and epistaxis. Most tumors were located at the nasal fossa. Extranasal extension occurred in 11 patients. Twelve tumor were at stages III-IV. All patients were surgically treated. Postoperative radiotherapy was given to 7 patients. Local recurrence (11 events) occurred in 9 cases. These events were treated with surgery in 8 patients, eventually associated to radiation therapy (RT) and chemotherapy (CT). Eight out of 9 patients died. Overall survival was 46%. Death was related to extension of the disease and distant metastases. All stage I tumor patients are still alive.

Discussion: Most sinonasal melanomas have a poor prognosis, mainly attributed to initial advanced local disease, local recurrence and distant metastasis.

Keywords: Nasal Mucosa, melanoma, Neoplasm Metastasis.

Introducción

Los melanomas son tumores que se originan en los melanocitos que son células del neuroectodermo localizadas en las capas basales de la piel, anexas y algunas membranas mucosas. Los sitios más frecuentes de melanomas de piel son las extremidades inferiores. Sitios menos comunes son las mucosas oral y genital, conjuntiva, órbita, esófago, mucosas nasal o de nasofaringe, vagina y leptomeninges.

Los melanomas primarios de piel de cabeza y cuello constituyen el 25 al 30% de todos los melanomas.¹ Los melanomas mucosos de cabeza y cuello (MMCC) constituyen una enfermedad rara y agresiva; en los Estados Unidos, estos tumores representan menos del 1% de todos los melanomas y del 2 al 8% de todos los melanomas de cabeza y cuello.^{2,3}

En un estudio que realizó Marcus identificó 452 casos de MMCC del Surveillance Epidemiology and End Results Registry (SEER) de los Estados Unidos, entre 1987 y 2009.⁴ De acuerdo a este estudio, la incidencia de MMCC en los Estados Unidos crece desde 1987. Esta tendencia se debe principalmente a un aumento de melanomas de fosas nasales. La mayoría de MMCC se origina en la cavidad nasal o senos paranasales.^{5,6} La cavidad nasal parece afectarse más frecuentemente que los senos paranasales y el seno maxilar es más a menudo invadido que los senos etmoidales.^{7,8}

El objetivo de este estudio fue revisar los casos de MMNS tratados durante un largo período en un hospital de referencia terciaria.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo de una serie de casos. Se revisó los expedientes clínicos de todos los pacientes operados por MMNS en el Hospital "Carlos Andrade Marín" y algunos institutos privados de Quito entre 1981 y 2013. Se examinaron las características demográficas y clínicas así como las modalidades de tratamiento. La sobrevida global se calculó con el método de Kaplan Meier.

Resultados

Diecinueve pacientes tuvieron un diagnóstico histológicamente confirmado de melanoma mucoso primario. Quince pacientes eran mestizos, tres de raza blanca y uno indígena. La distribución por sexo fue de 1,4: 1 (11 hombres/8 mujeres). La edad promedio de presentación fue de 64 años (rango: 49-81). Los síntomas de presentación más comunes fueron obstrucción nasal en doce pacientes y epistaxis en ocho pacientes. Otros síntomas fueron dolor en dos pacientes y secreción nasal, hinchazón de la mejilla, proptosis ocular y epifora en cada uno. La duración media de los síntomas fue de 6 meses (rango: 1 a 24).

Los tumores se localizaron en la fosa nasal en trece pacientes; el seno maxilar en uno y el seno etmoidal en otro; el compromiso tanto nasal como maxilar se produjo en cuatro pacientes. Extensión extra nasal ocurrió en la piel de la mejilla de cuatro pacientes, en el

tejido subcutáneo de la mejilla en uno, en la órbita en dos, en la lámina cribiforme en dos; y en la fosa pterigomaxilar y encías en otros pacientes.

La distribución de TNM, según el Sistema de clasificación AJCC para pacientes con melanomas mucosos del tracto sino nasal aparece **Tabla 1**.^{9,10} Ningún paciente tuvo metástasis a distancia inicialmente.

Tabla 1. Distribución según la categoría TNM.

	N0	N1	N2a	N2b	Total	Estadio
T1	3	0	0	0	3	I
T2	4	0	0	0	4	II
T3	4	1	0	0	5	III
T4a	5	0	1	1	7	IVA
Total	16	1	1	1	19	Total

Todos los pacientes fueron tratados con cirugía que ejecutó el autor del estudio, inicialmente, en quince y para cuatro tumores recurrentes en los otros cuatro. En los últimos casos, la cirugía inicial, generalmente una resección amplia, se realizó por otros cirujanos oncológicos u otorrinolaringólogos. Las modalidades quirúrgicas aparecen en la **Tabla 2**. **Figuras 1-3**.

Tabla 2. Procedimientos quirúrgicos iniciales realizados.

Tipo de cirugía	No. pacientes
Excisión local amplia	9
Abordaje lateronasal	3
Denker	3
Degloving vestibular o endoscópico	3
Maxilectomía adaptada	7
Maxilectomía total + exenteración orbitaria	1
Resección cráneo-facial	2

Un paciente en N1 fue sometido a una disección supraomohioideo (DSOH) y otro en N2a, a una disección radical modificada de cuello (DRMC). Radioterapia postoperatoria (4800 cGy a 5800 cGy) se administró a siete pacientes (2 estadio II, 3 estadio III y 2 estadio IVA).



Figura 1. Paciente con un tumor T3 en el lado izquierdo que se extiende hacia el tejido subcutáneo de la mejilla

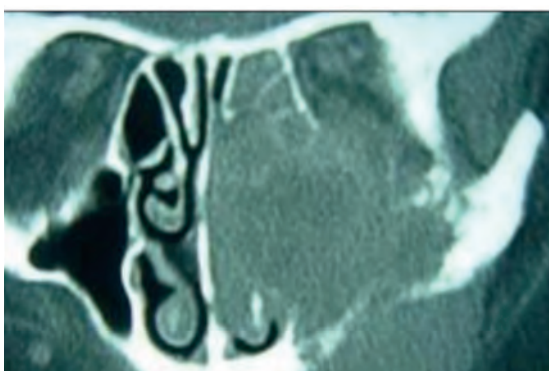


Figura 2. Tomografía computarizada de la misma paciente

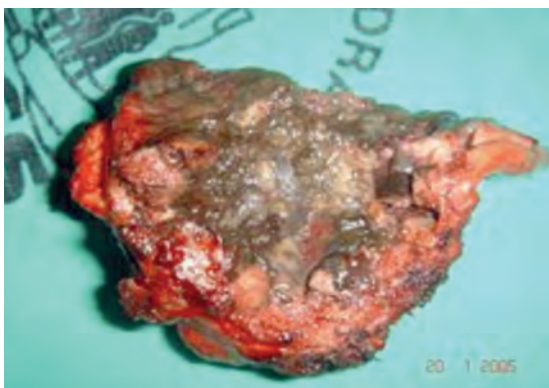


Figura 3. Especimen quirúrgico posmaxilectomía

El seguimiento medio fue de 35 (rango: 2-214) meses. Tres de los pacientes se perdieron durante el seguimiento. Se produjo recurrencia local en nueve pacientes: una recurrencia en siete y dos recurrencias en dos pacientes. Estos 11 eventos fueron tratados con cirugía en ocho pacientes (tres pacientes rechazaron el tratamiento); cirugía asociada a RT en dos pacientes y QT en otro. Ocho de estos nueve pacientes con recurrencia local fallecieron (dos por enfermedad local, cinco por metástasis adicional y uno con enfermedad no relacionada) y solo uno actualmente está vivo. La recurrencia cervical se produjo en dos pacientes en asociación con recurrencia local: ellos fueron tratados con DRMC en un uno y parotidectomía más DRMC en el otro. Las metástasis a distancia durante el seguimiento ocurrieron en nueve pacientes y se localizaron en hígado en cinco, en el cerebro en cuatro, en los pulmones en dos, en huesos en dos, en la médula ósea en dos y en el bazo en uno. Todos fallecieron. La supervivencia global a 5 años fue del 46%. **Figura 4.**

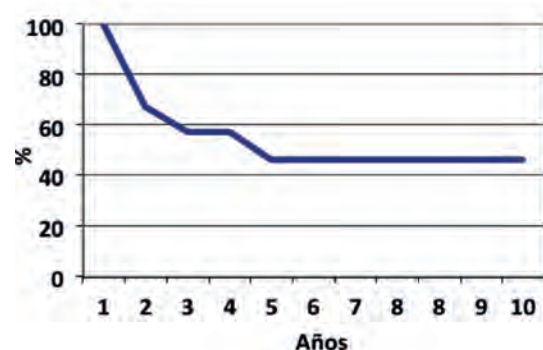


Figura 4. Curva de supervivencia global.

Doce pacientes murieron durante el seguimiento. La muerte estuvo relacionada con la progresión del tumor en dos pacientes, metástasis a distancia en siete, enfermedad local y metástasis a distancia en dos y enfermedad no relacionada en uno (**Tabla 3**). Ningún paciente con tumor en estadio I falleció.

Tabla 3. Causas de muerte de acuerdo al estadio.

Estadío	Enf. local	Metástasis	Enf. metastásica y local	No relacionada con enf.	Total
I	-	-	-	1	1
II	1	2	-	-	3
III	-	3	-	-	3
IVA	2	1	2	-	5/7*

*Dos se perdieron durante el seguimiento

Discusión

Tabla 4: Series recientes sobre melanomas de la región nasal y paranasal

Institución	Años de estudio	No. casos
University of Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brazil (14)		12
Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (20)	1979 - 1997	46
Finish Nationwide Study, Finland (27)	1990 - 2004	50
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Usa (15)	1993 - 2004	58
Shantou Central Hospital of Sun-Yat-Sen University, Shantou, China (28)	1980 - 2005	34
Chang Gung Memorial Hospital, Tao-Yuan, Taiwan (13)	1994 - 2005	15
Fachklinik Homheide, Westfälische Wilhelms University of Münster, Münster, Germany (30)	1971 - 2006	40
Centre Antoine-Lacassagne, University Nice Sophia-Antipolis, Nice, France (29)	1991 - 2006	23
University of Miami, Miami, USA (21)	1990 - 2007	11
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA (17)	1992 - 2007	24
Huriez Hospital, University of Lille, France (26)	1991 - 2008	25
Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan (7)	1992 - 2010	13
La Timone University Hospital Center, Aix-Marseille, France (10)	1995-2010	35
Serie Actual, Quito Ecuador	1981 - 2013	19

Entre los cánceres que se originan en la cavidad nasal y los senos paranasales, los melanomas de la mucosa son raros en comparación con carcinomas de células escamosas. Reportes de casos han sido comúnmente publicados y las series, generalmente, han incluido un número limitado de casos **Tabla 4**.

Se reportó un pico de incidencia máxima entre la quinta y la octava décadas de la vida.^{11,12} La edad promedio en nuestros pacientes fue de 64 años. En el estudio de Marcus con pacientes del registro SEER 9⁴, 237 (52.4%) fueron mujeres y 215 (47.6%) hombres. En otras series más pequeñas y en la nuestra fue más común en hombres que en mujeres.¹¹⁻¹⁵

La presentación depende del tamaño y del sitio de la lesión. En la presentación inicial, estos tumores pueden ser completamente avanzados, debido al amplio espacio disponible para acomodar su crecimiento en las cavidades nasales y senos paranasales. Doce de nuestros 19 pacientes se presentaron con lesiones avanzadas, T3 y T4a, y la duración de los síntomas fue ciertamente larga antes de la primera consulta. La mayoría de los pacientes presentaron epistaxis y obstrucción nasal progresiva.¹³ Sin embargo, otros síntomas menos comunes tales como el dolor nasal, secreción, hinchazón de la mejilla, proptosis ocular y epífora estuvieron presentes en la investigación.

La cirugía fue el pilar del tratamiento de estos tumores, siempre que fueran resecables.¹⁶ La modalidad del procedimiento quirúrgico debe adaptarse a la extensión de la enfermedad. El tumor debe ser extirpado completamente aunque una resección en bloque no siempre es factible.

La incidencia de enfermedad ganglionar regional al momento de la admisión es de aproximadamente 5-15%¹¹; en nuestra serie fue del 11%. Los ganglios linfáticos sub mandibulares son los más comúnmente involucrados. Una disección cervical completa debe realizarse en caso de enfermedad regional.

La RT adyuvante generalmente es bien tolerada y debe usarse para pacientes con enfermedad primaria voluminosa o metástasis regionales. Esta reduce la probabilidad de falla locoregional pero probablemente no mejora la sobrevida¹⁵⁻¹⁹ aunque algunos autores reportaron mejoría en la sobrevida de grupos seleccionados que recibieron RT posoperatoria.²⁰⁻²²

Los pacientes con enfermedad local no resecable que no pueden ser operados por razones médicas o que no están de acuerdo con la cirugía, deben ser considerados para RT sola como tratamiento definitivo, mientras que la QT debe reservarse para pacientes con enfermedad sistémica. La sobrevida a largo plazo para los pacientes tratados solo con RT sigue siendo incierta.^{22,23} Christopherson de la Universidad de Florida en Gainesville en un reciente informe de 21 casos de MMCC concluyó que el pronóstico para los pacientes tratados con RT definitiva fue menos prometedor que para aquellos que recibieron cirugía y RT postoperatoria.¹⁸

Bonner demostró la utilidad de quimio radioterapia concomitante en carcinomas de células escamosas de la región de la cabeza y el cuello, así como indicó un posible papel de quimio radiación primaria concomitante en los melanomas de mucosas.²⁴

Varios nuevos tratamientos biológicos e inmunomoduladores se investigan en la actualidad para su uso en pacientes con melanoma de mucosas.

Mutaciones en el KIT y en el BRAF, que son accesible para las actuales terapias dirigidas están raramente presentes en los MMCC, mientras que las mutaciones de NRAS parecen ser relativamente más frecuentes.²⁵ Nuevas modalidades de radioterapia como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) y la radioterapia tridimensional (3D-RT) son investigadas y demuestran resultados promisorios en el tratamiento de estos tumores.

El curso natural está marcado por recidivas locales tempranas, metástasis a los ganglios linfáticos y

metástasis a distancia. La probabilidad de recidiva local después de la resección de un MMCC es aproximadamente del 50%.¹⁹ De una serie de 69 pacientes con HNMM tratado en el Gustave Roussy Institute (IGR) 37(54%) experimentaron recidiva local de la enfermedad y 47(68%) desarrollaron metástasis a distancia.²⁰

Las tasas de sobrevida a 5 años para MMCC varían del 20 al 50%, aunque el tiempo promedio para la recaída es de aproximadamente 1 año o menos.¹⁹ La sobrevida global para MMCC osciló entre el 49.5% y el 64.7% a los 2 años y entre el 20% y 51.5% a los 5 años en las series más recientes.^{13,16, 20, 21, 26-30} Los MMCC y particularmente los MMSN son afectados principalmente por una etapa T avanzada y la presencia de metástasis regionales.^{15,19, 21, 28} La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico es un mal factor pronóstico. Los pacientes tratados en el IGR con la clasificación T avanzada y pN > 0 tenían metástasis a distancia más tempranas y sobrevida global y libre de enfermedad más pobre en comparación con pacientes con clasificación T temprana y pN < 0.²⁰

La extensión tumoral al seno esfenoidal tuvo un impacto negativo importante en el Finnish Nationwide Study.²⁷ La cirugía inicial con resección en bloque fue reportada como factor pronóstico para el control local y la supervivencia.^{24,25} Características histológicas tales como pigmentación y arquitectura pseudopapilar se asocian con peores resultados.¹⁵

Parece que otros factores como la edad y el sexo no afectan al pronóstico.^{11,12, 30}

Conclusión

Se requiere un alto índice de sospecha para hacer diagnóstico temprano, en particular por parte de los cirujanos otorrinolaringólogos, quienes pueden tener dificultades para diagnosticar esta enfermedad en estadios iniciales debido a la baja frecuencia. La enfermedad avanzada, en cambio, puede ser fácilmente diagnosticada.

Como regla general, los pacientes con enfermedad localizada deberían someterse a cirugía, seguida, según la categoría de T, de RT postoperatoria, para obtener un mejor control local de la enfermedad. El pobre pronóstico puede atribuirse principalmente a la enfermedad local avanzada, recurrencia local y metástasis a distancia.

Fuente de financiamiento

Personal.

Declaración de conflicto de interés.

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

Correspondencia

Dr. Luis Pacheco O.

Centro Médico Oncológico

Av. América 18-02 y Asunción, Quito- Ecuador.

Correo electrónico: luispacheco.o@hotmail.com

Referencias

1. Goldsmith HS. Melanoma: an overview. *Cancer J Clin.* 1979; 29: 194- 215
2. Lee PS, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC. Mucosal melanoma of the head and neck: The impact of local control on survival. *Laryngoscope.* 1994; 104: 121- 1263
3. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005; 103:1000-1007
4. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer.* 2012; 2012: 231693
5. McKinnon JG, Kokal WA, Neifeld JP, Kay S. Natural history and treatment of mucosal melanoma. *J Surg Oncol.* 1989; 41: 222- 225
6. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 1991; 13: 22- 27
7. Kanetaka S, Tsukuda M, Takahashi M, Komatsu M, Niho T, Horiuchi C, Matsuda H. Mucosal melanoma of the head and neck. *Exp Ther Med.* 2011; 2: 907-910
8. Dwivedi R, Dwivedi R, Kazi R, Kumar S, Agarwal SP. Mucosal melanoma of nasal cavity and paranasal sinus. *J Can Res Ther.* 2008; 4: 200- 202
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Handbook.* Springer-Verlag. 2010: 93- 101
10. Michel J, Court A, Fakhry N, Braustein D, Monestier S, Richard MA, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. *Head Neck.* 2014; 36: 311- 316

11. Batsakis JG, Suarez P, Naggar AK. Mucosal melanomas of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107: 626- 630
12. Snow GB, Waal I. Mucosal melanomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 1988; 19: 549- 564
13. Huang SF, Liao CT, Kan CR, Chen IH. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: 12 years of experience. *J Otolaryngol.* 2007; 36: 124- 129
14. Benevenuto D, Andrade BA, Piña AR, León JE, Almeida O, Altemani A. Primary nasal mucosal melanoma in Brazil: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 patients. *Ann Diagn Pathol.* 2012; 16: 344- 349
15. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, Rosenthal DS, Hanna EY. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 2010; 116: 2215- 2223
16. Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope.* 2011; 121: 2026- 2033
17. Wu AJ, Gomez J, Zhung JE, Chan K, Gomez DR, Wolden SL, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33: 281- 285
18. Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38: 87- 89
19. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 626- 630
20. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, Julieron M, Schwaab G, Lubinski B. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2005; 103: 313-319
21. Saigal K, Weed DT, Reis IM, Markoe AM, Wolfson AH, Nguyen-Sperry J. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy. *ISRN Oncol.* 2012; 2012: 785131
22. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol.* 1991; 64: 1147- 1150
23. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8: 1121-1126
24. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. *N Engl J Med.* 2006; 354: 567- 578
25. Zebary A, Jangard M, Omholt K, Olding RB, Hansson J. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *Br J Cancer.* 2013; 109: 559- 564
26. Vandenhende C, Leroy X, Chevalier D, Mortuaire G. Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients. *J Laryngol Otol.* 2012; 126: 147 151
27. Koivunen P, Bäck L, Pukkila M, Laranne J, Kinnunen I, Grénman R, et al. Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope.* 2012; 122:1734- 1738
28. Lin J, Li C, Wu G, Zeng Z. Analysis of prognostic factors of primary mucosal melanoma in nasal and oral cavity (article in Chinese). *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2012; 26: 49-52
29. Thariat J, Poissonnet G, Marcy PY, Lattes L, Butori C, Guevara N, et al. Effect of surgical modality and hypofractionated split-course radiotherapy on local control and survival from sinonasal mucosal melanoma. *Clin Oncol.* 2011; 23: 579- 586
30. Borst A, Schwipper V. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Facial Plast Surg.* 2011; 27: 237- 242