

Melanomas nasosinusales: nuestra casuística de los últimos 10 años

AUTORES

Rebolledo Bernad L*
Terré Falcón R*
Almanzar Comas HP**
Llano Espinosa M*
Vives Ricomá E*
Calatayud Lallana LM*
Llorente Arenas EM*
Fernández Liesa R*

*Servicio de Otorrinolaringología,
Hospital Universitario Miguel
Servet, Zaragoza, España.

**Servicio de Anatomía
Patológica, Hospital Universitario
Miguel Servet, Zaragoza, España.

Sinonasal melanomas: our casuistry in the past 10 years

RESUMEN

El melanoma nasosinusal es un tumor maligno poco frecuente y de comportamiento agresivo, con alta tendencia a la recidiva. Su tratamiento de elección es la cirugía, presentando la cirugía endoscópica tasas de control local similar al abordaje externo con menor morbilidad. El tratamiento con radioterapia u otras terapias sistémicas está discutido. Se presentan los casos de melanoma nasosinusal diagnosticados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet en los últimos 10 años.

PALABRAS CLAVE:

Melanoma nasosinusal, melanoma mucoso, tumor nasosinusal.

SUMMARY

Sinonasal melanoma is a rare malignant aggressive tumor with high tendency to relapse. Surgery is elective treatment, and endoscopic surgery achieves similar local control rates to external approach with less morbidity. Radiotherapy and other systemic therapies are under debate. We present our patients with sinonasal melanoma diagnosed in the Otorhinolaryngology Department of the Hospital Universitario Miguel Servet in the past 10 years.

KEY WORDS:

Sinonasal melanoma, mucosal melanoma, sinonasal tumor.

Introducción

Los melanomas mucosos son tumores malignos que surgen por migración de los melanocitos, un derivado neuroectodérmico, a mucosa endodérmica^{1,2,3,4}.

Entre los melanomas de mucosas, el melanoma nasosinusal es el segundo en frecuencia (22%), precedido por el melanoma genital². Se trata de una neoplasia poco frecuente, que supone el 0,2-4% de todos los melanomas, el 6% de los melanomas primarios no cutáneos^{2,4,5,6}, y el 4% de los tumores malignos nasosinuales^{3,4}.

La edad media al diagnóstico varía entre la quinta y octava década de la vida^{2,3,6} y no existe predominancia por sexo³. Su incidencia es más alta en regiones en las que el melanoma cutáneo es menos frecuente, como Japón³. La exposición solar no parece estar relacionada con su aparición, sin embargo se han implicado en su etiopatogenia el tabaco y el formaldehído^{3,4}.

La afectación de las fosas nasales es 2-3 veces más frecuente que la de los senos paranasales, siendo más habitual la afectación a nivel de pared lateral nasal y cornetes, seguida del tabique nasal. Entre los senos paranasales es más frecuente su localización a nivel maxilar, seguido de etmoides^{2,3,4,6,7}.

La sintomatología más frecuente es obstrucción nasal y epistaxis^{2,3,4,5,7}. Se presentan como masas de aspecto polipoideo, en ocasiones con pigmentación negra^{2,4}.

Generalmente las células tumorales ricas en melamina no son difíciles de identificar, pero un 13-25% de las lesiones son amelanicas, y en dichos casos la inmunohistoquímica es útil para confirmar el diagnóstico, siendo los marcadores más típicos la proteína S-100, el HMB-45 y el Melan-A^{3,4}.

Se trata de un tumor agresivo en el que son frecuentes las recidivas^{2,8}. Son factores asociados a la recidiva local

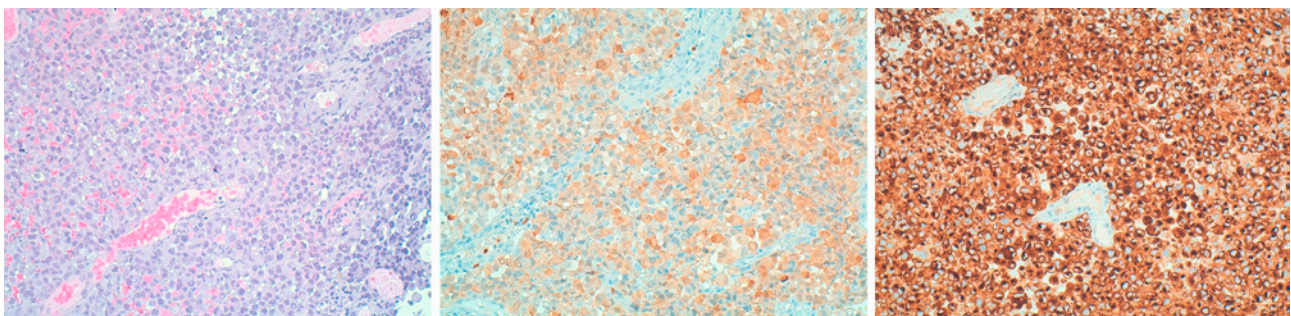


Figura 1: Izquierda: proliferación difusa y discohesiva de células atípicas, pleomórficas con hábito epitelioide, de talla media a grande con citoplasma amplio y núcleos agrandados con inclusiones y figuras mitóticas evidentes. Centro: expresión inmunohistoquímica positiva para S100 (mixta). Derecha: expresión inmunohistoquímica positiva para HMB45 (intensa). (H-E a 20X , S100 a 20x, HMB45 a 20x).

el tamaño tumoral, resección incompleta e invasión ganglionar⁷. La enfermedad metastatiza principalmente vía hematológica, ocurriendo en un 40-50% de los pacientes en el curso de la enfermedad, siendo la localización más frecuente a nivel hepático (21%), cutáneo (17%), pulmonar (17%), óseo (17%) y cerebral (10%). La afectación ganglionar cervical es rara al diagnóstico (10-20%)^{2,4}.

Radiológicamente, en TC aparece como una masa de tejido blando inespecífica, mientras en RM es hiperintensa en T1 e hipointensa en T2².

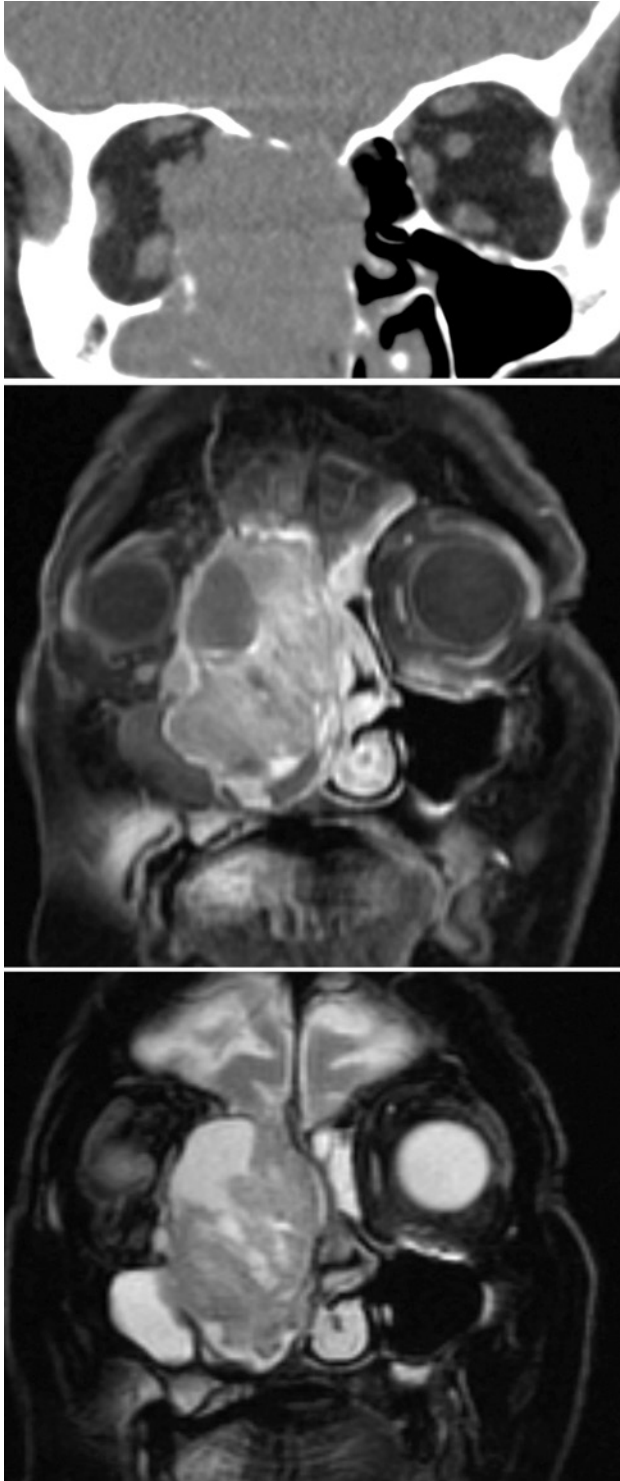


Figura 2: Melanoma nasoetmoidal derecho con invasión orbitaria e intracraneal. Cortes coronales arriba en TC, en el centro RM en secuencia T1, y abajo RM en secuencia T2.

Como reflejo de la agresividad de estos tumores, no existen los estadios I y II en la clasificación TNM, siendo la mínima categoría T el T3^{1,3,7,8}.

La cirugía se considera el tratamiento de elección en los melanomas nasosinuales en estadios III y IVA^{3,7,8}. El tratamiento adyuvante con radioterapia sigue siendo controvertido ya que no se han encontrado mejoras de supervivencia, pero se indica cuando existen márgenes positivos y afectación ganglionar o afectación de estructuras vecinas². En casos de enfermedad metastásica, se emplean distintos esquemas quimioterápicos o de inmunoterapia que se encuentran en estudio actualmente⁸.

El pronóstico de los melanomas mucosos es peor que los cutáneos, lo que puede deberse a un retraso diagnóstico por su localización oculta². Concretamente la tasa de supervivencia del melanoma nasosinusal es menor de 35% a los 5 años^{2,3,5}. La causa más frecuente de fallo terapéutico es la recidiva local, seguida de la enfermedad metastásica^{2,3}. El pronóstico es peor en aquellos que afectan a senos paranasales respecto a los que afectan fosas nasales, probablemente por presentar manifestaciones clínicas tardías^{2,4,6}.

Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluye los pacientes diagnosticados de melanoma nasosinusal en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet en los últimos 10 años. El objetivo del estudio es describir las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes, conocer los procedimientos terapéuticos empleados, y evaluar su evolución clínica.

Resultados

En los últimos 10 años hemos tratado 7 pacientes con melanoma nasosinusal, 2 hombres (28,6%) y 5 mujeres (71,4%). El rango de edad fue desde 52 a 83 años, con una media de 69,4 años. El síntoma más frecuente que apareció en todos nuestros pacientes fue la epistaxis, seguido por la insuficiencia ventilatoria nasal (IVN) presente en 4 pacientes (57,1%). El cornete inferior fue la localización más habitual, viéndose afectado en 4 de los 7 pacientes (57,1%). Respecto a la lateralidad, la fosa nasal izquierda (FNI) se vió afectada en 5 de los pacientes (71,4%). Tan solo 1 de los pacientes presentó una lesión que se extralimita fuera de la fosa nasal con afectación orbitaria e intracraneal, así como solo otro de los pacientes presentó afectación ganglionar al diagnóstico y otra metástasis a distancia al diagnóstico, lo que supone un 14,3% de los pacientes respectivamente. A lo largo de la evolución de la enfermedad, 5 de los pacientes desarrollaron metástasis (71,4%). En cuanto a la inmunohistoquímica, la proteína S-100 fue positiva en todos los pacientes, mientras el Melan A y el HMB45 tan solo fueron negativos en 1 paciente (14,3%). (Tabla I).

Como tratamiento inicial, en 5 de los 7 pacientes (71,4%) se realizó cirugía, de las cuales 1 fue por abordaje endoscópico y el resto por abordaje externo (rinotomía paralateronasal). Únicamente 1 paciente de los 5 intervenidos recibió tratamiento complementario mediante radioterapia (RT) por márgenes positivos y afectación

ganglionar extracapsular. A excepción de un paciente cuyo tratamiento inicial fue paliativo, el resto de los pacientes recibieron tratamiento con intención curativa; en todos se produjeron recidivas, siendo lo más frecuente a nivel local. Se produjeron en algunos casos 2 y 3 recidivas locales, que fueron tratadas nuevamente con cirugía. El tiempo medio hasta la primera recidiva fue de 15,3 meses, siendo la recidiva más tardía 6 años y 8 meses tras el diagnóstico inicial. Actualmente, han fallecido 5 de los 7 pacientes estudiados (71,4%) y el tiempo medio de supervivencia de los mismos fue de 25 meses. (Tabla I).

Discusión

En nuestro estudio encontramos una clara predominancia del sexo femenino con un 71,4%, a diferencia de la bibliografía consultada en la que no hay predominancia por sexos. Respecto a la edad, la mínima fue de 52 años y la máxima de 83 años, con una media de edad de 69,4 años, lo que concuerda con los datos disponibles^{2,3,6}.

Los síntomas más frecuentes fueron la epistaxis y la insuficiencia ventilatoria nasal, y la localización más habitual el cornete inferior^{2,3,4,7}.

Al diagnóstico, tan solo uno de los pacientes presentó afectación ganglionar (14,3%), lo que coincide con la tasa del 10-20% descrita en otros estudios; y 5 desarrollaron metástasis en algún momento de la enfermedad (71,4%), resultados algo superiores a los presentados por otros autores del 40-50%^{2,4}.

El abordaje quirúrgico inicial de nuestros pacientes fue externo en 4 de los 5 pacientes sometidos a cirugía. Sin embargo, actualmente se aboga por el uso de la cirugía endoscópica, ya que no existen diferencias con técnicas tradicionales más radicales, ni en términos de control local, ni en la supervivencia a largo plazo, y presenta menor morbilidad^{7,8}. Se plantean como electivas escisiones amplias considerando márgenes libres de 5mm, lo que es complicado dada su localización anatómica y estructuras vecinas³. No se recomienda la cirugía ganglionar profiláctica de rutina dada su baja tasa de afectación ganglionar³.

Tabla I. Datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de los pacientes.

	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer
Edad	73 años	79 años	83 años	78 años	55 años	66 años	52 años
Clínica	IVN, epistaxis, rinorrea y cefalea	Bultoma nasal, IVN, epistaxis y rinorrea	IVN, epistaxis, rinorrea	Epistaxis y exoftalmos	Epistaxis y tumoración submandibular	IVN y epistaxis	Epistaxis
Localización	Cornete inferior y suelo de FND	Toda la FNI	Toda la FNI (origen en cornete inferior)	Tumoración FND con afectación orbitaria e intracranial	Cornete inferior de FNI	Tabique y suelo de FNI	Cornete medio e inferior de FNI
Afectación ganglionar	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Metástasis	NO	SI (hepáticas)	NO	NO	NO	NO	NO
Inmunoquímica	S-100 + HMB-45 + Melan-A +	S-100 + HMB-45 + Melan-A +	S-100 + HMB-45 - Melan-A -	S-100 + HMB-45 + Melan-A +	S-100 + HMB-45 + Melan-A +	S-100 + HMB-45 + Melan-A +	S-100 + HMB-45 +
Tratamiento inicial	Rinotomía paralateronasal	RT y QT paliativa	Rinotomía paralateronasal	RT	CENS (margen afecto) y Vaciamiento cervical (afectación extracapsular) y RT postoperatoria	Rinotomía paralateronasal	Rinotomía paralateronasal
Recidivas	1ª: Local 2ª: Local 3ª: Metástasis abdominal	-	Local	Metástasis pulmonar y hepática	Metástasis múltiples	1ª: Local 2ª: Local	Local, metástasis cervicales y palas iliacas
Tratamiento recidivas	1ª: Rinotomía paralateronasal 2ª: QT paliativa	-	CENS	Inmunoterapia (Nivolumab)	Inmunoterapia (Nivolumab)	1ª: Rinotomía paralateronasal 2ª: CENS (márgenes afectados) y RT postoperatoria	Inmunoterapia (Nivolumab)
Tiempo hasta recidiva	1ª: 10 meses 2ª: 6 meses 3ª: 2 años y 2 meses	-	1 año y 5 meses	1 años y 2 meses	1 año y 4 meses	1ª: 2 años 2ª: 6 años y 8 meses	11 meses
Fallecido	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO
Supervivencia	3 años y 8 meses	1 año	2 años y 1 mes	1 año y 10 meses	1 año y 10 meses	-	-

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal. FND: fosa nasal derecha. FNI: fosa nasal izquierda. IVN: insuficiencia ventilatoria nasal. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.

La radioterapia como tratamiento primario se reserva para tumores irreseccables o pacientes inoperables, como nuestro paciente 4 irreseccable por afectación orbitaria e intracraneal, con resultados generalmente pobres³. Respecto a la radioterapia postoperatoria, existen controversias. Mientras algunos metaanálisis como el de Li, et al o el de Jarrom, et al, concluyeron que la combinación de cirugía y radioterapia redujo el riesgo de recidiva locoregional, otros como el de Lawaetz et al observaron que la radioterapia no mejoraba la supervivencia, resultados confirmados por diversos estudios^{1,3,5,7,8}.

La quimioterapia se ha empleado en melanomas avanzados o diseminados mediante diversos esquemas terapéuticos, sin obtener beneficios de supervivencia^{3,9}. En cuanto a la inmunoterapia, existen datos limitados sobre su eficacia. El melanoma mucoso raramente se asocia a mutaciones del BRAF a diferencia del melanoma cutáneo, sin embargo se asocia con mutaciones del oncogen KIT hasta en el 40% de los casos, por lo que la terapia con inhibidores del c-KIT está en estudio. Así mismo, los anticuerpos monoclonales anti PD-1 como el Nivolumab se han empleado en estadios III/IV en los que han fallado otras terapias, con tasas del 36% de control de la enfermedad^{9,10}.

De acuerdo con la alta tasa de recidiva comentada^{2,8}, todos los pacientes tratados con intención curativa sufrieron recidivas, con un tiempo medio hasta la primera recidiva de 15,3 meses, variable respecto al estudio de Carvajal et al que revelaron una media de 6-12 meses⁷. Se ha propuesto que la alta tasa de recidivas pueda deberse a la naturaleza multifocal de las lesiones o a diseminación linfática subclínica³.

Conclusiones

El tratamiento de elección es la cirugía.

La CENS es actualmente la vía de abordaje de elección, ya que tiene resultados comparables en términos de control local y de supervivencia a largo plazo.

Las recidivas son muy frecuentes y su tratamiento principal es también quirúrgico, aunque algunos estudios abogan por asociar tratamientos complementarios, existiendo controversia al respecto.

Bibliografía

- Jarrom D, Paleri V, Kerawala C, Roques T, Bhide S, Newman L, Winter SC. Mucosal melanoma of the upper airways tract mucosal melanoma: A systematic review with meta-analyses of treatment. *Head Neck*. 2017;39(4):819-825.
- Wong VK, Lubner MG, Menias CO, Mellnick VM, Kennedy TA, Bhalla S, Pickhardt PJ. Clinical and Imaging Features of Noncutaneous Melanoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(5):942-959.
- Breik O, Sim F, Wong T, Natri A, Iseli TA, Wiesenfeld D. Survival Outcomes of Mucosal Melanoma in the Head and Neck: Case Series and Review of Current Treatment Guidelines. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(9):1859-71.
- Lourenço SV, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, Nico MM. Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(7):578-87.
- Moore A. The role of radiotherapy in the management of sinonasal melanoma and its impact on patients and healthcare professionals. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(11):3021-6.
- Haerle SK, Gullane PJ, Witterick IJ, Zweifel C, Gentili F. Sinonasal carcinomas: epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(1):39-49.
- Carvajal RD, Hamid O, Ariyan C. Mucosal melanoma. *UpToDate*. 2017.
- Castelnuovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Antognoni P, Bossi P, Locatelli D. Sinonasal Malignancies of Anterior Skull Base: Histology-driven Treatment Strategies. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(1):183-200.
- Bossi P, Saba NF, Vermorken JB, Strojjan P, Pala L, de Bree R, Rodrigo JP, Lopez F, Hanna EY, Haigentz M, Takes RP, Slootweg PJ, Silver CE, Rinaldo A, Ferlito A. The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):836-43.
- Kashat L, Le CH, Chiu AG. The Role of Targeted Therapy in the Management of Sinonasal Malignancies. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017;50(2):443-455.