



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MODALIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA
ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

FRANCISCO JAVIER MONDRAGÓN MARTÍNEZ

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi familia...

Por estar siempre para mí, por acompañarme en los mejores momentos de mi vida, en especial a mis padres por haberme provisto de la educación y los valores que hoy rigen mi forma de ser como persona. Gracias por que todo lo que sacrificaron hoy rindió frutos. Este triunfo es por y para ustedes.

A Jacqueline...

Por estar a mi lado durante todos estos años, por compartir los buenos momentos y apoyarme en aquellos en los que más te necesitaba, pero sobre todo por siempre creer en mí.

A Yadira y Kenia...

Porque hicieron que cada día en la facultad valiera la pena, gracias por brindarme su amistad y por ser mis compañeras a través de esta larga travesía.

A la maestra Claudia Mejía...

Por confiar en mí y aceptar ser mi tutora en mí para la realización de este trabajo, gracias por su apoyo y su conocimiento.

A la Facultad de Odontología Y a la U.N.A.M. ...

Por abrirme sus puertas, formarme como profesionista y permitirme ser, orgullosamente, uno más de sus egresados.

Por mi raza hablara el espíritu.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	7
1. GENERALIDADES	
1.1 Ciclo celular.....	8
1.2 Melanocito; histología y función.....	11
2. MELANOMA	
2.1 Características clínicas.....	15
2.2 Datos epidemiológicos.....	16
2.3 Factores de riesgo.....	17
2.4 Clasificación.....	19
2.5 Tratamiento.....	29
3. MELANOMA ORAL	
3.1 Características clínicas.....	32
3.2 Epidemiología.....	42
3.3 Factores de riesgo.....	43
4. MODALIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA ORAL	
4.1 Tratamiento quirúrgico.....	46
4.2 Quimioterapia.....	48
4.3 Radioterapia	
4.3.1 Radioterapia adyuvante.....	49
4.3.2 Radioterapia exclusiva.....	50
4.4 Inmunoterapia.....	50
4.5 Terapia dirigida	
4.5.1 Inhibidores del gen BRAF.....	54

4.5.2	Inhibidores de MEK.....	57
4.5.3	Terapia combinada.....	58
4.5.4	Inhibidores del gen C-KIT.....	59
CONCLUSIONES.....		61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		63

INTRODUCCIÓN

Los melanomas en general podrían ser divididos en dos grupos distintos: aquéllos que son de origen cutáneo y los melanomas mucosos. El melanoma cutáneo es la forma predominante.

El melanoma cutáneo es una de las formas más agresivas de cáncer existente. Su principal factor de riesgo es la exposición solar, casi el 90% de los melanomas malignos que se presentan en personas de piel blanca ocurren en las zonas del cuerpo que se exponen al sol con regularidad. Los factores familiares representan apenas el 10% de los casos reportados. A pesar de que corresponde solamente al 4% de todos los tipos de cáncer de piel (aunque su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas), se relaciona con el 80% del total de las muertes ligadas al cáncer en general.

Los melanomas exacutáneos o mucosos (como el melanoma de la mucosa oral) son extremadamente raros. Su diagnóstico y tratamiento se ven frecuentemente obstaculizados debido a que la etiología y patogenia no están del todo claras, lo que provoca que, aunado a su mal pronóstico, la tasa de supervivencia en la gran mayoría de ocasiones no supere los 5 años con los métodos convencionales de tratamiento de cáncer en general (resección quirúrgica y quimioterapia).

La principal dificultad que encontramos en este tipo de melanoma se debe a que en estadios tempranos, se presenta apenas como una lesión asintomática de localización poco accesible a la exploración directa, por lo que los pacientes no podrían notar cambios en las lesiones pigmentadas que los lleven a solicitar atención profesional en una fase temprana. De esta forma, cuando el tumor se diagnostica suele ser al producir dolor local, hemorragia o movilidad dental, momento en el que la enfermedad ya se encuentra en estadios avanzados con metástasis regionales o a distancia.

El pronóstico del melanoma ha cambiado afortunadamente en los últimos años gracias a la implementación de la terapia dirigida mediante inhibidores de las vías de señalización MAPK y de la función de genes críticos, que alteran la regulación

de la proliferación, diferenciación y muerte celular. Estos inhibidores pueden ser *vemurafenib*, *dabrafenib* y *trametinib*.

De igual manera, la inmunoterapia representa una de las modalidades de tratamiento más estudiadas en la actualidad y que ha alcanzado algunos resultados prometedores.

A pesar de la modificación de los protocolos convencionales de tratamiento con el fin de mejorar el pronóstico de vida en general en pacientes con melanoma oral (y cualquier modalidad de melanoma) algunas cuestiones de tratamiento siguen siendo objeto de debate.

Es importante reconocer la importancia de un diagnóstico diferencial oportuno. Como profesionales de la salud oral tenemos la responsabilidad de saber identificar los distintos tipos de lesiones pigmentadas que se pueden presentar en la cavidad oral, conocer su etiología y patogenia, y saber instruir y educar al paciente para que sepa identificar el momento en el que es necesario solicitar la ayuda de un profesional de salud.

OBJETIVO

Describir las actualizaciones que han surgido en el tratamiento del melanoma oral, las características clínicas, factores de riesgo, epidemiología y tratamiento tanto del melanoma cutáneo como del melanoma oral.

1. GENERALIDADES

1.1 Ciclo celular

El ciclo celular es una secuencia de acontecimientos autorregulada que controla el crecimiento y la división de las células. Para las poblaciones celulares renovables y las poblaciones celulares proliferantes, el objetivo de este ciclo es el producir dos células hijas, cada una con cromosomas idénticos a los de la célula progenitora. Consta de dos fases principales: la **interfase** (donde ocurre el crecimiento continuo de la célula) y la **fase M (mitosis)** caracterizada por la división del genoma².

Interfase

La interfase se subdivide en tres fases: *gap 1 (G₁)*, *síntesis(s)* y *gap 2(G₂)*.

- ❖ *Fase G₁*. Esta es la primera etapa de la interfase, en la que la célula sintetiza ARN, proteínas reguladoras esenciales para la replicación de ADN y enzimas necesarias para llevar a cabo estas actividades de síntesis. Así, la célula recupera su volumen normal, que había disminuido tras la mitosis anterior¹.

Dos puntos de control verifican la progresión de la célula a través de esta fase: 1) el *punto de restricción* (que es sensible al volumen celular, al estado de los procesos fisiológicos de la célula y sus interacciones con la matriz extracelular) y 2) el *punto de control del daño del DNA en G₁* (que verifica la integridad del DNA de duplicación reciente)².

El *punto de restricción* (o *punto de no retorno*) es el punto de control más importante del ciclo celular. En este punto, la célula autoevalúa su propio potencial replicativo antes de decidirse entrar en la fase S, o retirarse y abandonar el ciclo celular. Si abandona, entraría en una etapa llamada **fase GO**, es decir, fuera del ciclo celular (del inglés *outside*)².

- ❖ *Fase S*. El inicio de la síntesis del DNA marca el comienzo de la **fase S**, la cual suele durar entre 7 y 10 horas. Durante esta fase el DNA se duplica y se

forman nuevas cromátides que se tornarán obvias en la profase o metafase de la división mitótica. La duplicación de los cromosomas se inicia en muchos sitios diferentes, llamados *replicones*, a lo largo de todo el DNA cromosómico. Cada replicón tiene un tiempo asignado de manera específica para su duplicación durante la fase S. El *punto de control de daño del DNA en S* verifica la calidad del DNA en proceso de duplicación durante esta etapa².

- ❖ *Fase G₂*. Durante esta etapa, se sintetizan el ARN y las proteínas esenciales para la división celular, se almacena la energía para la mitosis y se sintetiza tubulina para el ensamblaje en los microtúbulos necesarios para la mitosis¹. Dos puntos de control verifican la calidad del DNA: el *punto de control de daño del DNA en G₂* y el *punto de control del DNA no duplicado*. Este último impide la progresión celular hacia la fase M antes de que se complete la síntesis de DNA (figura1)².

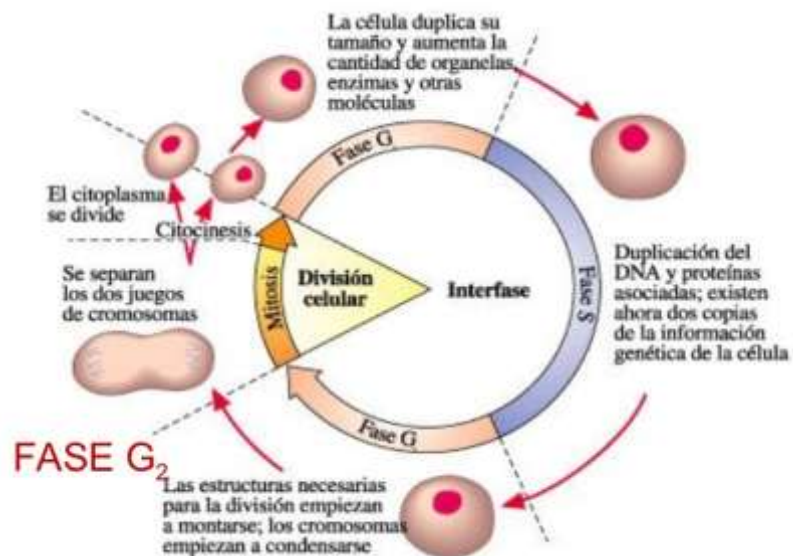


Figura 1 Diagrama que ilustra el ciclo celular en células que tienen división constante. Las células que no se dividen, como las neuronas, dejan el ciclo celular para entrar en fase de reposo G₀.

Mitosis

Es un proceso de segregación cromosómica y de división nuclear, seguido por división citoplasmática, que produce dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas y contenido de DNA que la célula progenitora².

El término mitosis se utiliza para describir la distribución equilibrada de los cromosomas duplicados y de sus genes en dos grupos idénticos. Este proceso incluye la cariocinesis (división del núcleo) y la citocinesis (división del citoplasma). Esta etapa se subdivide en 4 fases².

- **Profase.** Comienza cuando los cromosomas se compactan y se comienzan a hacer visibles en el microscopio de luz. Conforme esto sucede, se aprecia la estructura de los cromosomas mitóticos, los cuales se conforman por cromátides hermanas, que se mantienen unidas por el centromero³. En la última parte de la profase, llamada prometafase, la envoltura nuclear se desintegra en vesículas de transporte pequeñas. El nucléolo también desaparece y aparece un complejo proteico llamado **cinetocoro** que se une a las secuencias de DNA repetitivas (denominado **DNA satélite**)².
- **Metafase.** Los cromosomas se condensan al máximo y se alinean al ecuador del huso mitótico. Cada cromátide es paralela al ecuador y los microtúbulos del cinetocoro se unen a su cinetocoro, radiando hacia el polo del huso. Las cromátides hermanas deben mantenerse muy cerca cuando el cromosoma se condensa y se alinea en el huso mitótico de la metafase¹.
- **Anafase.** Se da la separación inicial de las cromátides hermanas. Esto ocurre cuando se separan las cohesinas que han mantenido a las cromátides juntas. Luego las cromátides son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula por los motores moleculares (dineinas)².

- **Telofase.** Cada juego de cromosomas ha alcanzado su polo respectivo, las láminas nucleares se han fosforilado y se reconstruye la envoltura nuclear. Los cromosomas se desenrollan y se organizan en heterocromatina y eucromatina de la célula en interfase¹.

La **citocinesis** (división del citoplasma) comienza con la formación de un surco de la membrana plasmática equidistante de ambos polos del huso mitótico. La separación a la altura del surco de escisión está dada por un anillo contráctil, formado por un fascículo muy fino de filamentos de actina. Conforme el anillo se estrecha, la célula se estrangula hasta quedar separada en dos células hijas (figura 2)².

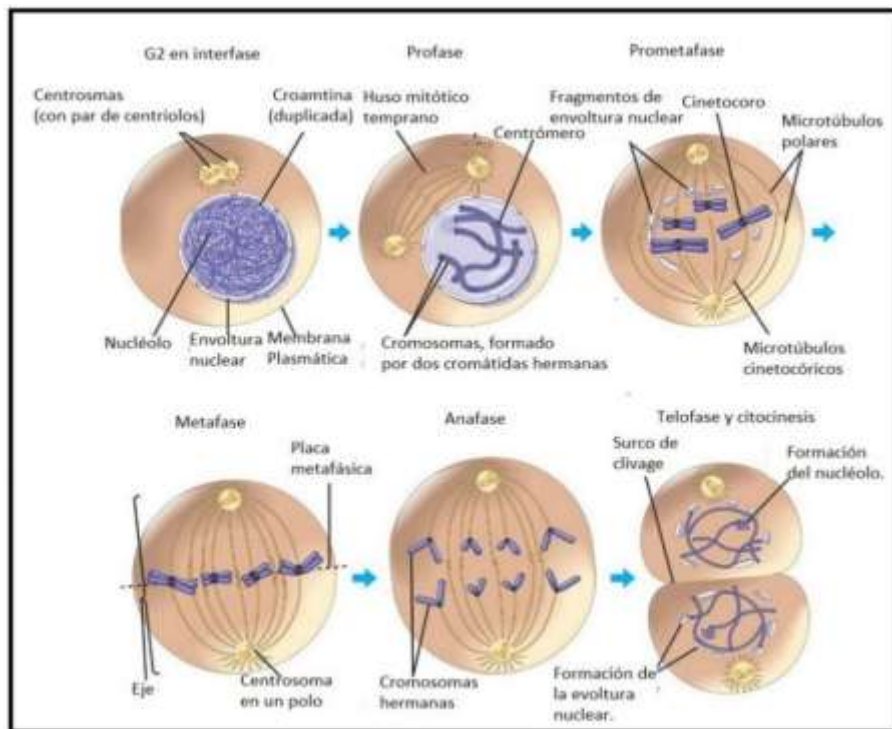


Figura 2 Diagrama que ilustra el proceso de mitosis durante el ciclo celular.

1.2 Melanocito: histología y función

La pigmentación cutánea es un elemento importante de defensa y asegura en especial la protección contra los efectos perjudiciales de los rayos ultravioleta del

espectro solar. Lo esencial de la pigmentación de la piel, el pelo y los ojos es el resultado de las variaciones cuantitativas y cualitativas del pigmento melánico. La melanina se produce en células especializadas llamadas «melanocitos», que se encuentran principalmente en la piel (en la capa basal de la epidermis) y en la parte inferior de los folículos pilosos⁴.

Morfología

El melanocito es una célula dispersa entre las células del estrato basal, se denomina dendrítica porque el cuerpo redondeado emite prolongaciones largas entre los queratinocitos del estrato espinoso, aunque estas no establecen uniones desmosómicas. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina los melanocitos se ven en el estrato basal como células con núcleos alargados que están rodeados por un citoplasma claro². Figura 3

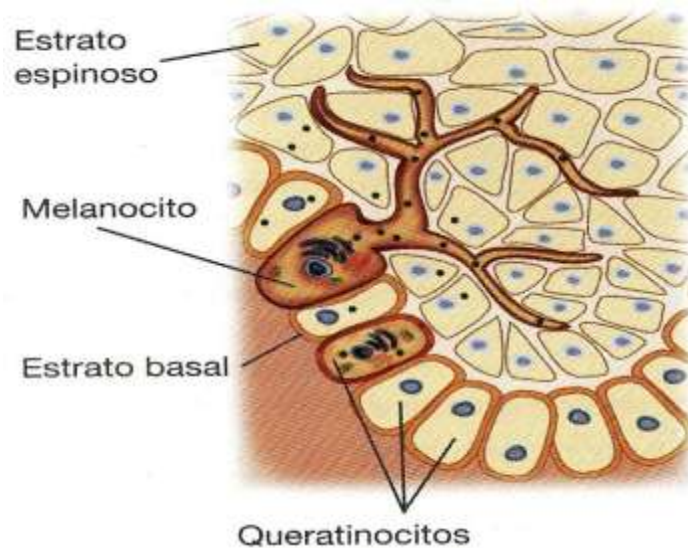


Figura 3 Melanocito en el estrato basal cutáneo²⁸.

Melanocitogénesis

Durante la vida embrionaria, las *células precursoras de los melanocitos* migran desde las crestas neurales y se introducen en la epidermis en desarrollo. Así se

establece una asociación funcional específica, la *unidad melanoepidérmica*, en la cual un melanocito mantiene una relación con una cantidad dada de queratinocitos².

La diferenciación de la célula madre melanocítica es regulada por la expresión del *gen de Pax3*. Este activa la expresión de MITF (factor de transcripción de microftalmia), el cual es decisivo para el desarrollo y diferenciación de los melanocitos². El gen MITF se considera como el «gen maestro» de la pigmentación. Se trata de un factor de transcripción que activa la transcripción de ciertas proteínas melanocíticas, entre ellas las enzimas clave de la melanogénesis, tirosinasa y TRP-1, que intervienen en la supervivencia de los melanocitos⁴. El receptor de la tirosina cinasa, llamado c-KIT, y su ligando, el factor de células madre (SCF) producido por los queratinocitos, también están involucrados en la proliferación y supervivencia de los melanoblastos⁴.

Melanogénesis

La función esencial de los melanocitos es producir pigmentos melánicos mediante un proceso llamado *melanogénesis*, durante el cual se desarrolla una sucesión de reacciones catalizadas por diferentes enzimas que transforman la tirosina en pigmentos melánicos. La melanina así producida puede ser de dos tipos, la eumelanina y la feomelanina, distribuidas en proporciones diferentes en el ser humano. La síntesis de estos pigmentos se desarrolla en organelos celulares especializadas, los melanosomas⁴. La melanina se produce por la oxidación de *tirosina* a *3,4-dehidroxifenilalanina (DOPA)* a través de la enzima tirosinasa y la ulterior conversión de la DOPA en melanina. Estas reacciones ocurren inicialmente en estructuras denominadas *premelanosomas*, derivadas del aparato de Golgi. Éstos junto a los melanosomas iniciales, que tienen poca melanina, muestran una estructura interna muy ordenada. A medida que se produce más melanina, la estructura interna del premelanosoma va ocultándose hasta que se forma el gránulo melánico maduro, o sea el *melanosoma*.²

Transporte del melanosoma

Los melanosomas maduros se transportan a lo largo de los microtúbulos hasta las dendritas melanocíticas para ser liberados a los espacios extracelulares del estrato espinoso. Estos melanosomas son fagocitados por los queratinocitos, de esta forma el contenido de melanina es transferido mediante *donación pigmentaria*. Finalmente, el pigmento es degradado por los lisosomas del queratinocito, proceso que tiene lugar durante varios días¹. Las interacciones entre melanocitos y queratinocitos de las capas suprabasales se establecen gracias a expansiones citoplasmáticas melanocíticas llamadas *dendritas melanocíticas*. Cada melanocito se relaciona con unos 36 queratinocitos, con los que forma una *unidad epidérmica de melanización*. Al mismo tiempo que se desarrolla la síntesis de melanina, los melanosomas se transportan a lo largo de las fibras de actina y tubulina hacia el extremo de las dendritas melanocíticas. En este transporte, intervienen proteínas motrices como la cinesina (para el transporte anterógrado) y la dineína (para el transporte retrógrado)¹. Figura 4

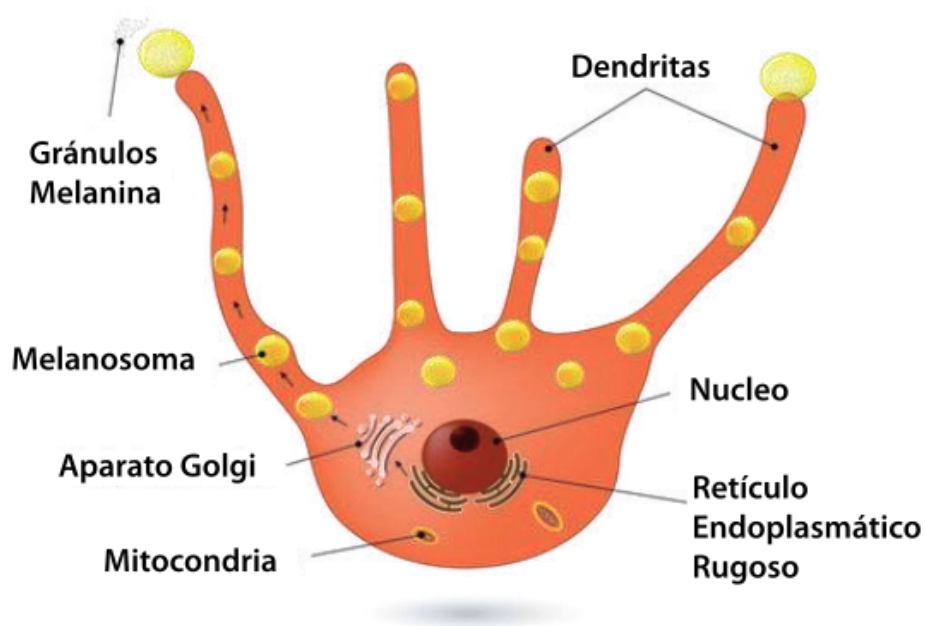


Figura 4 Esquema del melanocito, se ejemplifica el transporte del melanosoma hacia las prolongaciones²⁸.

2. MELANOMA

Los melanomas constituyen la proliferación descontrolada de melanocitos a nivel de la unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo, invadiendo este último a medida que avanza en su crecimiento⁷. Se vinculan con el antecedente de exposición intermitente a la luz solar, con quemaduras secundarias y con mutaciones activadoras del oncogén BRAF. Los que son tempranos en fase de crecimiento radial muestran bordes palpables con elevación discreta⁵.

2.1 Características clínicas

Los melanomas malignos difieren en cuanto a tamaño y forma. Por lo general, se trata de lesiones en tono negro o café. Los bordes que presenta son irregulares al igual que la superficie⁶.

La mayor parte de las lesiones parecen derivar de nevos preexistentes. Pueden presentar eritema circundante, inflamación e hipersensibilidad a la palpación. De manera periódica los melanomas se ulceran y sangran⁶.

Los melanomas oscuros con frecuencia muestran moteado, con distintos tonos de rojo, azul y blanco, que representan 3 procesos concurrentes: crecimiento del melanoma (azul), inflamación y esfuerzo del cuerpo para localizar y destruir el tumor (rojo) y formación del tejido cicatrizal (blanco)⁶.

En relación con las lesiones que se documentan de manera eventual como melanomas, los pacientes indican en muchas ocasiones que se trataba de un nevo que sufrió un cambio, entre los que podemos nombrar la presencia de prurito, crecimiento, oscurecimiento, hemorragia o exudación, no obstante, los últimos signos tienden a aparecer en una fase avanzada. La regla **ABCDE** es una nemotecnia conveniente que se enseña muchas veces a los pacientes para ayudarles a reconocer los cambios en los nevos que deben inducirlos a solicitar atención clínica⁵: Figura 5

- **Asimetría** en la forma del nevo
- **Bordes irregulares**
- **Color**, tonos variantes a lo largo del nevo
- **Diámetro** mayor a 6mm
- **Evolución**, cambios recientes en el nevo

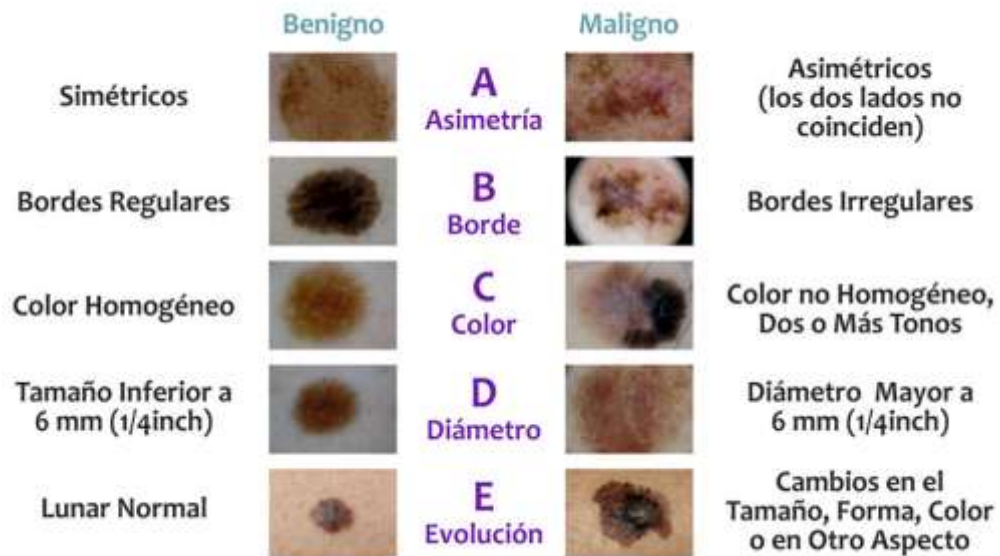


Figura 5 Nemotecnia ABCDE para el reconocimiento del melanoma por parte de los pacientes²⁹.

A pesar de esto, no todos los melanomas tempranos muestran estos atributos, y cualquier cambio que sufra la lesión deberá ser valorada para someterla a biopsia excisional⁵.

2.2 Datos epidemiológicos

La incidencia del melanoma maligno, en particular, se ha incrementado de una manera alarmante, aunque a pesar de esto el pronóstico casi siempre es excelente

si las lesiones se reconocen y se extirpan antes de ingresar a la fase de crecimiento vertical⁵.

En 2011 se identificaron alrededor de 70 230 nuevos casos de melanoma, de los que 40 010 se presentan en varones y 30 200 en mujeres solo en los Estados Unidos⁶. También se registraron 2.2 millones de casos por año de cánceres cutáneos distintos a melanoma⁶. El riesgo durante toda la vida de padecer un melanoma en Estados Unidos en 1953 era de 1:1,500 y en 2002, de 1:68⁸.

La incidencia anual en el mundo varía entre 0.21 (China) y 51.6 (Australia) por cada 100,000 habitantes. Es el cáncer de piel que causa más mortalidad; en Estados Unidos se estiman 8,500 muertes al año por melanoma. Sin embargo, es curable si se detecta en estadios tempranos, con supervivencia de 95 a 99% a cinco años⁸.

La creciente incidencia del melanoma cutáneo se ha atribuido al aumento a la exposición solar, esto con relación a los cambios sociales y de estilo de vida. Casi el 90% de los melanomas malignos que se presentan en personas de piel blanca ocurren en las zonas del cuerpo que se exponen al sol con regularidad⁶

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas calcula una incidencia de melanoma de 1.01 por cada 100,000 habitantes por año. La Dirección General de Información en Salud en 2008 reportó 1.2 defunciones por melanoma por cada 100,000 habitantes y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta un aumento de melanoma en los últimos años de casi 500%⁸. Cabe mencionar que casi todos los estudios epidemiológicos de melanoma en México se realizaron en instituciones de salud pública y ninguno menciona el motivo de consulta del paciente⁸.

2.3 Factores de riesgo

Por lo general, el riesgo de un individuo de desarrollar un melanoma depende de múltiples factores. La mayor parte de las personas desarrolla entre 10 y 50 nevos a

lo largo de su vida, independientemente del color de su color de piel. El número exacto de nevos depende de la exposición solar y la susceptibilidad innata⁵.

Los nevos tienen importancia más que nada en relación con el melanoma, como marcadores de los individuos que tienen un riesgo más alto de desarrollarlo y como precursores potenciales de este tipo de neoplasia. Los estudios revelan que una persona con más de 100 nevos, o que tengan una dimensión mayor de 2 a 5 mm, tienen un riesgo tres veces más alto de desarrollar un melanoma que aquellos individuos con menos de 25 nevos similares⁵.

Existe una relación inequívoca entre la luz ultravioleta y los nevos melanocíticos, aunque no obstante esta relación también es compleja: algunas personas de piel clara desarrollan menos nevos que algunas personas de piel oscura. La capacidad para formar nevos se encuentra en parte bajo el control genético y se correlaciona con variantes polimórficas del receptor de la melanocortina y con la variación subsecuente de la proporción entre la feomelanina y la eumelanina, que son pigmentos que se asocian de manera respectiva con el pelo rojo y el castaño, y también con la susceptibilidad a la quemadura y al bronceado de la piel⁵.

Se consideran dos perfiles identificables de individuos con riesgo de melanoma: un grupo presenta de manera prototípica piel sensible a las quemaduras, pero también al bronceado, y muestra un incremento del número de nevos. El otro grupo está conformado por las personas con pelo rojo y ojos azules, con piel blanca y lechosa, que son extremos sensibles a la luz, no se broncean, sino que forman efélides y no desarrollan un número significativo de nevos⁵.

El historial familiar de melanoma es otro factor de riesgo, mutaciones en los genes CDKN2A y CDK4, que han sido documentados en algunas familias con melanoma hereditario, confieren un 60% a un 90% de riesgo para presentar esta enfermedad⁹. Habrá que mencionar que la senescencia celular de los nevos está mediada por el aumento de la actividad de la proteína p16, a la que codifica el gen CDKN2A, en el cromosoma 9p21 y es un inhibidor de la cinasa tipo 4 dependiente de la ciclina (CDK4). La p16 suprime la proliferación celular y favorece la diferenciación de fase terminal de las células del nevo⁵.

Se ha identificado que la mayor parte de los nevos cuenta con una mutación activadora del gen que codifica al oncogén BRAF, que puede conducir a la estimulación del crecimiento por medio de la vía cinasa de las proteínas activada por mitógenos.

2.4 Clasificación

Fases de crecimiento del melanoma:

- *Crecimiento radial.* En la fase de crecimiento radial no hay ningún nido que tenga preferencia de crecimiento (tamaño mayor) respecto a otros, de tal manera que crecen de manera regular en todas direcciones: hacia arriba dentro de la epidermis, en dirección periférica dentro de la epidermis y hacia abajo, hacia la dermis (invasión)⁵.

Los melanocitos de la fase de crecimiento radial se relacionan con una respuesta linfocítica intensa. Los melanomas en esta fase de crecimiento rara vez producen metástasis⁵.

- *Crecimiento vertical.* Después de un periodo variable (por lo general es de entre 1 y 2 años) el carácter del crecimiento comienza a modificarse. Los melanocitos muestran actividad mitótica tanto si se encuentran en la epidermis como en la dermis, y crecen a manera de nódulos esferoides que se expanden en la dermis. La dirección neta del crecimiento tiende a ser perpendicular a la que se identifica en la fase de crecimiento radial, de donde deriva el termino *vertical*⁵.

Los melanocitos tienden a tener un aspecto distinto a los del crecimiento radial como, por ejemplo, pudieran contener pigmento escaso o carecer de él. Suele considerarse que los tumores que se extienden hacia la dermis reticular se encuentran en fase de crecimiento vertical⁵.

Incluso cuando los tumores entran en fase de crecimiento vertical pueden carecer de la tendencia a formar metástasis. Así, los melanomas en fase vertical menores de 1mm de grosor que carecen de mitosis rara vez metastatizan⁵.

Existen 4 tipos de melanomas, que incluyen al de extensión superficial, el nodular, en léntigo maligno y el acral letiginoso. Cualquiera de estos puede ser metastático⁶.

- **Melanoma de diseminación superficial.**

Este es el tipo de melanoma que se observa con mayor frecuencia. Puede identificarse ya sea en la fase de crecimiento radial o vertical.

En un melanoma de diseminación superficial se encuentran melanocitos epitelioides grandes dispersos en nidos y como células independientes en todo el grosor de la epidermis (*diseminación pagetoide*) y no solo a lo largo de la capa basal como en el caso de los nevos y en las variantes letiginosas que se describirá más adelante⁵. Estos melanocitos pueden restringirse a la epidermis (Melanoma *in situ*) o pueden invadir la dermis papilar (figura 6)⁵.

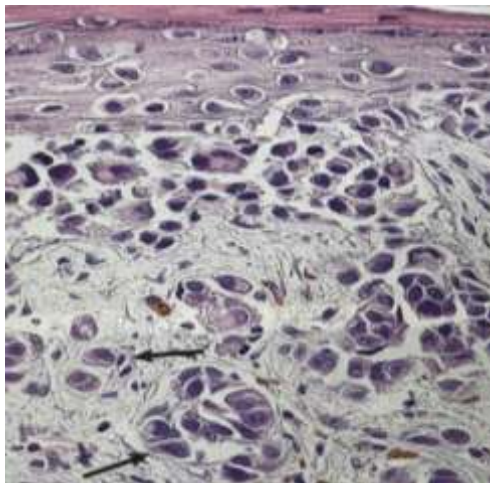


Figura 6 Melanoma maligno con la variante de diseminación superficial en fase de crecimiento radial.

- **Melanoma nodular**

En ocasiones, un melanoma “omite” la progresión tumoral escalonada que se describió anteriormente, y manifiesta todas sus características malignas durante su fase inicial. El melanoma nodular es una variante poco frecuente del tumor (10%) y aparece como un nódulo esferoide elevado circunscrito⁵.

Su crecimiento no pasa por una fase de crecimiento radial, sino que incluso la lesión temprana se encuentra en fase de crecimiento vertical⁵.

Esta variante se compone de uno o más nódulos de células que crecen con un patrón expansivo dentro de la dermis. Estas lesiones no cubren la mayor parte de los criterios del ABCDE, y pueden ser avanzadas en relación con su grosor, lo que implica un mayor riesgo de metástasis en el momento del diagnóstico, de manera independiente a que muchas veces sean más bien pequeñas en diámetro, simétricos y de color homogéneo⁵.

Se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, especialmente tronco, extremidades y cuero cabelludo en los hombres (figura 7)⁵.

a)



b)

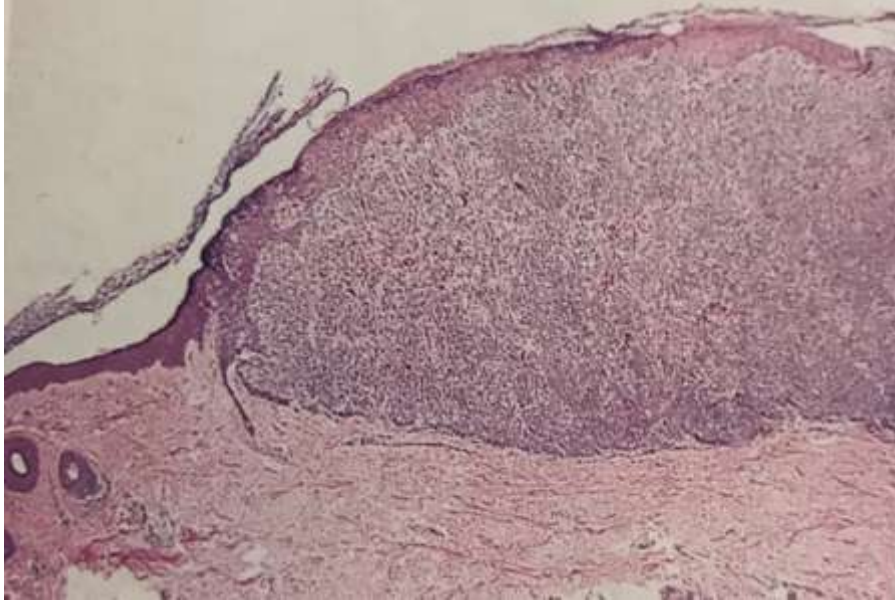


Figura 7 a) Aspecto clínico del melanoma maligno del tipo nodular. b) Melanoma maligno de tipo nodular, el crecimiento intraepidérmico es nulo. No existe crecimiento radial en sitios laterales al nódulo. Este tumor expande la dermis papilar y distorsiona la unión dérmica.

- **Melanoma en léntigo maligno**

El melanoma lentiginoso maligno (o en léntigo maligno), que también se conoce como mancha melanotica de Hutchinson, es una macula pigmentada que se forma en la piel dañada por el sol. Se desarrolla casi de forma exclusiva en personas de piel clara, raza blanca y por lo general ancianas, que muchas veces cuentan con el antecedente de haber trabajado en exteriores, y se vincula por lo general con la exposición crónica a la luz ultra violeta⁵.

Comienzan como nevos planos de crecimiento lento, que tienden a mostrar un desarrollo horizontal y radial durante muchos años antes de invadir la dermis y convertirse en un léntigo maligno⁶.

Este tipo de melanoma, al igual que los melanomas de partes acras (que se describirá más adelante), tiene menos probabilidad, en comparación con el melanoma de diseminación superficial, de relacionarse con mutaciones del gen BRAF. Algunas lesiones cuentan con mutaciones activadoras del receptor de la cinasa de la tirosina c-Kit⁵.

En la fase de crecimiento radial, el melanoma letiginoso maligno se presenta como un parche plano e irregular de color pardo a negro, que puede cubrir gran parte de la cara o el dorso de las manos. Las células de esta fase de crecimiento se ubican predominantemente en la capa basal, y en muchos casos forman tiras contiguas, o casi contiguas, de melanocitos aislados atípicos, aunque en ocasiones constituyen nidos pequeños que se extienden hacia la dermis papilar. Estas células varían en tamaño y suelen relacionarse con el borramiento de las crestas reticulares y adelgazamiento de la epidermis (figura 8)⁵.

a)



b)

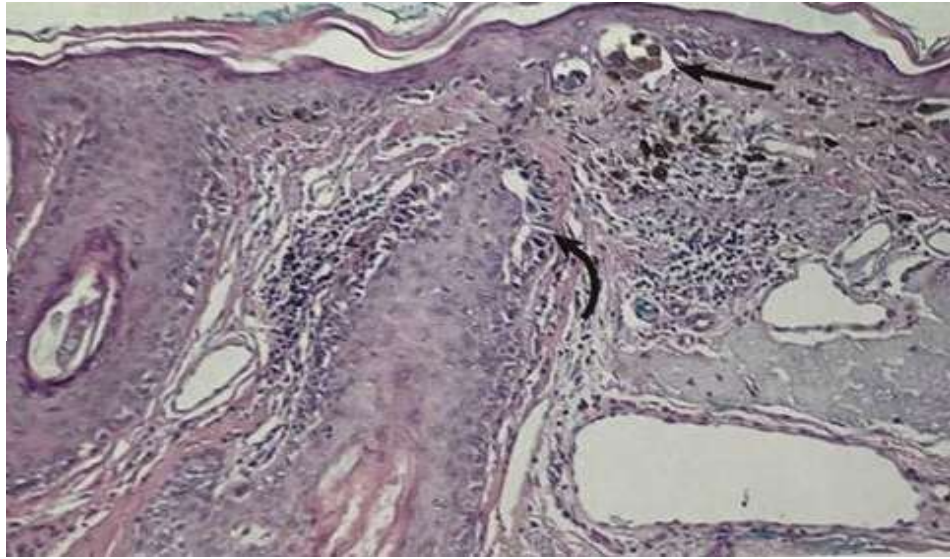


Figura 8 a) Lentigo maligno en fase de crecimiento radial. b) Lentigo maligno. Los melanocitos atípicos crecen en su mayoría en la interfase dermoepidérmica (flecha recta) con extensión profunda a la porción externa de la raíz de los folículos.

En el crecimiento vertical del melanoma letiginoso maligno, las células tienden a configurarse en forma de huso. En ocasiones inducen una respuesta del tejido conectivo para construir una placa indurada (*melanoma desmoplásico*), que puede simular una cicatriz o un neuroma, lo que complicaría el diagnóstico (figura 9)⁵.



Figura 9 Lentigo maligno donde se muestra el aspecto clínico en la fase de crecimiento radial y vertical.

- **Melanoma acral letiginoso**

El melanoma letiginoso de las partes acras (acral letiginoso) es la variante más frecuente del melanoma en las personas con piel oscura y, como su nombre lo implica, suele limitarse a las palmas, las plantas y la región subungueal⁵.

En la fase del crecimiento radial, el melanoma letiginoso de las partes acras constituye un parche irregular, de tono pardo a negro, que cubre parte de la palma o la planta o se origina debajo de la uña, por lo general en el pulgar o en el primer dedo del pie. La variante subungueal es confundida frecuentemente con un hematoma⁹. En la microscopia las células se encuentran confinadas en su mayoría en la capa basal de la epidermis y tienden a conservar dendritas largas. Es frecuente observar un infiltrado linfocítico liquenoide intenso (figura 10)⁵.



Figura 10 Melanoma acral letiginoso en fase de crecimiento radial.

La fase de crecimiento vertical es similar a la del melanoma letiginoso maligno en el sentido que es común que consista en células en huso, y que en ocasiones muestre desmoplasia (figura 11)⁵.

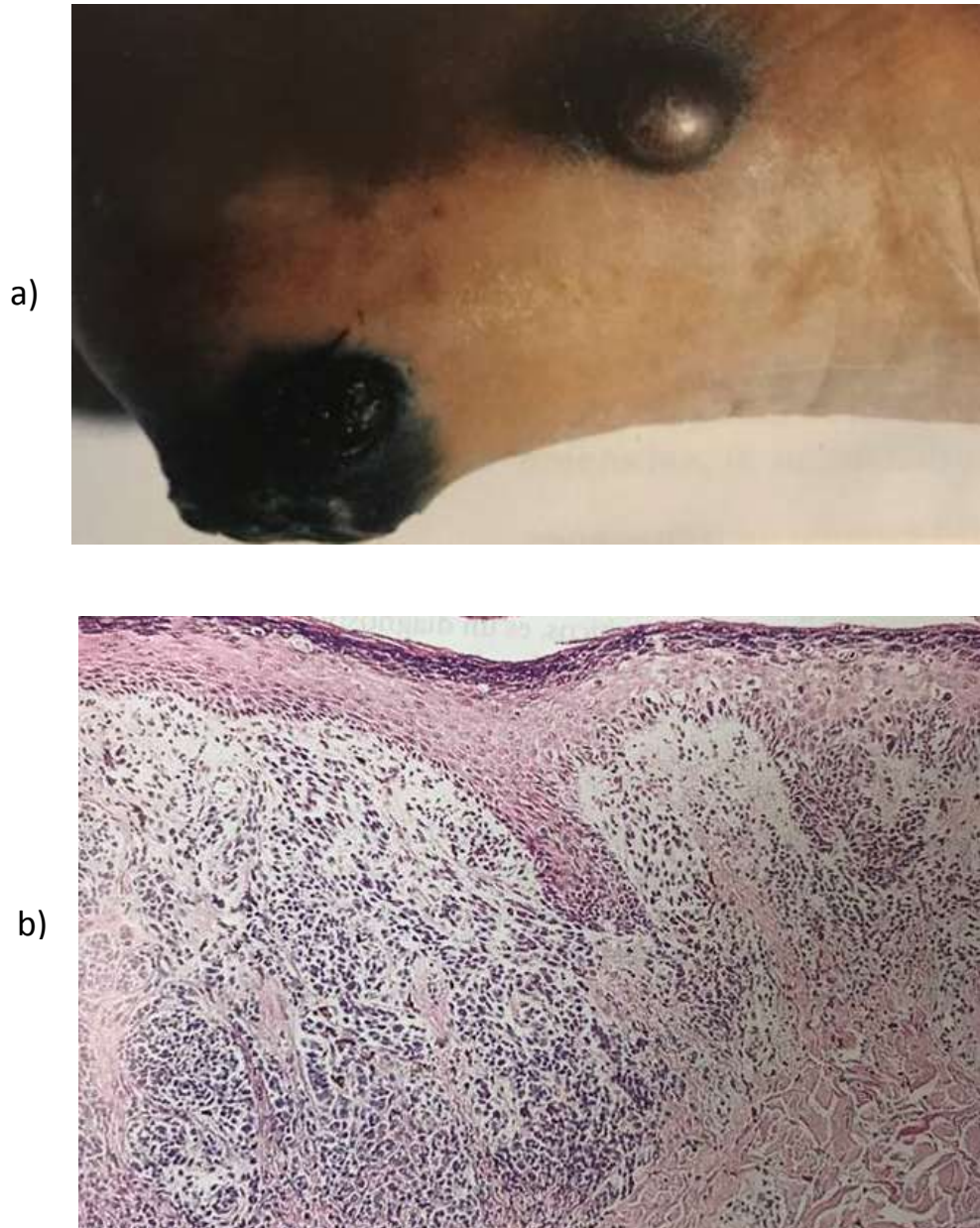


Figura 11 a) Melanoma acral letiginoso. La lesión del talón es el tumor primario. El nódulo oscuro en el arco del pie es una metástasis. b) Melanoma acral letiginoso en fase de crecimiento vertical. A la izquierda se aprecia el crecimiento confluyente de melanocitos dérmicos atípicos que ocupan la dermis papilar.

- **Melanoma metastásico**

El melanoma metastásico se origina a partir de los melanocitos en la fase de crecimiento vertical de cualquiera de las variantes del melanoma⁵. Las metástasis iniciales suelen afectar los ganglios linfáticos regionales, no obstante, también es posible la diseminación hematógena hacia otros órganos. Cuando se produce esta última, las metástasis muestran una diseminación amplia inusual en comparación con otras neoplasias; casi cualquier órgano puede afectarse⁵. Los melanomas metastásicos pueden permanecer silentes y no ser detectables mediante exploración clínica durante periodos prolongados tras la escisión en apariencia exitosa de un melanoma primario, para manifestarse años después⁵.

- **Clasificación por niveles de invasión (clasificación de Clark)**

El sistema de niveles de Clark describe el grado de penetración del tumor a través de las capas anatómicas de piel (tabla 1)⁵. Los niveles de Clark no son tan precisos como el grosor tumoral para la predicción del riesgo de metástasis, y ya no se incluye en el sistema American Joint Committee on Cancer (AJCC). Sin embargo, los niveles tienen valor descriptivo y relevancia pronóstica en algunos subgrupos de casos⁵. Figura 12

Clasificación de Clark	
Nivel 1	Las células tumorales se encuentran en su totalidad en posición superficial respecto a la membrana basal (<i>In situ</i>).
Nivel 2	Las células invasivas solo se identifican en la dermis papilar, sin llenarla o expandirla (crecimiento radial).
Nivel 3	El tumor suele haber entrado en la fase de crecimiento vertical y ejerce presión sobre la dermis reticular.
Nivel 4	Las células tumorales invaden los espacios entre los haces de colágeno de la dermis reticular.
Nivel 5	El tumor provocado por el melanoma se extiende incluso hasta la grasa subcutánea

Tabla 1 Niveles de invasión (Clasificación de Clark).

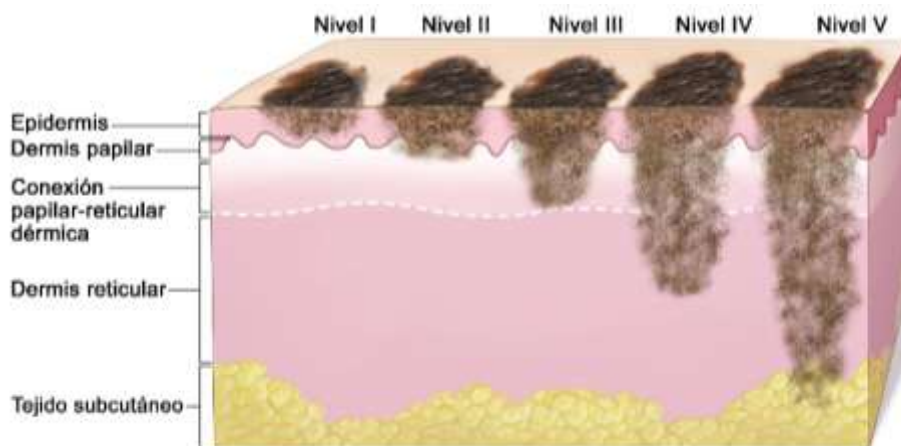


Figura 12 Esquema de los niveles de Clark²⁷.

- **Grosor tumoral (Clasificación de Breslow)**

El grosor del tumor, descrito en su origen por Breslow, es la variable pronóstica más sólida en los melanomas que en apariencia se encuentran confinados a su sitio primario⁵.

El grosor de Breslow de un melanoma se cuantifica a partir del aspecto más superficial del estrato granuloso hasta el punto de penetración más profunda del tumor en la dermis⁵.

En el sistema de estadificación actual del AJCC se establecieron intervalos de corte de 1mm (tabla 2)⁵.

Grosor tumoral	
Grosor(mm)	Supervivencia (%)
Menor a 1	83 a 88
1.01 a 2	64 a 79
2.01 a 4	51 a 64
Mayor a 4	32 a 54

Tabla 2 Grosor tumoral como factor de predicción de evolución a 10 años tras el tratamiento definitivo de melanoma primario.

2.5 Tratamiento

El tratamiento suele consistir en la extirpación quirúrgica, cuya amplitud se determina a partir del grosor de la lesión, la invasión de los tejidos más profundos de la piel y la diseminación de los ganglios linfáticos regionales⁶.

Cuando se le diagnostica en una fase previa a la formación de metástasis, el melanoma se trata en la actualidad con una técnica ambulatoria, que ayuda a reducir el costo y los inconvenientes de los cuidados⁶.

Este tipo de cirugía requiere el cumplimiento de 2 aspectos: que la resección del tumor primario incluya un margen periférico de piel normal medido a partir del borde visible de cualquier pigmentación residual, tejido lesional o cicatriz de la biopsia, y que el margen profundo de la escisión se extienda hasta la fascia muscular¹⁰.

En cuanto a los márgenes de escisión adecuados, se han investigado ampliamente en estudios clínicos aleatorizados, encontrándose la necesidad de ampliar los márgenes a medida que aumenta el Breslow del melanoma. Se considera poco probable que márgenes mayores de 2 cm impacten significativamente en la recurrencia local (12%) y la pobre supervivencia a 5 años (55%) que tienen los pacientes con melanomas con Breslow mayor de 4 mm (tabla 3)¹⁰.

Índice de Breslow del melanoma	Margen de escisión
In situ	5mm
Menos a 1mm	1cm
1 a 2mm	1cm (cabeza, cuello, extremidad distal) 2cm (tronco, extremidad proximal)
Mas de 2mm	1cm (cabeza, cuello, extremidad distal) 2cm (tronco, extremidad proximal)

Tabla 3 Márgenes de escisión según el índice de Breslow.

La persistencia de márgenes quirúrgicos positivos para melanoma, en el examen histológico de la extirpación, demanda la realización de una segunda escisión¹⁰.

Los melanomas con localización en palmas de manos, plantas de pies, cabeza, cuello y aquellos que histológicamente están asociados a ulceración, invasión

angiolímfática, satelitosis o Breslow alto tienen mayor riesgo de recurrencia local después de la escisión radical amplia¹⁰.

Las técnicas disponibles en la actualidad permiten el seguimiento del flujo linfático hasta un linfonodo regional que recibe el drenaje a partir del sitio en que se ubica el tumor en la piel. Este linfonodo, denominado *linfonodo centinela*, se extirpa para someterlo a estudio histopatológico⁶.

Si las células tumorales se diseminan a partir del tumor primario hasta los linfonodos regionales, el linfonodo centinela sería el primero en el que se podrían reconocer dichas células. Así, puede recurrirse a la biopsia del linfonodo centinela para identificar la presencia de células tumorales y determinar si se requiere una linfadenectomía radical⁶. Figura 13 y 14

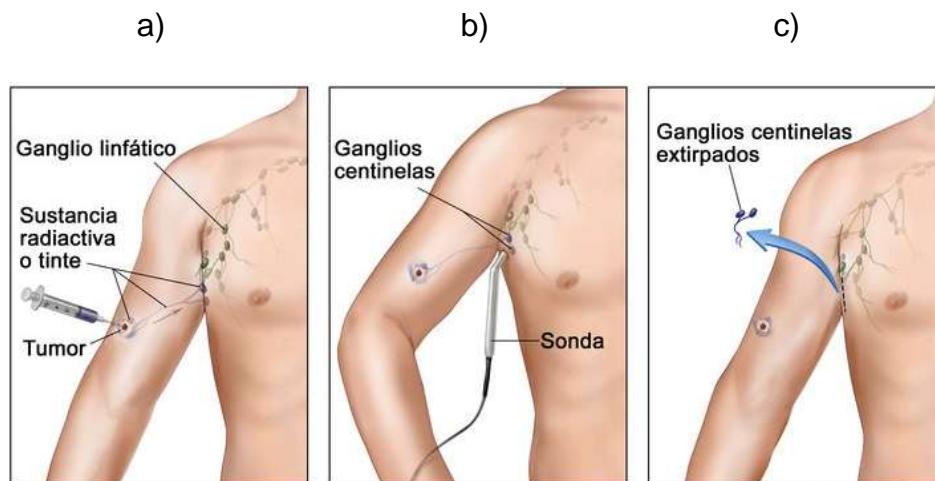


Figura 13 Biopsia del ganglio centinela. a) Una sustancia radiactiva o un tinte azul se inyecta cerca del tumor. b) El material inyectado se localiza visualmente o con un dispositivo que detecta radiactividad. c) Los ganglios centinelas (los primeros ganglios que absorben el material) se extraen y estudian para verificar la presencia de células cancerosas. La biopsia del ganglio linfático centinela se puede hacer antes o después de extirpar el tumor²⁰.



Figura 14 Biopsia del linfonodo centinela²⁵.

Los investigadores han estudiado si pacientes con melanoma cuyo linfonodo centinela es negativo de cáncer y que no tienen signos clínicos de implicación de otros linfonodos, pueden también evitar cirugía más extensa de los linfonodos al momento de la extirpación del tumor primario. Se ha descubierto que el riesgo de recurrencia de los linfonodos regionales en pacientes con una biopsia de linfonodo centinela negativa fue 5% o menos²⁰.

3. MELANOMA ORAL

3.1 Características clínicas

Contrario al melanoma cutáneo, la etiología y patogenia del melanoma oral es pobremente entendido¹².

La localización predominante del melanoma oral es en el paladar duro y en los alveolos maxilares. Este tipo de melanoma puede ocurrir con o sin fase de crecimiento radial. Varios casos han demostrado que un tercio de los casos de melanoma fueron precedidos por una melanosis preexistente, la cual se ha postulado para representar la fase de crecimiento radial, antes de la invasión de los tejidos (crecimiento vertical)¹².

La coloración clínica del melanoma oral tiene un amplio rango, que puede aparecer como negro, café, blanco, gris, morado o rojizo. La lesión es asimétrica, de contorno irregular y en, ciertas ocasiones, múltiple¹².

La arquitectura superficial varía entre macular, ulcerada y nodular. El típico melanoma de la mucosa oral presenta tres componentes distintos: un componente nodular afectando el centro de la lesión, una placa plana o elevada en muy poca medida de color café-negro y un componente macular de color café claro¹².

Aproximadamente un tercio de los melanomas de la mucosa oral son amelanóticos, lo que hace muy difícil su diagnóstico pues puede confundirse con un tumor benigno o con un carcinoma de células escamosas¹². Figura 15

a)



b)



Figura 15 a) Melanoma en la zona alveolar del maxilar visión palatina. b) Melanoma en la zona alveolar del maxilar. Visión vestibular⁷.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones pigmentarias bucales se pueden originar por acumulación anómala de pigmentos habitualmente presentes en la mucosa oral (melanina) o ajenos a ella (pigmentos exógenos y endógenos)¹³.

El tratamiento de las lesiones pigmentadas orales se basa en una detallada historia clínica médica y dental, así como la exploración física acompañada en algunos casos de métodos complementarios para confirmar la presunción diagnóstica¹³.

En la historia clínica del paciente se deben detallar enfermedades sistémicas, cirugías, alergias y medicación habitual. También es necesario revisar los antecedentes laborales, así como los hábitos: adicción a drogas, tabaquismo, y la ingesta diaria de alcohol y café¹³.

En cuanto a la lesión oral en sí misma, se evalúa: cuándo comenzó la lesión para determinar si se trata de un trastorno congénito o adquirido, los antecedentes de lesiones similares en otros familiares, la relación con otras lesiones dermatológicas, la ingesta de fármacos y la sintomatología general¹³.

Se consigna: localización, color, número, tamaño y morfología (forma, borde, superficie), distribución (localizada o generalizada o difusa) y consistencia. En ocasiones es necesario confirmar la presunción diagnóstica con una prueba complementaria. La biopsia es de gran valor para estudiar lesiones pigmentadas cuando se quiere descartar o confirmar una neoplasia¹³.

El diagnóstico es clínico, pero la biopsia se justifica si algunas características son atípicas y se desea descartar una neoplasia. En la histología se observa un aumento de la pigmentación en la capa basal, con ocasional incontinencia de pigmento y melanófagos¹³.

La siguiente es la clasificación etiológica de las lesiones pigmentarias orales:

Lesiones melanocíticas idiopáticas o inflamatorias

- *Pigmentación fisiológica.*

También conocida como pigmentación o discromía racial, melanoplaquia o discromía fenotípica es la coloración parda de la mucosa oral que no altera las estructuras normales, cuya fisiopatogenia es la hipermelaninosis debido a una variante genotípica. Se observa en personas de cualquier edad y sexo, aunque es más frecuente en pacientes con fototipos altos¹³.

Se manifiesta como máculas orales que varían entre el marrón claro a azuladas, dispuestas en banda o de forma difusa, simétricas y bien demarcadas. Se localizan con mayor frecuencia en encía adherida vestibular superior e inferior y en mucosa yugal, y en orden decreciente en paladar duro, labios y lengua. La pigmentación fisiológica puede aumentar con la edad, y es posible que el color cambie con el hábito del tabaco, los cambios hormonales y las medicaciones sistémicas (figura 16)¹³.



Figura 16 Pigmentación fisiológica.

- *Melanosis del fumador*

Se trata de la pigmentación parda de la mucosa oral asociada al hábito del tabaco, cuya intensidad guarda relación con tiempo y dosis de tabaco consumido. La patogenia se debe a una hipermelaninosis reactiva, a modo de protección biológica de la mucosa a ciertos componentes del humo del tabaco¹³.

Se expresa como máculas pigmentadas múltiples de menos de 1 cm de diámetro que pueden coalescer, con un rango variable de color. Principalmente se encuentra en mucosa yugal, en encía adherida labial anterior y en papilas interdentes inferiores. Se acompaña de pigmentación dentaria y halitosis (figura 17)¹³.

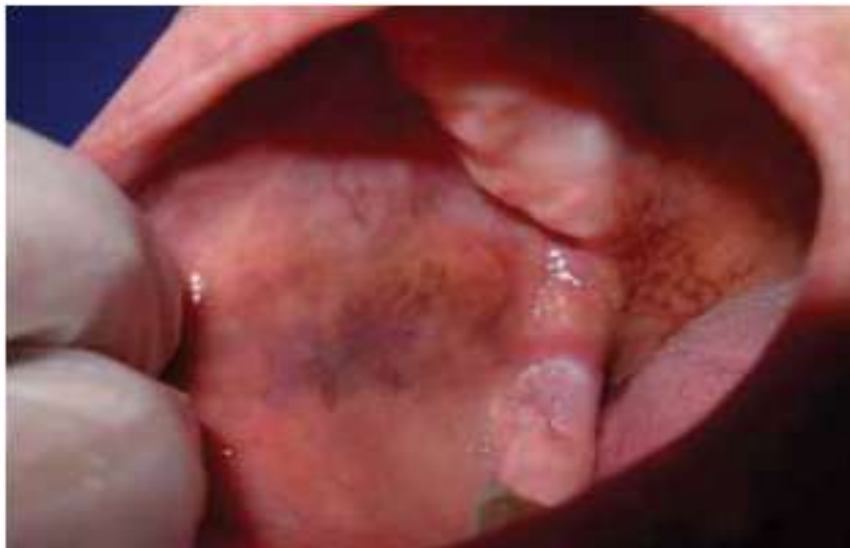


Figura 17 Melanosis de fumador.

- *Mácula melanótica oral*

Se trata de una lesión pigmentada focal, cuya patogenia es una hipermelaninosis de causa desconocida o post inflamatoria. Afecta a todos los

fototipos y edades, pero es más frecuente en mujeres entre los 20 y 30 años¹³.

Clínicamente se aprecian como máculas pequeñas (de 6 mm a 1 cm) de color que varía entre marrón, azul o negro, únicas o múltiples, de distribución asimétrica, asintomáticas y benignas. Se localizan en la mucosa del labio inferior, cerca de la línea media, o en la mucosa intraoral: encía, paladar y mucosa yugal. Comúnmente surgen de forma lenta a lo largo del tiempo y persisten de forma indefinida, pero algunas se desarrollan con relativa rapidez (figura 18)¹³.



Figura 18 Mácula melanocítica oral.

Neoplasias

- *Nevos melanocíticos*

Los nevos melanocíticos orales son lesiones poco comunes. Pueden ser adquiridos o congénitos (se cree que la mayoría de ellos son adquiridos). Se presentan en paladar duro, encías, mucosa oral y labios como pequeñas

máculas o pápulas, cuya pigmentación va del gris al negro o azul. Esta pigmentación corresponde a una proliferación de nidos de nevomelanocitos (tecas) en el epitelio, el corion o en ambos. Pueden estar ligeramente elevados cuando son intramucosos o compuestos¹³.

Los nevos melanocíticos constituyen neoplasias benignas de melanocitos mucocutáneos que portan mutaciones de la proteína serina/ treonina cinasa o del oncogén homólogo viral del neuroblastoma. Predominan en fototipos bajos, ligeramente más frecuente en mujeres (figura 19)¹³.



Figura 19 Nevo melanocítico.

Pigmentaciones producidas por depósitos exógenos

- *Tatuaje por amalgama*

Se trata de una lesión secundaria a la implantación traumática de partículas de amalgama o a la transferencia pasiva por fricción crónica de la mucosa

bucal contra una amalgama restauradora. Es una etiología común de pigmentación oral y puede ser confundida con una lesión melánica¹³.

Se presenta como una mácula asintomática de 1 a 4 mm, de color gris azulado o negro (dependiendo de la profundidad de la partícula), única o múltiple que persiste de forma indefinida. Se localiza adyacente a dientes obturados con amalgama (figura 20)¹³.



Figura 20 Tatuaje por amalgama.

- *Pigmentación por medicamentos o tóxica*

El eritema pigmentario fijo es una farmacodermia particular que ocasiona lesiones pigmentadas de la piel y mucosas. Ciertos fármacos (como los antipalúdicos de síntesis, la minociclina, la zidovudina, las fenotiazinas, algunos antimicóticos, los tetracosidos, el bismuto la amiodarona; sales metálicas, por ejemplo de oro, de plata; metales como el plomo, y el mercurio) pueden inducir pigmentación mucosa que semeja un depósito de pigmento melánico, debido a la acumulación anormal de metabolitos de la droga o por la estimulación a la melanogénesis (figura 21)¹³

a)



b)



Figura 21 a) Pigmentación por bismuto. b) Pigmentación por minociclina.

Pigmentaciones endógenas

- *Oncronosis*

Éste es un trastorno metabólico autosómico recesivo, en el que se produce la acumulación de productos polimerizados del ácido homogentísico en el tejido conectivo por déficit de una enzima (*homogentísato 1.2 dioxigenasa*) que regula el metabolismo de la tirosina¹³. La mucosa bucal aparece pigmentada, especialmente a nivel de la encía y de la mucosa yugal. Los dientes pueden adquirir un color azulado. La piel, incluyendo grandes pliegues, genitales y uñas, pueden presentar una pigmentación oscura azulada, así como el sudor y la orina (alcaptonuria)¹³.

Otras causas de pigmentación oral

Diversos síndromes y enfermedades sistémicas se relacionan con ciertas pigmentaciones en la cavidad oral. Se pueden hallar pseudomanchas que será importante diferenciar de las lesiones pigmentarias propiamente dichas (tabla 4)¹³.

Lesiones melanocíticas idiopáticas o inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> • Pigmentación racial o fisiológica • Melanosis por tabaquismo • Efélides • Mácula melanótica
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> • Nevos • Melanoma • Tumor neuroectodémico de la infancia o progonoma
Pigmentaciones producidas por depósitos exógenos (no melánicas)	<ul style="list-style-type: none"> • Tatuaje por amalgama • Pigmentación por metales pesados: Mercurio, plata, bismuto, arsénico, oro y plomo • Pigmentación por fármacos
Pigmentaciones endógenas	<ul style="list-style-type: none"> • Ocronosis • Hemocromatosis
Síndromes y enfermedades relacionadas con pigmentaciones bucales	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Peutz Jeghers • Síndrome de Laugier Hunziker • Enfermedad de Addison • Acantosis nigricans • Liquen pigmentario
Seudomanchas	<ul style="list-style-type: none"> • Lengua negra vellosa • Hemangioma • Angioma senil traumático • Varices • Síndrome de Rendú Osler Weber • Granuloma piogénico • Hemoflictenosis • Blue rubber bleb nevus

Tabla 4 Clasificación etiológica de las lesiones pigmentarias orales.

3.2 Epidemiología

El primer caso de melanoma maligno primario en la cavidad bucal fue reportado por Weber en 1859. New en 1921 y Patterson en 1926, revisaron la literatura y pudieron coleccionar solo 24 casos, a los cuales cada uno de ellos agregó un nuevo caso. Fuhs y Kumer en 1929 y Lence en 1937, pudieron recolectar solo 31 y 39 casos respectivamente. Baxter en 1944, discutió profusamente los hallazgos clínicos, la histopatología y el tratamiento de 55 casos de esta neoplasia publicada en la literatura¹⁶.

El melanoma oral constituye cerca del 0.02% al 8% de todos los melanomas en Europa y en Estados Unidos y el 5% de todas las lesiones malignas orales¹¹.

Aproximadamente un 50% de los melanomas ubicados en mucosas, se encuentran en la cavidad oral, lo que representa el 0.5% de todas las lesiones malignas orales y menos del 0.1% de las biopsias orales¹⁵.

El paladar (con un 47%) y la encía (con un 27.6%) son las regiones anatómicas más frecuentes para su aparición, seguidas por la región retromolar y la mucosa yugal¹⁵.

Los melanomas suelen desarrollarse en la cuarta década de vida o después, con una edad promedio de 56 años y su incidencia es en extremo rara en niños y adultos jóvenes. Los melanomas orales se presentan con más frecuencia en hombres. Estudios realizados en 2011 por Wang y Cols., revelaron una proporción de 2.2:1 entre hombres y mujeres y una edad promedio de 54.1¹¹, Aunque de igual manera algunos autores sugieren que no hay preferencia por algún género en específico¹².

Tiene una frecuencia mayor en Japón y en el continente africano si se le compara con los países occidentales. La mayoría de los melanomas orales surgen de novo, pero aproximadamente un 30% de los casos son precedidos por una lesión pigmentada de manera previa y son diagnosticados en una etapa avanzada¹⁴.

3.3 Factores de riesgo

El melanoma maligno de la piel se ha observado con mayor frecuencia en países con clima meridional que en los de clima septentrional. Es menos frecuente en negros y asiáticos que en blancos, mientras en la cavidad bucal, aunque afecta prácticamente todas las razas, es uno de los tipos más frecuentes de melanoma en japoneses (7.5-13 %), y también algunos autores lo describen con una alta incidencia en negros (8%)¹⁶.

Los factores raciales, culturales o geográficos pueden predisponer a las personas al melanoma maligno de la piel y, ésta siendo una neoplasia de los melanocitos, sus factores etiológicos están fuertemente relacionados con la exposición solar, mientras que encontrar una causal etiológica precisa en el melanoma maligno de las mucosas, no ha dado conocimientos concluyentes¹⁶.

Sin embargo, han sido reportados algunos posibles factores etiológicos en el desarrollo de esta neoplasia en la cavidad bucal, como son:

- Trauma mecánico.
- Prótesis mal adaptadas.
- Agentes químicos (nuez de betel masticada, tabaco invertido, chimó, rapé)
- Proliferación desde lesiones melanóticas previas.

4. MODALIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA ORAL

Dado que la lámina propia de la mucosa oral carece de los límites histológicos de la dermis reticular y papilar utilizados por el sistema de clasificación de Breslow y Clark para definir la profundidad del melanoma, hasta hace muy poco se carecía de un sistema de estadiaje del melanoma de la mucosa oral¹⁷.

Muy recientemente la AJCC publicó el sistema **TNM** (La letra **T** describe el tamaño del tumor, la letra **N** describe la diseminación a los linfonodos y la letra **M** describe la metástasis) para el estadiaje de estos tumores, haciendo posible el establecimiento de criterios de pronóstico para la enfermedad que permitan en los próximos años definir un protocolo de tratamiento internacional¹⁷. La cirugía ha sido hasta el momento el principal tratamiento para el melanoma de la mucosa oral con recesión tumoral radical. La inclusión de otras modalidades de tratamiento coadyuvante como la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia suponen un intento de mejora en la tasa de supervivencia global (tabla 5)¹⁷.

Tumor primario

T3	Tumor limitado a la mucosa y al tejido subyacente inmediato
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada, el tumor involucra el tejido blando profundo, cartílago, hueso o la piel de la superficie.
T4b	Enfermedad muy avanzada, el tumor involucra al cerebro, base del cráneo, nervios craneales (IX, X, XI, XII), espacio masticatorio, arteria carótida y espacio prevertebral.
Linfonodos regionales	
NX	Linfonodos regionales no pueden ser valorados.
N0	No hay metástasis en linfonodos regionales.
N1	Metástasis en linfonodos regionales.
Metástasis distante	
cM0	No hay metástasis distante
cM1	Metástasis distante
pM1	Metástasis distante confirmada microscópicamente

Tabla 5 Clasificación TNM del melanoma de mucosa oral

4.1 Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica es actualmente el pilar en el tratamiento del melanoma de la mucosa oral, pero puede suponer un reto dependiendo de la localización anatómica dentro de la cavidad oral y de la extensión del tumor (estadiaje)¹².

Se debe realizar una resección quirúrgica con 2 cm de margen libre¹⁷.

En tumores de paladar duro y encía superior:

- Melanoma T3. Realizar maxilectomía subtotal tipo II según la clasificación de Brown¹⁷. Consiste en la resección de las cinco paredes inferiores del maxilar sin comprometer el piso orbitario.
- Melanoma T4. Realizar maxilectomía tipo III¹⁷. Son aquellas maxilectomías totales que incluyen la resección de las seis paredes del maxilar; se subdividen en Tipo IIIA (no incluye contenido orbitario) y IIIB (incluye contenido orbitario) (figura 22)¹⁷.

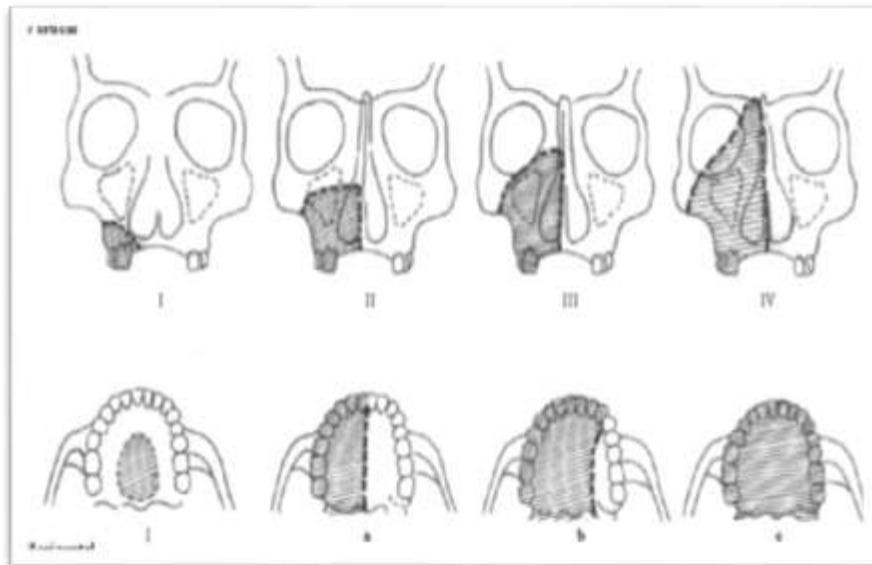


Figura 22 Clasificación de maxilectomías de Brown.

En tumores de encía mandibular:

- Melanoma T3. Mandibulectomia marginal; se elimina parte de la mandíbula, pero manteniendo la continuidad de la misma, generalmente el borde basilar¹⁷.
- Melanoma T4. Mandibulectomia segmentaria; se reseca todo un sector de mandíbula afectada, incluyendo el borde basilar y perdiendo la continuidad mandibular¹⁷.

Disección ganglionar

La disección ganglionar está indicada en todos los pacientes que tengan metástasis ganglionar clínicamente evidente y no deberá de sustituirse por radioterapia o terapia sistémica adyuvante, aunque si se podrían utilizar como coadyuvantes¹⁰.

El factor de riesgo más relevante para las metástasis ganglionares es el estadio local T, que, realmente, es una manifestación de la profundidad de la lesión¹⁸.

Para los melanomas, según la clasificación de Breslow, aquellos tumores de profundidades menores a 0,75 mm tienen un riesgo cercano al 3%-5%; los de profundidad entre 0,76 mm-4mm, un riesgo de, aproximadamente, el 20%; y aquellos mayores, un riesgo superior al 50%¹⁸.

En los tumores donde hay clasificación N0 (cuello clínicamente negativo) se deberá hacer una disección cervical funcional¹⁷. Esta consiste en reseca el tejido celuloganglionar, conservando siempre los músculos esternocleidomastoideos, omohioideo y vientre posterior del digástrico; venas yugulares anterior, externa e interna; nervio espinal y ramas superficiales del plexo cervical; glándula submaxilar y extremidad inferior de la glándula parótida.

En los tumores con clasificación N+ (cuello clínicamente positivo) se deberá hacer una disección cervical radical¹⁷. Este procedimiento incluye el retiro de los grupos ganglionares ipsilaterales, el límite superior, el reborde inferior de la mandíbula, el

límite inferior el reborde superior de la clavícula, el límite anterior del borde lateral del músculo esternohioideo y el hueso hioides, y el límite posterior del borde anterior del músculo trapecio, incluso el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal accesorio¹⁸.

En los pacientes en quienes se confirme metástasis extensa a distancia y/o metástasis ganglionares grandes, fijas a estructuras adyacentes, no está indicada la disección ganglionar. Estos pacientes tienen un pobre pronóstico y podrían beneficiarse de otros tratamientos, como radioterapia paliativa o terapia sistémica¹⁰.

4.2 Quimioterapia

El primer hito en el tratamiento del melanoma avanzado ocurrió en 1975, cuando la dacarbazina (DTIC) fue aprobada por FDA. Agente citostático alquilante que se asocia a tasas de respuesta modestas (12%), y no se ha comparado con placebo, por lo que no hubiese sido aprobada por la FDA bajo los estándares actuales¹⁹.

La DTIC, y su prodroga temozolomida, han sido los agentes quimioterapéuticos estándares en el tratamiento del melanoma, por lo que son el punto de comparación para muchas de las terapias recién desarrolladas¹⁹.

Aunque otros agentes han mostrado actividad en melanoma metastásico (ej. cisplatino, taxanos), ninguno logró reemplazar a DTIC. Asimismo, el uso de combinaciones de quimioterapia citotóxica, si bien se asocia a mayor respuesta, es más tóxica y no impacta en la sobrevida. Esto se debe a la alta tasa de quimiorresistencia del melanoma por alteración en transportadores que provocan eflujo de las drogas, desintoxicación aumentada, mutación de topoisomerasa y particularmente por mayor resistencia a la apoptosis¹⁹.

Por lo regular la quimioterapia se emplean muy poco en los melanomas mucosos, como el melanoma de la mucosa oral, debido a los resultados decepcionantes. Sin embargo, en algunos estudios se han descrito resultados interesantes en modalidad

adyuvante, en particular con la temozolomida y la DTIC, como se mencionó anteriormente²¹.

Actualmente en el manejo inicial de los pacientes con melanoma metastásico, se prefiere el uso de otros agentes como se mencionará a continuación.

4.3 Radioterapia

La radioterapia es el uso de un tipo de energía ionizante para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.

4.3.1 Radioterapia adyuvante

Aunque este tumor no es radiosensible, el empleo de radioterapia adyuvante tras la resección quirúrgica permite una mejora significativa del control local respecto a un tratamiento exclusivamente quirúrgico²¹.

Sin embargo, no se ha observado ningún impacto sobre la supervivencia global, pues la aparición de metástasis (factor principal de mortalidad) es independiente del tratamiento recibido. No obstante, en la actualidad se recomienda la radioterapia adyuvante porque, aunque la supervivencia global no se modifique, hay que señalar que la mayoría de los pacientes fallecen por metástasis a distancia y la optimización del control local permite conservar la calidad de vida²¹.

Como tratamiento adyuvante, la radioterapia se basa en un fraccionamiento clásico de 1,8-2 Gy (Gray, es la unidad derivada del sistema internacional de unidades que mide la dosis procedente de radiaciones ionizantes por un determinado material) por fracción hasta 60-70 Gy en 6-7 semanas mediante radioterapia conformacional, si es posible con modulación de intensidad (intensity-modulated radiotherapy [IMRT]) debido a la proximidad de órganos de riesgo²¹.

Se puede plantear una hadronterapia por protones como alternativa, con técnicas de IMRT para tumores situados cerca de órganos de riesgo (tronco del encéfalo, nervios ópticos, etc.), debido a la posibilidad de generar gradientes de dosis muy abruptos con los protones²¹.

La hadronterapia con iones carbono es otra opción que, además de la ventaja de un depósito de dosis abrupto, tiene una eficacia biológica unas 3 veces mayor en teoría respecto a los fotones de la IMRT y a los protones.

4.3.2 Radioterapia exclusiva

Se puede proponer un tratamiento con radioterapia como primera elección en caso de melanoma no resecable o para los pacientes inoperables. Cuando se realiza una radioterapia exclusiva, se puede proponer una técnica con iones carbono o protones. Se han comparado las dos técnicas (hadronterapia frente a carbonoterapia) y se ha concluido que no existen diferencias significativas en términos de eficacia o de toxicidad, a pesar de la ventaja biofísica teórica superior de los iones carbono²¹.

Este tipo de radioterapia podría ser una alternativa a la cirugía cuando está presente una morbilidad excesiva. Sin embargo, el acceso a la hadronterapia aún es limitado. En Francia, por ejemplo, hay dos centros de protonterapia (Orsay y Niza en 2016) y un tercero abrirá en 2018 (Caen). En dicho país, no hay ningún centro de carbonoterapia, pero existe un convenio para tratar a los pacientes en Alemania o Italia²¹. (figura 28)

Si no se dispone de estas técnicas de radioterapia, se puede plantear una radioterapia exclusiva estereotáxica fotónica o por modulación de intensidad²¹.

4.4 Inmunoterapia

El sistema inmunológico actúa de manera natural en contra del melanoma, pero la mayoría de las veces esta respuesta es insuficiente. Una modificación de la acción del sistema inmune puede resultar terapéuticamente útil, provocando una respuesta inmunomoduladora más que citotóxica, activando circuitos inmunosupresores tumorales. Esta terapia es una de las más estudiadas en la actualidad. Los fármacos de este subgrupo que han demostrado ser útiles en el tratamiento del melanoma

metastásico son: IL-2 en altas dosis, IFN- α e inhibidores del CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) y proteína de muerte celular programada 1 (PD-1)²³.

- **IL-2**

Es un factor de crecimiento de células T que se identificó en 1976; su forma recombinante posee propiedades antitumorales. Fue aprobada para el tratamiento del melanoma en enero de 1998²³.

Su uso está limitado por una toxicidad importante, la mayoría de las veces simulando un choque séptico, por lo que se recomienda que se administre con el apoyo de médicos intensivistas²³.

- **IFN- α**

Fue la primera citocina recombinante disponible para tratar el melanoma metastásico. Tiene un efecto antiproliferativo, inmunomodulador e inhibidor de la angiogénesis. Ha sido aprobada desde 1996 y hasta 2011 en su forma pegilada²³.

Como monoterapia produce un 15% de respuestas con una tasa menor al 5% de respuestas completas; se ha visto que confiere una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, pero no en la mortalidad. Además, su uso está limitado a pacientes con tumores pequeños y la duración de la respuesta es, en promedio, de cuatro meses²³.

- **Ipilimumab**

Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G (IgG) que va dirigido contra el CTLA-4; actúa aumentando la inmunidad celular para permitir que el paciente establezca una respuesta inmunológica antitumoral adecuada, ya que el CTLA-4 está encargado de suprimir la activación y proliferación de las células T en respuesta a células malignas²³.

Inicialmente se reportaron los resultados de un estudio en 72 pacientes con melanoma avanzado que fueron tratados con ipilimumab en monoterapia o en combinación con DTIC; hubo una supervivencia global de 11.5 y 13 meses, respectivamente, pero lo más importante fue que el 10% de los pacientes demostraron supervivencias mayores a cuatro años²³.

Existe otro bloqueador del CTLA-4, **tremelimumab**, un anticuerpo IgG monoclonal humanizado, que se ha evaluado en varios tipos de neoplasias, pero en estudios en fase III de pacientes con melanoma metastásico no ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia²³.

- **Anti PD-1/PD-L**

En este mismo grupo se encuentran los fármacos antirreceptores de PD-1. El ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se expresa en el melanoma para evadir al sistema inmunológico y actúa uniéndose a PD-1, que se encuentra en los linfocitos, induciendo su apoptosis. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran **nivolumab** y **lambrolizumab**, ambos anticuerpos IgG4 monoclonales anti-PD-1²³.

Lambrolizumab ha demostrado tasas de respuesta del 38%, con una duración media de 11 meses, en pacientes con melanomas avanzados, como primera línea de tratamiento o después del uso de ipilimumab (figura 23)²³.

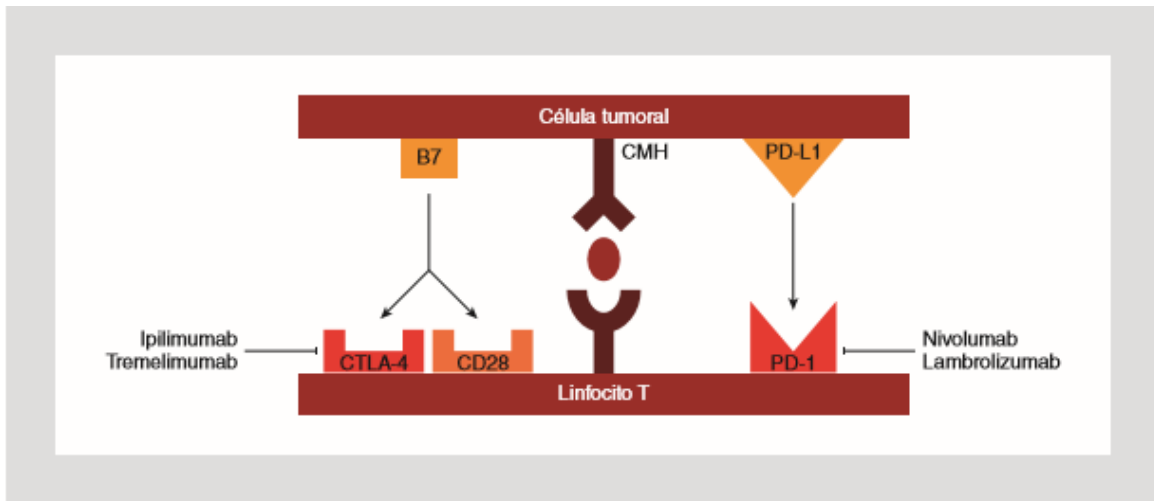


Figura 23 Mecanismos de acción: anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4.

4.5 Terapia dirigida

Las neoplasias se originan por la acumulación de alteraciones en la función de genes críticos, que alteran la regulación de la proliferación, diferenciación y muerte celular entregando ventaja de crecimiento en comparación con otras poblaciones celulares. La vía de señalización MAPK RAS/ RAF/MEK/ERK es esencial en procesos celulares fundamentales, como proliferación, diferenciación, migración y apoptosis de los melanocitos. Esta vía se encuentra activada por variados mecanismos en melanoma, siendo lo más frecuente la mutación BRAF¹⁹.

El bloqueo de esta vía de señalización mediante la unión selectiva a alguna de las proteínas quinasa de la cascada MAPK/ERK lleva a la inhibición de su fosforilación y de su translocación al núcleo de fosfo-Erk, reduciéndose las transcripciones de genes importantes en aumento de sobrevivencia celular, angiogénesis y reducción de la apoptosis, por lo que se ha convertido en un objetivo terapéutico primordial en melanoma metastásico (figura 24)¹⁹.

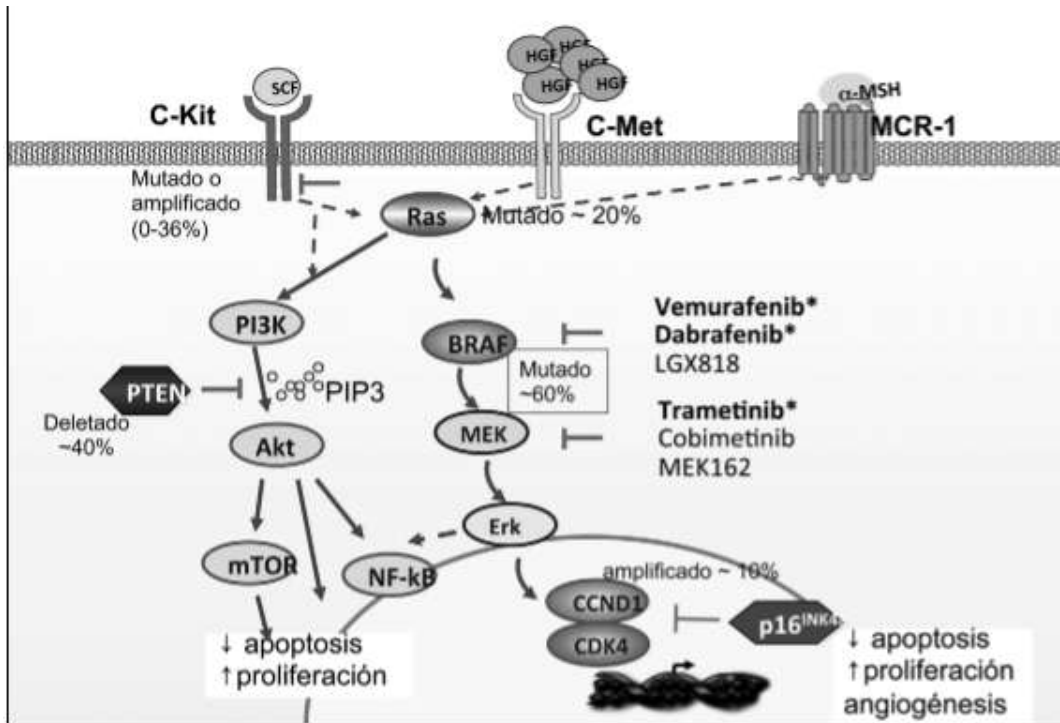


Figura 24 Varios oncogenes y vías moleculares son objetivo de las nuevas terapias en melanoma.

La vía con mayor frecuencia alterada es MAPK RAS/RAF/MEK/ERK que controla procesos celulares como crecimiento, diferenciación y apoptosis; 50-60% de los melanomas cutáneos tienen mutaciones activantes de BRAF y 15-20 % mutaciones en RAS, este último también activa la vía PI3K/PTEN/AKT que controla la proliferación celular. Esta segunda vía en 40-60% de los melanomas interrumpe la expresión anormal de PTEN, cuya expresión aberrante también resulta en aumento de los niveles de AKT activado. La tercera vía de oncogenes clásica en melanoma es c-KIT que activa las vías MAPK y PI3K/AKT descritas anteriormente. En la figura se muestran también drogas que bloquean un determinado componente de las vías, por ejemplo, BRAF o MAPK.

4.5.1 Inhibidores del gen BRAF

Mutaciones activantes de BRAF están presentes en aproximadamente un 50-60% de los melanomas avanzados, especialmente ubicados en áreas no fotoexpuestas crónicamente. Más del 70% de las mutaciones en BRAF son V600E (reemplaza valina por ácido glutámico en el aminoácido 600) y entre 10-30% son V600K (valina por lisina)¹⁹.

Estas mutaciones determinan una activación permanente de la señalización de la vía MAPK, siendo tumorigénicas in vitro e in vivo y un blanco terapéutico en melanoma¹⁹.

Inicialmente se utilizaron *BRAF*i no selectivos, como *sorafenib*, demostrándose bajas tasas de respuesta. Afortunadamente, la capacidad para detectar mutaciones de BRAF en material histopatológico y la disponibilidad de inhibidores específicos de BRAF mutado han cambiado el manejo de pacientes con melanoma¹⁹.

Vemurafenib (*Zelboraf*®) y *dabrafenib* (*Tafinlar*®) son inhibidores orales específicos con alta actividad contra BRAF V600E y V600K, y actividad variable ante otras mutaciones de BRAF¹⁹. Actúan uniéndose al sitio de unión del ATP de B-Raf mutado, inhibiendo la forma activa de la quinasa. Estos medicamentos mostraron excelentes resultados en estudios fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico¹⁹.

- **Vemurafenib.** Es un inhibidor específico de la señalización intracelular producida por el BRAF mutado. Dos estudios aleatorizados demostraron la efectividad de esta terapia, lo que condujo a su aprobación por la FDA en el 2011²².

Chapman et al., aleatorizaron 675 pacientes con melanoma metastásico o irresecable que expresaban la mutación BRAF V600 (la mutación más frecuente) a recibir vemurafenib o dacarbazina. Al realizar el análisis interino planeado, se concluyó que tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión habían alcanzado los criterios pre establecidos para significancia estadística a favor de vemurafenib, y recomendó que los pacientes en la rama de dacarbazina se les autorizara recibir vemurafenib²².

Por su parte, Sosman et al., realizaron un estudio multicéntrico, fase II, en el que enroló a 132 pacientes con melanoma metastásico con mutación

de BRAF V600. Un comité independiente de revisión reportó una tasa de respuesta de 53%, con 8 pacientes logrando una respuesta completa (6%). La mediana de duración de la respuesta fue de 6.7 meses²².

- **Dabrafenib.** Es un inhibidor selectivo de BRAF, aprobado por la FDA en el 2013²².

Hauschild et al., aleatorizaron 250 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable con mutación de BRAFV600E a recibir *dabrafenib* o *dacarbazina*. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5,1 meses para *dabrafenib* comparado con 2,7 meses para *dacarbazina*²².

Se estima que la tasa de respuesta completa a ambos agentes es del 50-60%, con una sobrevida libre de progresión (SLP) de 7 meses, llevando la sobrevida global (SG) a meses. Estos resultados favorables también se han visto en pacientes con peor pronóstico (etapa M1 o altos niveles de LDH), incluso en aquellos con metástasis cerebrales.

Lamentablemente, todos desarrollarán resistencia al tratamiento debido a mecanismos que incluyen alteraciones en proteínas que conforman las vías de las MAPK como mutaciones de NRAS, amplificación de BRAF, expresión de variantes truncas de la proteína, aumento de niveles de CRAS, activación de receptores tirosina quinasa y activación o mutación de MEK, justificándose el uso de inhibidores de MEK (se verá más adelante)¹⁹.

Los BRAFi se asocian a algunos efectos adversos, lo que se explica en parte por activación paradójica de la vía MAPK en células normales (ej. queratinocito), resultando en queratoderma plantar, queratosis pilaris, queratosis verrucosas y carcinoma escamoso tipo queratoacantoma¹⁹.

Estas lesiones aparecen pocas semanas después de iniciado el tratamiento y no determinan su interrupción. También se observan modificaciones en lesiones pigmentadas; cambios en color, tamaño, erupción de múltiples nevos y aparición de nuevos melanomas primarios¹⁹.

Otro efecto adverso relevante es fotosensibilidad a UVA, que sólo ocurre con *Vemurafenib*¹⁹.

Los efectos adversos de *Drabafenib* más frecuentes fueron hiperqueratosis, queratosis verrucosas, queratodermia plantar, fiebre, fatiga, cefalea y artralgia²².

4.5.2 Inhibidores del MEK

MEK es un componente de la vía MAPK que se encuentra más abajo de la vía de BRAF, disponiéndose actualmente de 2 inhibidores selectivos de MEK1/2: *trametinib* y *cobimetinib*¹⁹.

Los inhibidores de MEK (Quinasas activadas por mitógenos) son moléculas pequeñas que inhiben selectivamente a MEK1 y MEK2. BRAF activa MEK1 y MEK2, las que a su vez activan, más abajo, al resto de la vía de la MAP kinasas²².

- **Trametinib** (Mekinist®) fue aprobado por FDA el 2013 como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico con mutaciones BRAF V600E y V600K. Según el estudio en fase III la SLP es de 4,8 meses para *trametinib* comparado con 1,5 meses con quimioterapia, mejorando la SG en 14% a 6 meses¹⁹.

La principal evidencia que avala el uso de *trametinib* fue publicada por Flaherty et al.¹³, en el estudio METRIC, quien aleatorizó 322 pacientes (se permitió ingresar pacientes tratados previamente pero no con inhibidores de BRAF o MEK) a recibir *trametinib* o quimioterapia

intravenosa (*dacarbazina* o *paclitaxel*). La supervivencia libre de progresión fue de 4,8 meses en los pacientes tratados con *trametinib*, comparado con 1,5 meses en el grupo tratado con quimioterapia²².

Otro fármaco que actúa en esta vía es **selumetinib**, un inhibidor de MEK1 y 2; aún se encuentra en estudio, pero ha demostrado un 11% de respuesta tumoral objetiva en pacientes que ya han sido tratados con algún inhibidor del BRAF. Este fármaco disminuye los niveles de cinasa extracelular regulada por señalización (ERK) independientemente del estado de las mutaciones de BRAF y neuroblastoma RAS (NRAS)²³.

4.5.3 Terapia combinada

Un problema muy importante con los inhibidores de BRAF y MEK es que la duración de su respuesta es corta, debido a que el tumor desarrolla mecanismos de resistencia. Una forma de evitar que esto suceda sería bloqueando a diferentes niveles la vía de la MAPK con una combinación de fármacos. Inhibiendo BRAF y MEK a la vez²³.

- ***Dabrafenib* combinado con *Trametinib***

El uso de terapia combinada disminuye los efectos adversos cutáneos en comparación con la monoterapia, debido a la reducción de la activación paradójica de la vía MAPK. Esta activación ocurre en células que no presentan la mutación de BRAF, por ejemplo, queratinocitos normotípicos, queratinocitos con displasia, nevos melanocíticos, etc. Se produce por la unión de BRAFi a la proteína BRAF nativa, permitiendo la dimerización con otra proteína (CRAF) y siendo este complejo el que activa paradójicamente la vía MAPK¹⁹. La adición de un MEKi (ej: *trametinib*) a un BRAFi (ej: *dabrafenib*), bloquea la activación paradójica, reduciendo el desarrollo de lesiones cutáneas hiperproliferativas, tales como carcinoma de células escamosas (1% en terapia combinada versus

18% en monoterapia con *dabrafenib*), queratosis verrucosas (2% versus 23%), queratodermia (4% versus 25%) y teóricamente también disminuye la posibilidad de segundas neoplasias secundarias a la activación paradójica de MAPK¹⁹.

Un trabajo Fase II aleatorizó 162 pacientes con melanoma irresecable o metastásico a recibir *dabrafenib* solo o en combinación con *trametinib*. La tasa de respuesta en el grupo que utilizó la combinación fue de 76%, con una duración promedio de 10,5 meses, comparado con una tasa de respuesta de 54% y duración promedio de 5,6 meses en el grupo que utilizó *dabrafenib* solo²².

4.5.4 Inhibidores del gen C-KIT

- **Imatinib**

Existen melanomas en donde no se presenta la mutación en el gen BRAF. En estos casos son útiles los inhibidores del c-KIT, un receptor de tirosina cinasa que ocupa el primer paso de la vía MAPK y actúa aumentando su actividad²³. La mutación o amplificación del c-KIT ocurre aproximadamente en el 30% de los melanomas de mucosas, el 36% de los acrales y el 28% de los melanomas con daño crónico por exposición solar. En este subgrupo tres fármacos, que aún se encuentran en estudio, han mostrado resultados favorables: imatinib, nilotinib y levatinib ; este último inhibe además otros blancos terapéuticos, como los receptores 1-4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1-4), VEGFR 1-3, el protooncogén RET, PDGFR- β y los receptores de la angiogénesis²³.

Imatinib es el inhibidor de c-KIT más investigado; un estudio en fase II reportó una tasa de respuesta del 23.3% en melanomas irresecables cuando presentan la mutación del c-KIT²³. Figura 25

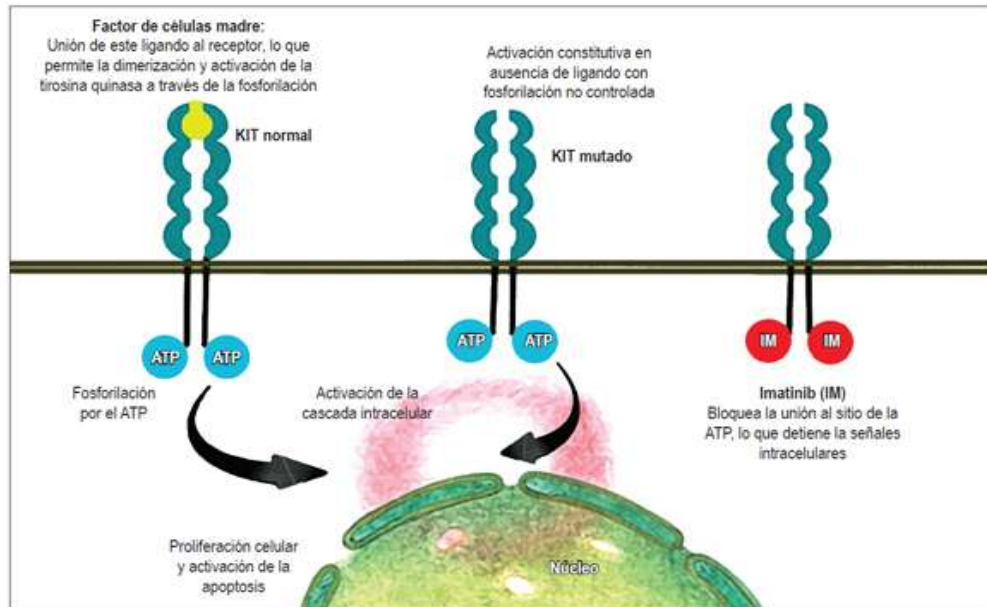


Figura 25 Gen c-KIT normal y mutado²⁶.

Otro estudio en fase II, en melanomas avanzados acrales, de mucosas o de zonas de piel con daño solar crónico, demostró una tasa de respuesta global del 29% y una tasa global de control de la enfermedad del 50%²³.

Hay que tener en cuenta que no todas las mutaciones en c-KIT son oncogénicas. Los tumores con mutaciones que afectan a los exones 11 y 13 son particularmente sensibles a la inhibición de c-KIT²⁴.

Se ha observado el desarrollo de resistencias tempranas en pacientes que inicialmente responden a inhibidores de c-KIT. Aunque el mecanismo de resistencia no está claro, parece que podrían aparecer nuevas mutaciones distintas. En este sentido existe un caso publicado de un paciente que desarrolló una mutación en el gen NRAS que previamente no presentaba²⁴.

Son necesarios más estudios para conocer estos mecanismos de escape y sus potenciales dianas para nuevos tratamientos o combinaciones. Actualmente se está realizando un ensayo clínico con nilotinib en pacientes que han desarrollado resistencia o intolerancia²⁴.

CONCLUSIONES

El melanoma oral es una lesión muy infrecuente pero que es de alta agresividad y que, a diferencia del melanoma cutáneo, los factores de riesgo y la patogenia no son bien comprendidos, lo que ocasiona que diagnósticos tardíos y por lo tanto el pronóstico es poco favorable en la mayoría de los casos.

El diagnóstico temprano es clave para mejorar el pronóstico de vida de los pacientes, de manera que toda lesión macular o nodular que aparezca sobre todo en paladar duro y encía, especialmente en paciente mayores a 50 años, deberá bipsiarse de manera rutinaria.

El tratamiento de referencia de las formas localizadas es la cirugía, seguida de manera clásica por una radioterapia coadyuvante. Pero la resección quirúrgica está contraindicada en lesiones con metástasis amplia o a distancia, y la radioterapia no ha demostrado un aumento en la sobrevida global, por lo que se utiliza de manera más frecuente como tratamiento paliativo.

La terapia dirigida en el tratamiento del melanoma oral ha cambiado de manera significativa la forma en la que se tratan las lesiones metastásicas, principalmente las que no son irresecables o que son recurrentes. Esta nueva modalidad ha logrado mejorar las tasas de respuesta y de sobrevida global y que tienen perfiles de toxicidad y efectos adversos aceptables. A pesar de que el paciente eventualmente desarrollará algún tipo de resistencia, el uso combinado de medicamentos inhibidores de BRAF como de MEK se usaran en la mayoría de ocasiones como tratamiento de primera elección, lo que supondrá también una reducción en la toxicidad y efectos adversos.

La inmunoterapia es una de las modalidades de tratamiento más estudiadas en la actualidad, que igualmente a demostrado un aumento en la sobrevida global, pero con una toxicidad mayor y aun costo más elevado. Al ser un tipo de tratamiento muy reciente, se requiere de mayores estudios para conocer su verdadero alcance.

Estos avances suponen algo muy bueno para la esperanza de vida de la población afectada con esta enfermedad, el desarrollo de estos medicamentos supone un paso adelante con respecto a las opciones convencionales de las que se disponía.

Habrà que seguirse con esta línea de investigación para por fin poder contar una nueva modalidad de tratamiento para el melanoma metastásico (tanto oral como cutáneo) concreta y efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gartner L, *Texto de histología, atlas a color*, Elsevier, Barcelona. Versión en español del original en inglés, 2017
2. Ross M, Wojciech P, *Histología, texto y atlas color con biología celular y molecular*, Editorial medica panamericana, Madrid. Versión en español del original en inglés, 2012
3. Fortoul T, *Histología y biología celular*, Mc Graw Hill, Mexico 2017
4. Mountaudie H, Bertolotto C, Balloti R, Passeron T, *Fisiología del sistema pigmentario. Melanogenesis*, EMC-Dermatología, 2014 48:1-11
5. Rubin R., Strayer D., *Patología: fundamentos clinicopatológicos en medicina*, Wolters kluwer, Barcelona. Version en español del original en inglés, 2012
6. Grossman S., Porth M., *Porth fisiopatología, alteraciones de la salud. Conceptos básicos*, Wolkers Kluwer. Barcelona. Version en español del original en inglés, 2014
7. Zapata S, Nuñez L, Zamorano G, Villanueva J, *Melanoma oral: importancia de un diagnóstico temprano. Un caso clínico*, Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral. 2017, 10: 90-92
8. Orendain N, Ramos M, Ruiz A, Sánchez L, Crocker A, Sánchez T, Izquierdo J, *Melanoma en la práctica privada en México: un diagnóstico oportuno*, Dermatología Revista Mexicana, 2015, 59: 89-97.
9. Castañeda G, Eljure J, *El cáncer de piel, un problema actual*, Revista de la facultad de medicina de la UNAM, 59: 6-14.
10. Zuluaga M, Arellano I, *Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico*, Cirugía y Cirujanos, 2016, 84(1): 77-84

11. Sapp P, Eversole L, Wysocki G. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*, Madrid. Version en español del original en ingles 1998.
12. Warszawik O, Stowinska M, Olszewska M, Rudnica L, *Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management*, Journal of dermatological case reports, 2014, 3: 60-66
13. Fernandez G, Guzman A, Vera I, *Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I.*, Dermatología cosmética medica y quirúrgica, 2015, 13 (2): 139-148
14. Nikitakis G, Gkouveris I, Papadopoulou E, Daskalopoulos A, Sklavounou A. *A preliminary immunohistochemical study of signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins in primary oral malignant melanoma.* Oral surgery Oral medicine Oral pathology Oral radiology, 2018, 125(2): 164-171
15. Chatzistefanou I, Kolokythas A, Vahtsevanos K, Antoniadis K. *Primary mucosal melanoma of the oral cavity: current therapy and future directions*, Oral surgery Oral medicine Oral pathology Oral radiology, 2016, 122: 17-27
16. Lopez A, Sardi J, *MELANOMA MALIGNO DE LA CAVIDAD BUCAL: Reporte de un caso*, Acta odontológica venezolana, 2003, 41(2): 63-65
17. Pingarron L, González J, Yue Ma C, Wei Yu Z, Ping Zhang Z, *Melanoma de mucosa intraoral: ¿enfermedad local o sistémica?*, Cirugia oral y maxilofacial, 2014, 36:15-20
18. Cadena E, Sanabria A, *Dissección ganglionar de cuello: conceptos actuales*, Revista colombiana de cancerología, 2001, 15(3):145-154

19. Rodríguez R, Parra A, González S, Molgo M Droppelmann N Acevedo F, Peña J, Uribe P, *Entendiendo las terapias actuales en melanoma metastásico*. Revista médica de Chile. 2016, 144: 1448-1458.
20. Biopsia del ganglio centinela, National Institute of cancer, 2011 disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion/hoja-informativa-ganglio-centinela>
21. Moya A, Thariat J, Saroul N, Casiraghi O, Vergez S, de Garboy F, *Melanomas mucosos cervicofaciales*, EMC Otorrinolaringología, 2017, 46(4): 1-8
22. Droppelmann N, Leon A, Goñi I, Gonzalez H, Dominguez F, Camus M, Nervi B, Uribe P, Molgo M, Acevedo F. *Nuevas terapias sistémicas Para el tratamiento del melanoma*, Revista medica de Chile, 2016, 68: 81-86
23. Ayala A, Garza V, Ocampo J, *Actualidades en el tratamiento del melanoma en etapas avanzadas*, Gaceta medica de México, 2014, 150(2): 144-155
24. Ballester R, de Unamuno B, Navarro M, Botella R, *Actualización en melanoma mucoso*, Actas Dermo-sifiliográficas, 2015, 106(2): 96-103.
25. Navarro V, *Tratado de cirugía oral y maxilofacial tomo III*, Madrid, 2008
26. Olivero R, Bonilla A, Facundo H, Sánchez R, *Tumor del estroma gastrointestinal (TEGI): terapia adyuvante ¿Cuánto tiempo?*, Revista colombiana de gastroenterología, 2016, 31(4): 424-432
27. Información oncológica, estadios del melanoma, 2010, disponible en: <http://informacion-oncologia.blogspot.mx/2010/09/estadios-del-melanoma.html>
28. EcuRed melanocito, 2017, disponible en:
<https://www.ecured.cu/Melanocito>

29. HC Marbella ABCDE del melanoma, 2015, disponible en:
<https://www.hcmarbella.com/es/abcde-del-melanoma/>