



Melanoma extracutáneo de cabeza y cuello. Estudio clínico-patológico de 19 casos

Minerva Lazos,* Norma Suárez,* Ludwig López*

RESUMEN

El presente es un estudio, descriptivo y retrospectivo en el que se analizan las características clínicas y patológicas de 19 melanomas extracutáneos localizados en la región de la cabeza y el cuello. El 63% se presentó en varones y 37% en mujeres. El promedio de edad fue de 55 años, con límites entre 18 y 84 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron aumento de volumen local (73%) e hiperpigmentación (16%). La localización más frecuente fue la cavidad oral (37%), fosas nasales (26%) y órbita (21%). En el 21% se efectuó el diagnóstico clínico correcto. El tratamiento más frecuente fue el quirúrgico (32%). El 37% de los casos presentaron metástasis. Con respecto al análisis microscópico de los casos, los datos más relevantes fueron que el 32% presentaban actividad de unión, el 37% presentaron patrón de crecimiento difuso, el 26% están formados por células epitelioideas y el 89% de los casos presentaron pigmento melánico.

Palabras clave: Melanomas extracutáneos, cabeza y cuello.

ABSTRACT

This is a retrospective, descriptive and transversal study in which were analyzed the clinical and pathological characteristics of 19 malignant mucosal melanomas of the head and neck. 63% presented in males and 37% in females. The average age was 55 years-old, with limits between 18 and 84 years. The main clinical characteristics were local enlargement (73%) and hiperpigmentation (16%). They were located in the oral cavity (37%), nasal cavity (26%) and ocular orbit (21%). 21% of the cases were suspected clinically. 37% of the cases were treated by surgery. 37% of the cases presented metastasis. Microscopically the main data were that 32% presented junctional activity 37% had diffuse growth pattern, 27% were formed by epithelioid cells and 89% of the cases were pigmented.

Key words: Mucosal malignant melanoma, head and neck.

INTRODUCCIÓN

Los melanomas son neoplasias malignas que se originan de melanocitos, células derivadas de la cresta neural que pertenecen al sistema neuroendocrino difuso periférico. La mayoría de ellos se originan en la piel expuesta al sol, sin embargo, un pequeño número de ellos se presenta en superficies mucosas, tales como las del tracto respiratorio, digestivo, genitourinario, etcétera.¹

Los melanomas extracutáneos (MEC) localizados en la cabeza y cuello son muy raros. Se ha calculado que representan el 0.4% de todos los melanomas.¹ Hasta la fecha no se han determinado factores clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos o de biología molecular, que logren disminuir su alta mortalidad. A pesar de los avances obtenidos en los últimos años en el manejo de otras neoplasias de la cabeza y el cuello, la supervivencia de los pacientes con melanomas extracutáneos sigue siendo igual que en los últimos 15 años.^{1,2}

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, cuyo objetivo fue analizar las características clínicas e histopatológicas de 19 casos de

* Unidad de Patología. Hospital General de México OD y Facultad de Medicina, UNAM.

melanoma primario extracutáneo de cabeza y cuello estudiados en el Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los casos se obtuvieron al revisar el archivo de Patología Quirúrgica de la Unidad de Patología del Hospital General de México en el periodo de cinco años comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 1997. Fueron seleccionados todos los casos diagnosticados como melanomas localizados en la cabeza y el cuello. Se excluyeron los melanomas cutáneos, los intraoculares y aquéllos en los que había melanoma sistémico con tumor primario cutáneo o extracutáneo confirmado en otro sitio.

Se revisaron los expedientes clínicos para obtener las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución, localización, tamaño, manifestaciones clínicas, diagnóstico clínico y tipo de tratamiento. Se les estadificó de la siguiente manera: etapa 1 cuando tenían enfermedad localizada, etapa 2 cuando había metástasis en ganglios linfáticos regionales y etapa 3 cuando había metástasis a distancia.²

Para hacer el análisis microscópico de los casos se obtuvieron las laminillas de las biopsias incisionales y/o de las piezas quirúrgicas teñidas mediante la técnica de hematoxilina y eosina. Se estudiaron los siguientes parámetros: 1) actividad de unión presente en el epitelio y/o en las glándulas regionales, 2) patrón de crecimiento: difuso, en tecas, en fascículos o mixto, 3) tipo de célula: epitelioide, fusiforme, pequeña, plasmocitoide, pleomórfica o mixta, 4) presencia o no de pigmento melánico, 5) extensión de la invasión tumoral: mayor o menor de 7 mm y 6) metástasis en ganglios linfáticos regionales. Para confirmar la presencia de pigmento melánico se utilizó la tinción de Fontana Masson.

RESULTADOS

Inicialmente se obtuvieron 25 casos, de éstos se descartaron tres en los que, por ausencia de las laminillas, no se pudo efectuar la revisión microscópica y otros tres diagnosticados como melanomas nasales; pero se observó microscópicamente que estaban localizados en la piel.

La muestra consistió en 19 casos, en tres de ellos no se tuvo acceso al expediente clínico. Con respecto al género, 12 (63%) se presentaron en varones y siete (37%) en mujeres, con una proporción entre ellos de 1.7:1. El promedio de edad fue de 55.6 años con mínima de 18 y máxima de 84 años.

El promedio del tiempo que transcurrió entre que iniciaron los síntomas hasta que acudieron al hospital fue de 2.4 años, con un mínimo de mes y medio y un máximo de 10 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron: aumento de volumen local en 14 casos (73%), hiperpigmentación en tres (16%) y epistaxis, rinorrea y obstrucción nasal en un caso (5%) localizado en la nariz.

Se distribuyeron de la manera siguiente: cavidad oral siete (37%), fosas nasales cinco (26%), órbita cuatro (21%), seno maxilar dos (11%), orofaringe uno (5%). Con respecto al diagnóstico clínico, en cuatro casos (21%) se sospechó melanoma, en dos (11%) se pensó que se trataba de una neoplasia maligna, un carcinoma y un linfoma respectivamente, en uno (5%) se diagnosticó schwannoma, en dos (11%) sólo se diagnosticó tumor, en uno (5%) se pensó en granuloma y en los nueve casos restantes no se anotó el diagnóstico clínico.

La mayoría de los pacientes (12) fueron sometidos a cirugía, en seis de ellos (31.5%) fue el único tratamiento, a cuatro (21%) se les aplicó además radioterapia, a uno (5%) quimioterapia y a otro (5%) se le administró terapia triple: cirugía, radio y quimioterapia. Tres pacientes (16%) sólo recibieron radioterapia. En el resto de los casos se ignora el tipo de tratamiento.

Con respecto a la estadificación clínica, 12 (63%) pacientes estaban en etapa clínica 1, cuatro (21%) se presentaron en etapa clínica 2 y tres (16%) se presentaron en etapa clínica 3; de ellos, uno presentó metástasis en cerebro, otro en pulmones y uno más en la mucosa del estómago.

El análisis microscópico de la serie reveló los siguientes datos: En seis casos (32%) se observó actividad de unión; de éstos, cinco la presentaron en el epitelio vecino al tumor y uno en las glándulas mucosas de la región. En nueve casos (47%), a pesar de que había epitelio residual, no se presentó este fenómeno; en los restantes cuatro casos (21%), no pudo ser valorado este parámetro ya que la muestra estaba constituida exclusivamente por células neoplásicas, o bien, el epitelio se encontraba ulcerado, inflamado o necrótico.

El patrón de crecimiento que se observó con mayor frecuencia fue difuso, presente en siete casos (37%), en cinco (26%) se observaron tecas, cuatro (21%) formaban fascículos y en tres casos (16%) el patrón fue mixto. Con respecto al tipo de células, cinco casos (26%) estaban formadas células epitelioideas, cuatro (21%) por células plasmocitoides, tres

(16%) por células fusiformes, en seis (32%) había mezcla de células, sólo un caso (5%) estuvo formado por células pleomórficas. En 17 casos (89%) se identificó pigmento melánico. En todos hubo invasión mayor de 7 mm de profundidad. En cuatro casos (21%) se observó enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos regionales.

DISCUSIÓN

El primer caso de melanoma mucoso fue descrito en Alemania en 1856. Lucke, en 1869, reconoció y caracterizó a los melanomas de la mucosa nasal como entidades diferentes a los surgidos en la piel. Ravid y Esteves fueron los primeros en publicar una serie de 117 casos recopilados de todo el mundo en 1959. Batsakis publicó otros 420 casos en 1982. Hasta la fecha hay publicados un poco más de 1,000 casos de melanoma surgidos en las superficies mucosas de la cabeza y el cuello.³

Los melanomas extracutáneos son lesiones muy raras. Si se toma en cuenta a todas las neoplasias malignas del tracto sinonasal, la frecuencia de los melanomas extracutáneos varía del 12.5% al 3.6%.^{4,5} En nuestra serie, como lo muestran los resultados, ocupa el 2.7% de todas las neoplasias malignas de la región de la cabeza y el cuello, y el 19% de las del tracto sinonasal. La gran mayoría de los melanomas surgen en superficies cutáneas expuestas al sol; de ellos, del 10 al 20% aparecen en la cabeza y el cuello; de éstos, los melanomas extracutáneos representan del 10 al 6% de los que ocurren en la cabeza y cuello, y del 1.8 al 0.4% de todos los melanomas.^{3,6}

El origen más probable de los melanomas extracutáneos es a partir de melanocitos presentes en las mucosas, que han migrado como derivados neuroectodérmicos en epitelios de origen ectodérmico del tracto respiratorio y digestivo superior. Esto explicaría la baja frecuencia de melanomas extracutáneos en sitios revestidos por epitelios de origen endodérmico como la nasofaringe, laringe, el árbol traqueobronquial y el esófago.

En la piel, los melanocitos atrapan a los radicales libres de hidroxilo generados por la exposición a los rayos ultravioleta. Se ha hipotetizado que los melanocitos de las mucosas pueden tener una función similar, como lo han sugerido las siguientes observaciones: 1) los adultos adquieren melanocitos dendríticos en la lámina propia y en las glándulas submucosas, en los recién nacidos no se han identificado estas células en los epitelios, 2) la melano-

sis de las mucosas puede inducirse y es reversible, como se ha observado en fumadores y exfumadores. Se ha sugerido que factores tales como el consumo de tabaco y la exposición a sustancias químicas como formaldehído, pesticidas, tintes y solventes están involucrados en la activación de los melanocitos. La melanosis oral se ha visto asociada a 1/3 de los melanomas extracutáneos de la cavidad oral.^{3,7,8}

Los melanomas metastásicos en mucosas de cabeza y cuello son raros. Se ha informado que sólo del 0.6 al 9.3% de los pacientes con melanoma cutáneo desarrollan metástasis en la mucosa del tracto respiratorio y digestivo. Los sitios que frecuentemente se ven afectados por melanoma metastásico son la base de la lengua y la cavidad nasal. Pueden desarrollarse a partir de melanomas cutáneos primarios del tronco y de las extremidades, en general se detectan de dos a siete años después de haberse diagnosticado el primario.⁸ En nuestros casos descartamos la posibilidad de que hubieran sido metastásicos.

Los melanomas extracutáneos son neoplasias de adultos y viejos, la mayoría de los pacientes están entre los 50 y los 70 años, casi dos décadas después de la edad de presentación de los melanomas cutáneos.^{3,8} En nuestra serie, la edad promedio fue de 55 años, lo que concuerda con la mayoría de los informes al respecto. Los melanomas extracutáneos de la cavidad oral aparecen en pacientes más jóvenes, con promedios de edad alrededor de los 40 años.⁷ Con respecto al género, algunas series señalan que no hay sexo predominante;⁷ sin embargo, en otras se considera que predominan ligeramente en varones, como pudimos observar en la muestra en donde encontramos que había una proporción de 1.7:1 entre hombres y mujeres.

La mayoría de los melanomas extracutáneos surgen en la nariz y senos paranasales, seguidos de los localizados en la cavidad oral o la faringe, hay casos muy raros localizados en la laringe.^{3,8} En nuestra serie, a diferencia de otras, observamos que se presentaron con igual frecuencia en la cavidad oral, en la nariz y en los senos paranasales (37%, respectivamente); a diferencia de otras series, hallamos cuatro casos (21%) localizados en los tejidos blandos de la órbita. Los melanomas sinonales aparecen en orden decreciente de frecuencia en la nariz, antro maxilar, seno etmoidal y seno esfenoidal. Los de la nariz se localizan preferentemente en el septum anterior, así como en los cornetes medio e inferior. Los de la cavidad oral

aparecen predominantemente en el paladar duro y en los alvéolos maxilares^{3,9,10} (*Cuadro I*).

Los síntomas que frecuentemente presentan los pacientes con melanomas extracutáneos están en relación con el sitio afectado, la mayoría por estar localizados en la nariz, presentan obstrucción nasal, epistaxis o rinorrea.¹⁰ En nuestros casos hubo pocos que refirieron estos síntomas, la mayoría de los pacientes notaron aumento de volumen local.

La mayoría de los melanomas extracutáneos son de crecimiento rápido, por lo que los pacientes acuden a consulta con síntomas de menos de seis meses de evolución; sin embargo, en una serie de 14 casos se refieren hasta dos años de duración. En nuestra serie pudimos observar que el tiempo promedio de evolución fue de 2.4 años, con un paciente que refería síntomas de 10 años. Probablemente estas diferencias, aunque no son estadísticamente significativas, reflejen que los pacientes que acuden al Hospital General de México provienen de medio so-

cioeconómico muy bajo y solicitan atención médica cuando por otros medios no han logrado resolver sus enfermedades.

Macroscópicamente, los melanomas extracutáneos son lesiones polipoides, parcialmente necróticas y hemorrágicas. Al corte son friables, con aspecto carnoso o de color café oscuro.

Como sucede con los melanomas de otros sitios, microscópicamente los melanomas extracutáneos tienen una morfología variable y, en particular cuando son amelanicos, fácilmente se pueden confundir con otras neoplasias propias de la región. Las células tumorales pueden ser epitelioides, fusiformes, plasmocitoides, pequeñas y azules o pleomórficas. El tipo de células más frecuente varía de serie a serie, en general predominan los de células epitelioides.^{4,10,11} En nuestra serie también fueron más frecuentes los epitelioides, llama la atención que ninguno de nuestros casos estuvo formado por células pequeñas y azules. No hay correlación entre el tipo de célula y el comportamiento biológico del tumor (*Cuadro II*).

Dos de los cambios que son útiles para distinguir a los melanomas extracutáneos de otras neoplasias son la presencia de melanina y la actividad de unión o carcinoma *in situ* presentes en el epitelio vecino al tumor o en las glándulas regionales. La frecuencia de melanomas pigmentados es muy variable, con rangos entre 40 y 70%;^{3,4,8,12} en nuestra serie fue mayor, el 89% de los casos resultó pigmentado, los dos casos en los que no pudimos determinar la presencia de melanina resultaron epitelioides y presentaban actividad de unión en el epitelio, por lo que no tuvimos que recurrir a otros métodos para confirmar el diagnóstico. Con respecto a la actividad de unión, se presenta en el 30 al 48% de los casos,^{3,12} nosotros la encontramos en el 32%; éste resulta un hallazgo muy útil para distinguir melanomas primarios de metastásicos y para confirmar el diagnóstico (*Cuadro III*).

A diferencia de lo que sucede con los melanomas cutáneos, hasta ahora no se han podido determinar factores histológicos que ayuden a predecir el pronóstico de los melanomas extracutáneos. El sistema de Clark no puede ser utilizado para la etapificación por las diferencias histológicas que hay entre la piel y las mucosas. Además existen diferencias entre los diversos sitios anatómicos; por ejemplo, la mucosa del paladar duro está situada muy cerca del hueso, en el septum nasal lo está al cartílago, mientras que en la boca está cerca del tejido adiposo y músculo esquelético; entonces, melanomas relativamente pe-

Cuadro I. Melanoma extracutáneo de cabeza y cuello.

	Nandapalan ⁹ (259)	Kapadia ¹² (23)	HGM (19)
Sinonasal	69%	82%	37%
Cavidad oral	22%		37%
Oro y nasofaringe	9%	18%	5%

Cuadro II. Melanoma extracutáneo de cabeza y cuello.
Tipo celular

	Kapadia ¹² (23)	Franquemont ¹¹ (14)	HGM (19)
Epiteliode	61%	14%	26%
Fusiforme	13%	21%	16%
Plasmocitoide	13%	—	21%
Mixto	13%	—	32%
Pequeñas	—	57%	—

Cuadro III. Melanoma extracutáneo de cabeza y cuello.

	Kapadia ¹² (23)	Franquemont ¹¹ (14)	HGM (19)
Actividad de unión	48%	37.5%	32%
Melanina	40%	71.0%	89%

queños pueden invadir el hueso, mientras que otros más grandes y polipoides pueden no hacerlo. Sin embargo, es recomendable intentar medir el espesor del tumor, ya que se ha visto que la supervivencia disminuye cuando invaden con una profundidad mayor a 7 mm.¹³ No en todos los casos de nuestra serie pudimos medir la profundidad de la invasión, porque había algunas biopsias que consistían sólo en tejido neoplásico, o bien había mucha necrosis o el tejido no estaba bien orientado. En todos los casos en los que fue posible determinarla, resultó mayor de 7 mm.

Hay otros factores que indican un pronóstico adverso en los melanomas cutáneos que también se podrían evaluar en los extracutáneos, entre ellos se encuentran la invasión vascular, mitosis abundantes o atípicas y la presencia de necrosis; sin embargo, no se ha determinado su utilidad ya que con o sin la presencia de estos parámetros, los melanomas extracutáneos son muy agresivos.

Los melanomas extracutáneos tienen un inmunofenotipo similar al de los melanomas cutáneos. Las células neoplásicas son proteína S-100, HMB45 y NK1-C3 positivas, y usualmente son negativos para antígeno leucocitario común y marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina o cromogranina. Sin embargo, pueden ser positivas para citoqueratina. Se ha determinado también que pueden tener una expresión alta de factores de crecimiento como FCT α , FCF β , MET-c, y sobreexpresión del gen supresor p53 y del de apoptosis bcl2, así como un alto índice proliferativo medido con el antígeno Ki-67. Se ha supuesto que estos cambios puedan tener un papel importante en el desarrollo y progresión de los melanomas extracutáneos.^{8,11,12} Al igual que los melanomas de otros sitios, los marcadores ultraestructurales son los melanosomas y premelanosomas.

El diagnóstico diferencial de los melanomas extracutáneos amelanicos se hace por medio de inmunohistoquímica e incluye a linfomas, carcinomas poco diferenciados, plasmocitomas, rhabdomyosarcomas, estesioblastomas, entre otros. Es importante poder separar a estos tumores, porque la distinción puede tener un gran impacto en las estrategias terapéuticas y en el pronóstico de los pacientes.

Aproximadamente el 18% de los melanomas extracutáneos ya han desarrollado metástasis ganglionares cuando se diagnostican, y un 16% adicional las presentan a lo largo de la enfermedad. Estos datos concuerdan con nuestra serie, en la que el 21% de los casos presentaron metástasis ganglionares. Los melanomas extracutáneos tienen un pronóstico tan malo, que la supervivencia no varía si hay o no

metástasis regionales. Se refiere que un 10% de los casos presentan diseminación a distancia, sobre todo cuando hay recurrencias quirúrgicas; nosotros observamos metástasis pulmonares, en cerebro y en estómago en el 16% de los pacientes.

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para los melanomas extracutáneos. La radio y la quimioterapia han sido usadas como tratamiento adicional; pero los resultados son inciertos. La tasa de recurrencias locales varía del 40 al 80%. La supervivencia a cinco años es sólo del 20 al 30% de los casos, con promedio de 2.3 años.^{1,3,8,13}

En la última década, se han identificado algunos antígenos relacionados con los melanomas extracutáneos que podrían ser blancos para inmunoterapia. Son de dos tipos: los de diferenciación melanocítica y los antígenos del cáncer de testículo. Los primeros se expresan en melanocitos normales y en células de melanoma e incluyen a una glicoproteína de 100 kD asociada con la membrana de los melanosomas (reconocida por HMB-45), el producto del gen Melan A/MART1, la tirosinasa y el factor de transcripción de microftalmía.^{14,15} Los antígenos relacionados con cáncer de testículo son específicos de tumores, están presentes en varias neoplasias y en células germinales de testículos. Incluyen a los productos de los genes MAGE, BAGE y GAGE, al producto del gen SSX y de los genes NY-ESO-1 y CT7.^{14,15} Como no todos los melanomas expresan todos los antígenos, se han hecho intentos de producir vacunas polivalentes en contra de estos antígenos para inmunoterapia. Aunque este futuro sea promisorio, en el presente todavía no hay resultados alentadores.

CONCLUSIONES

1. Los melanomas extracutáneos ocupan el 2.7% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello y el 19% de las del tracto sinonasal.
2. Predominan en varones, en una proporción de 1.7:1, con edad promedio de 55 años.
3. A diferencia de otras series, se presentaron con la misma frecuencia en la cavidad oral que en la nariz y senos paranasales (37%, respectivamente).
4. En la tercera parte (32%) de los casos hubo actividad de unión.
5. El 89% de los casos presentaron melanina.
6. Se presentaron metástasis en 37% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiu NT, Weinstock MA. Melanoma of the oronasal mucosa. Population based analysis of occurrence and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 985-991.

2. Mills S, Gaffey M, Frierson H. *Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 26.* Armed Forces Institute of Pathology. 2000: 15-19.
3. Manolidis S, Donald P. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80: 1373-1386.
4. Holdcraft J, Gallagher JC. Malignant melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969; 78: 5-20.
5. Matías C, Corde J, Soares J. Primary malignant melanoma of the nasal cavity: a clinicopathological study of 9 cases. *J Surg Oncol* 1988; 39: 29-32.
6. Chiu NT, Weinstock MA. Melanoma of the oronasal mucosa. Population based analysis of occurrence and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 985-997.
7. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity: A review of 177 cases. *Cancer* 1985; 55: 1543-1551.
8. Brandwein M, Rothstein A, Lawson W et al. Sinonasal melanoma. A clinicopathologic study of 25 cases and literature meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 290-296.
9. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 107-116.
10. Billings KR, Wang MB, Sercarz JA et al. Clinical and pathologic distinction between primary and metastatic mucosal melanoma of the head and neck. *Otolaryngol Head and Neck* 1995; 112: 700-706.
11. Franquemont D, Mills S. Sinonasal malignant melanoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 689-697.
12. Kapadia SB, Gandour-Edwards, Barnes L. Primary mucosal melanoma of the head and neck: An immunohistochemical study of 23 cases. *Mod Pathol* 1997; 10: 115A.
13. Lee SP, Shimizu KT, Tran LM et al. Mucosal melanoma of the head and neck: impact of local control on survival. *Laryngoscope* 1994; 104: 121-126.
14. Busam KJ, Jungbluth AA, Melan-A. A new melanocytic differentiation marker. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 22-30.
15. King R, Weilbaecher KN, McGill G et al. Microphthalmia transcription factor. A sensitive and specific melanocyte marker for melanoma diagnosis. *Am J Pathol* 1999; 155: 731-739.

Dirección para correspondencia:

Dra. Minerva Lazos
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis núm. 148
Col. Doctores
06720 México, D.F.