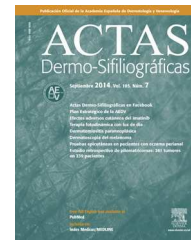




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Actualización en melanoma mucoso



R. Ballester Sánchez*, B. de Unamuno Bustos, M. Navarro Mira y R. Botella Estrada

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 13 de enero de 2014; aceptado el 21 de abril de 2014
Disponible en Internet el 17 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Melanoma mucoso;
c-KIT;
Imatinib;
Melanoma de cabeza
y cuello;
Melanoma ano-rectal;
Melanoma
vulvo-vaginal

KEYWORDS

Mucosal melanoma;
c-KIT;
Imatinib;
Head and neck
melanoma;
Anorectal melanoma;
Vulvovaginal
melanoma

Resumen El melanoma mucoso es un subtipo infrecuente de melanoma que difiere del melanoma cutáneo en su biología, clínica y manejo. El diagnóstico suele realizarse de forma tardía debido a su localización en zonas de difícil acceso a la exploración física y a la falta de signos específicos y tempranos. La cirugía es el tratamiento de elección en caso de enfermedad localizada. El papel de la biopsia selectiva de ganglio centinela y de la linfadenectomía permanece todavía incierta. La radioterapia se puede emplear como tratamiento adyuvante con el fin de controlar localmente la enfermedad. Existe un mayor porcentaje de mutaciones en c-KIT que en otros tipos de melanoma, lo que ha llevado a avances significativos en el tratamiento de la enfermedad metastásica con imatinib.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Mucosal Melanoma: An Update

Abstract Mucosal melanoma is a rare melanoma subtype that differs from the cutaneous form of the tumor in its biology, clinical manifestations, and management. Diagnosis is usually late due to a lack of early or specific signs and the location of lesions in areas that are difficult to access on physical examination. Surgical excision is the treatment of choice for localized disease. The value of sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy is still unclear. Radiotherapy can be used as adjuvant therapy for the control of local disease. c-KIT mutations are more common than in other types of melanoma and this has led to significant advances in the use of imatinib for the treatment of metastatic mucosal melanoma.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El melanoma mucoso se desarrolla a partir de los melanocitos de las mucosas. Existen melanocitos en todas las superficies mucosas, donde no participan en la fotoprotección, sino que cumplen funciones inmunológicas,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roseta999@hotmail.com

(R. Ballester Sánchez).

antibacterianas, fagocíticas y de presentación de antígenos y producción de citocinas¹. Aunque todos los melanocitos tienen el mismo origen embriológico, el microambiente en su destino final difiere en distintos lugares del organismo. Los melanocitos se sitúan en diferentes clases de tejidos y están rodeados por diferentes tipos de células, por lo que difieren en moléculas de adhesión o vías de señalización (*pathways*) que afectan a su crecimiento y mantenimiento, y consecuentemente al desarrollo del melanoma².

Debido a su rareza, los conocimientos sobre la patogenia son insuficientes y no hay protocolos establecidos para su estadificación o tratamiento.

Epidemiología

El melanoma mucoso representa el 1% de todos los melanomas y su incidencia permanece estable, en contraste con el melanoma cutáneo, cuya incidencia va en aumento³⁻⁵. Aparecen por orden de frecuencia en la cabeza y el cuello, en la mucosa ano-rectal y en la mucosa vulvo-vaginal.

En comparación con el melanoma cutáneo el melanoma mucoso suele aparecer en edades más avanzadas, con una edad media al diagnóstico de 70 años⁶, aunque el melanoma de cavidad oral aparece en sujetos más jóvenes⁷. Al contrario que el melanoma cutáneo, el melanoma mucoso es más frecuente en mujeres que en hombres, con un ratio de 1,85 a 1³. Este predominio del sexo femenino es debido a la frecuencia del melanoma vulvo-vaginal, que es el tipo más común que afecta a las mujeres⁸. En hombres el subtipo más frecuente es el de la cabeza y el cuello.

Existe una mayor proporción de melanoma mucoso sobre el total de melanomas en sujetos de raza negra, asiáticos e hispanos⁹. Hasta el 9% de todos los melanomas diagnosticados en negros o asiáticos son melanomas mucosos en comparación con el 1% en blancos⁸. A pesar de esto la incidencia absoluta de melanoma mucoso es mayor en blancos.

Etiopatogenia

Debido a su rareza se conoce poco sobre la patogenia, y hasta el momento no se han identificado factores de riesgo implicados. La asociación existente entre la exposición a radiación ultravioleta y el melanoma cutáneo no está presente en el melanoma mucoso. No se ha establecido tampoco asociación con el virus del papiloma humano, los herpes virus ni el poliomavirus². Se ha sugerido que el formaldehído puede ser un factor de riesgo para el melanoma nasosinusal^{10,11}, y que el melanoma oral puede estar precedido por un fenómeno de melanosis oral¹², y aunque el tabaco puede inducir la aparición de lesiones pigmentadas en la mucosa oral no existen pruebas suficientes para considerar el tabaco como un carcinógeno en relación con el melanoma mucoso.

Existen distintos tipos de mutaciones en los diferentes tipos de melanoma. Los melanomas cutáneos presentan frecuentemente mutaciones oncogénicas en BRAF, mientras que esta mutación se encuentra raramente en el melanoma mucoso¹³. En este se ha encontrado una mayor proporción de mutaciones y/o incremento en el número de copias de KIT (receptor tirosín cinasa), que varían entre el 15,6 y el 39% según las series^{14,15}. Beadling et al. encuentran mutaciones

en el 15,6% y aumento de copias en el 26,3%¹⁵. En este mismo estudio encuentran además que estos porcentajes varían en función de la localización del melanoma mucoso, siendo más frecuente en el melanoma vulvo-vaginal (44,4%) con respecto al de la cabeza y el cuello (8,3%). En otro estudio similar encuentran mutaciones de KIT en el 35% de los melanomas vulvares, el 9% de los ano-rectales, el 7% de los de cavidad nasal y el 20% de pene, sin encontrar mutaciones en los melanomas vaginales¹⁶. Además reportan frecuencias de mutaciones del 10% en NRAS y del 6% en BRAF de los melanomas mucosos estudiados. En un estudio europeo encuentran mutaciones en KIT en el 30% de los melanomas genitales, mientras que no encuentran en los sinusales y anales¹⁷. Otras alteraciones evidenciadas en los melanomas mucosos son la presencia de una mayor frecuencia de amplificaciones focales y pérdidas de loci (amplificaciones en CDK4 y pérdidas del locus CDKN2A), así como aberraciones cromosómicas distintas de los melanomas localizados en piel con daño solar crónico¹⁸. Todas las series publicadas contienen un número limitado de casos, por lo que serían necesarios más estudios para ver si estas tendencias son significativas. Sin embargo, estas diferencias en las mutaciones genéticas entre los distintos tipos de melanoma indican que probablemente representen entidades biológicas diferentes, además de su diferencia clínica.

Características clínicas y diagnóstico

El melanoma mucoso es difícil de diagnosticar por su localización en áreas de complicado acceso a la exploración y por adoptar una clínica muy variada (figs. 1 y 2). Frecuentemente son diagnosticados durante largo tiempo de otros procesos y cuando se diagnostica mediante biopsia suele encontrarse en estadios avanzados. Se ha estimado que el 20% de los melanomas mucosos son multifocales¹⁹ comparado con el 5% de los cutáneos, y que aproximadamente el 40% son amelanóticos²⁰ en comparación con el 10% de los melanomas cutáneos (tabla 1).

En caso de pigmentación oral focal se debe realizar el diagnóstico diferencial con la mácula melanótica y la melanosis del fumador fundamentalmente. La mácula melanótica es una lesión pequeña, bien delimitada, de color marrón-negro, homogénea, que suele localizarse en los labios y las encías. La melanosis del fumador aparece en el 25-31% de los fumadores en forma de múltiples máculas marrones que

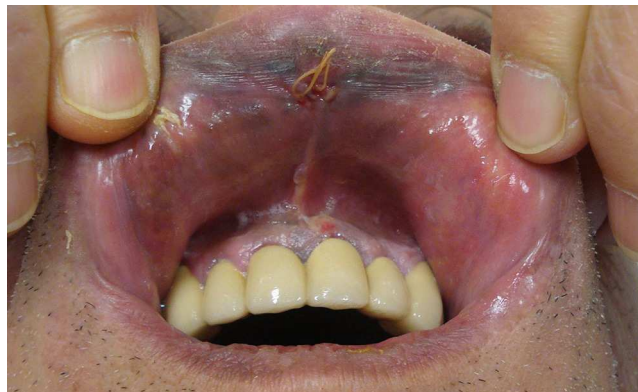


Figura 1 Melanoma de mucosa oral.

Tabla 1 Comparación entre melanoma mucoso y cutáneo

	Melanoma mucoso	Melanoma cutáneo
<i>Incidencia</i>	2,2 por millón de personas/año	153,5 por millón de personas/año
<i>Tendencia incidencia</i>	Estable	En aumento
<i>Mujeres:varones</i>	1,85:1	0,72:1
<i>Grupos demográficos</i>		
Negros	2 por millón	22 por millón
Blancos	4 por millón	347 por millón
Hispanos	4% de todos los melanomas	86% de todos los melanomas
<i>Influencia geográfica</i>	No existen diferencias	Mayor incidencia en países del sur y con costas
<i>Factores de riesgo</i>	Desconocidos	Radiación ultravioleta
<i>Edad media al diagnóstico (años)</i>	70	44
<i>Clínica</i>		
Multifocal	20%	5%
Amelanótico	40%	10%
<i>Afectación ganglionar al diagnóstico</i>	Cabeza y cuello 21% Ano-rectal 61% Vulvo-vaginal 23%	9%
<i>Supervivencia a los 5 años</i>	25%	83%
<i>Sistema de estadificación</i>	No existe un sistema validado y aceptado	AJCC
<i>Mutaciones genéticas más frecuentes</i>	c-KIT	BRAF
<i>Tratamiento de la enfermedad local</i>	Cirugía ± radioterapia	Cirugía
<i>Indicación de ganglio centinela</i>	No	Breslow mayor de 1 mm
<i>Linfadenectomía</i>	Solo si adenopatías sintomáticas	Si N+
<i>Tratamiento sistémico</i>	Imatinib	Vemurafenib

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

coalescen y que suelen localizarse en la superficie labial de la encía mandibular. Puede desaparecer tras meses de abandono tabáquico. Existen otras causas de pigmentación de la mucosa oral que suelen dar pigmentaciones más difusas y que en determinados casos también tendremos que tener en cuenta (pigmentación fisiológica, postinflamatoria, por cuerpo extraño, farmacológica u hormonal)²¹.

En caso de pigmentación genital focal se debe realizar el diagnóstico diferencial con la mácula melanótica genital, que clínicamente se presenta como una lesión pequeña, homogénea y estable en el tiempo. En el caso de presentar características atípicas o cambios en el tiempo debería realizarse una biopsia para descartar

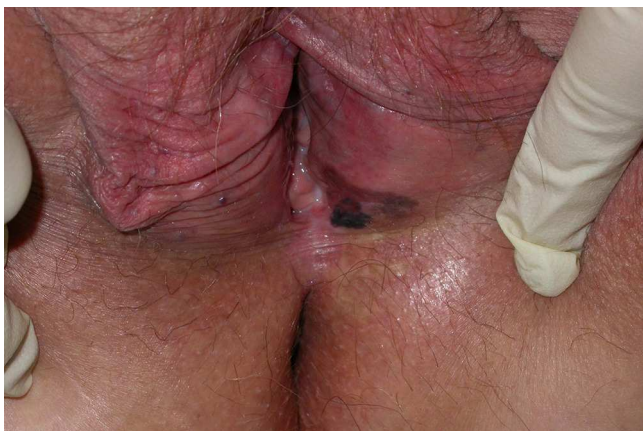


Figura 2 Melanoma de mucosa vulvar.

el diagnóstico de melanoma. En caso de pigmentación difusa o con múltiples lentigos debemos pensar en que se trate de una manifestación de una enfermedad sistémica (lentiginosis o endocrinopatías)²².

En la dermatoscopia del melanoma mucoso se observa un patrón multicomponente en el 75% de los casos y homogéneo en el 25% restante. Los algoritmos de diagnóstico dermatoscópico que se utilizan para el melanoma cutáneo son válidos también para el melanoma mucoso, con alta sensibilidad y especificidad²³. La combinación de áreas de color azul, gris y blanco son indicadores de melanoma mucoso²⁴.

En el diagnóstico del melanoma mucoso es crucial excluir la posibilidad de que se trate de una metástasis de un melanoma cutáneo u ocular, incluso de un melanoma regresado². Si no existe historia previa de melanoma se debe realizar un examen físico cutáneo y oftalmológico. La presencia de melanoma *in situ* es importante para distinguir la forma primaria de la metastásica²⁵.

Los melanomas cutáneos presentan afectación ganglionar locorregional en el 9% de los casos en el momento del diagnóstico. Esta afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es más frecuente en el melanoma mucoso, ya que está presente en el 21% de los melanomas mucosos de la cabeza y el cuello, en el 61% de los ano-rectales y en el 23% de los vulvo-vaginales⁷.

Estadificación

No existe un sistema de estadificación universal para todos los tipos de melanoma mucoso. Se utilizan distintos sistemas

de estadificación según la localización anatómica utilizando la de otros tipos de tumor en la misma localización.

Existe sin embargo un sistema de estadificación que se puede utilizar en todos los casos (estadificación simplificada de Ballantyne²⁶):

- Estadio I: enfermedad localizada.
- Estadio II: afectación ganglionar regional.
- Estadio III: enfermedad metastásica a distancia.

Manejo locorregional del melanoma mucoso

Debido a su rareza no se han realizado ensayos clínicos controlados, por lo que la práctica clínica se basa en series de casos y análisis retrospectivos.

En el caso de que la enfermedad esté localizada en el momento del diagnóstico el manejo debe de ir encaminado a un control locorregional de la enfermedad mediante cirugía y/o radioterapia. El tratamiento de primera elección es siempre la cirugía con márgenes libres. En casos en los que la extirpación no sea completa, o esta no sea factible, el tratamiento de elección es la radioterapia, ya sea adyuvante o paliativa. El control local de la enfermedad es complicado debido a su delicada localización anatómica y a su naturaleza multifocal. Se considera un defecto del campo donde pueden aparecer múltiples lesiones primarias, que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o pueden desarrollarse durante el seguimiento¹⁹. Esta naturaleza multifocal parece más frecuente en el melanoma de vulva, uretra masculina y cabeza y cuello²⁷⁻²⁹. Sugiere un desorden compartido de los melanocitos de las mucosas y comporta un reto a la hora de obtener un control quirúrgico local.

El manejo agresivo locorregional mediante cirugía y radioterapia tiene como objetivo el control local de la enfermedad, por lo que es necesario siempre sopesar el balance riesgo-beneficio y analizar cada caso por separado. El papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela y de la linfadenectomía electiva no está todavía claro.

Melanoma mucoso de cabeza y cuello

La afectación de la región naso-sinusal es más frecuente que la de la región oral (59-80% y 16-41% respectivamente)^{29,30}. La mayoría de los pacientes (80%) presentan enfermedad localizada en el momento del diagnóstico gracias al desarrollo de síntomas tempranos como epistaxis, obstrucción nasal, cambios en la visión o molestias orales. La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es más frecuente en los de la región oral que en los de la naso-sinusal (25 versus 6%)²⁹. Los tumores con invasión vascular histológica, grosor mayor de 5 mm y un estadio más avanzado al diagnóstico se han asociado con un peor pronóstico²⁹. El pronóstico general es malo, con una supervivencia del 26% a los 2 años y del 8% a los 5 años³⁰.

Se utiliza el sistema de estadificación de la AJCC³¹, el cual, reflejando el mal pronóstico de la enfermedad, considera directamente estadio III a la enfermedad localizada. La enfermedad avanzada es considerada estadio IV con varios subtipos (A, B y C) según el grado de afectación

Tabla 2 Clasificación TNM del melanoma mucoso de cabeza y cuello

Tumor primario (T)			
T3: enfermedad mucosa			
T4a: enfermedad moderadamente avanzada; tumor que afecta a tejidos blandos profundos, cartílago, hueso o piel suprayacente			
T4b: enfermedad muy avanzada; tumor que afecta al cerebro, duramadre, pares craneales bajos (IX, X, XI, XII), espacio masticador, arteria carótida, espacio prevertebral o estructuras mediastínicas			
Ganglios regionales (N)			
NX: ganglios linfáticos no evaluables			
N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0: sin metástasis a distancia			
M1: metástasis a distancia			

Fuente: AJCC cancer staging manual, 7th ed. (2010).

Tabla 3 Estadios anatómicos y grupos pronósticos del melanoma mucoso de cabeza y cuello

Estadio	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3-T4a	N1	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: AJCC cancer staging manual, 7th ed. (2010).

local, la existencia de extensión ganglionar o a distancia (tablas 2 y 3).

El manejo en los estadios III y IVA es fundamentalmente quirúrgico, preferentemente endoscópico en los casos en que sea posible, con el objetivo de minimizar la morbilidad. La resección completa con márgenes negativos es difícil de alcanzar debido al crecimiento lentiginoso, a la enfermedad multifocal y a las dificultades anatómicas. A pesar de realizar cirugías agresivas las tasas de recurrencia permanecen altas (29-79%)²⁹. En caso de recurrencia local es necesario realizar una reestadificación antes de repetir la resección, ya que la recurrencia local se asocia a metástasis a distancia³².

El papel de la biopsia del ganglio centinela no está claro³³, de la misma manera que no hay datos suficientes que apoyen el tratamiento adyuvante con interferón-alfa 2b para mejorar la supervivencia en caso de que este sea positivo. La linfadenectomía se recomienda solo en caso de adenopatías clínicamente aparentes. No existen diferencias en la supervivencia de pacientes con y sin afectación ganglionar dada la temprana y alta tasa de diseminación hematológica, a pesar de un manejo agresivo de los ganglios³⁴. La radioterapia se ha utilizado como tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica, pero su beneficio no está claro y no mejora la supervivencia³⁵⁻³⁷; se puede utilizar para mejorar el control local de la enfermedad.

Melanoma mucoso ano-rectal

Se divide de manera igualitaria en canal anal, recto y sitios intermedios³⁸. La incidencia es mayor en mujeres, pero esto puede ser debido a un factor de confusión debido a una mayor frecuencia de evaluación perineal durante las exploraciones ginecológicas⁵. Los síntomas más frecuentes son sangrado, dolor y prolapso. Habitualmente son lesiones polipoides con o sin pigmentación. Suelen diagnosticarse inicialmente de hemorroides, pólipos o adenocarcinoma.

En el momento del diagnóstico el 60% de los pacientes presentan afectación ganglionar y el 20% metástasis a distancia⁷. El pronóstico es malo, con una supervivencia a los 5 años del 20% en caso de enfermedad locorregional resecable y del 0% en enfermedad avanzada³⁹.

Para su estadificación se utiliza el sistema simplificado de Ballantyne²⁶. La presencia de invasión perineural en la histología ha sido identificada como un predictor de mortalidad independiente⁶.

El manejo de la enfermedad localizada es quirúrgico. Se prefiere realizar cirugías con márgenes amplios pero conservadoras, ya que cirugías más agresivas conllevan mayor morbilidad sin mejorar el pronóstico³⁹⁻⁴¹. Ni la técnica del ganglio centinela ni la linfadenectomía mejoran el pronóstico, y las metástasis ganglionares no se asocian con mayor recurrencia o peor pronóstico⁴⁰. Solo se deberían resear las adenopatías sintomáticas. La radioterapia adyuvante puede mejorar el control local de la enfermedad pero no mejora el pronóstico.

Melanoma mucoso vulvo-vaginal

La mayoría de los casos se localizan en la vulva y una minoría en la vagina (menos del 5%). El pronóstico del melanoma vulvar es mejor que el del melanoma vaginal (supervivencia a los 5 años del 50 y 19% respectivamente) y afecta a pacientes mayores (60-80 años versus 50-70 años)⁴²⁻⁴⁴. El melanoma de vulva es la segunda malignidad más frecuente en esta localización tras el carcinoma epidermoide, y aparece más frecuentemente en el área clitoriana y en los labios mayores. Se puede presentar en forma de sangrado, masa, picor o disuria. Pueden ser amelanóticos y presentar lesiones satélite.

Para el melanoma vaginal se utiliza el sistema de estadificación simplificada de Ballantyne²⁶. Para el melanoma vulvar existe un sistema de estadificación específico de la AJCC³¹ que es el mejor predictor de supervivencia.

El manejo locorregional es quirúrgico, con márgenes amplios pero evitando cirugías agresivas, ya que no aumentan la supervivencia^{45,46}. El papel de la técnica del ganglio centinela no está claro, y la resección ganglionar solo está indicada si existen adenopatías sintomáticas.

Localizaciones menos frecuentes

Se han publicado un número limitado de casos de melanoma mucoso en otras localizaciones menos frecuentes como la uretra masculina, la vejiga, el esófago y otras partes del intestino⁴⁷⁻⁵¹.

Tratamiento adyuvante

Se desconoce la actividad del interferón-alfa para las formas de melanoma mucoso, ya que su biología es distinta y se ha excluido de los ensayos clínicos debido a su alta resistencia a terapias sistémicas. Esta exclusión también se mantiene en los recientes ensayos clínicos que comparan como tratamiento adyuvante altas dosis de interferón-alfa con ipilimumab e ipilimumab con placebo.

La radioterapia se ha utilizado como tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica para mejorar el control local de la enfermedad, aunque su beneficio no está claro, ya que no se ha demostrado que mejore la supervivencia³⁶⁻³⁸.

Tratamiento sistémico para el melanoma mucoso avanzado

El tratamiento quimioterápico estándar con dacarbazina utilizado en el melanoma cutáneo con limitada eficacia parece tener una eficacia menor en el melanoma mucoso⁵². Existen otras series cortas de instituciones únicas que utilizan un régimen más agresivo de bioquimioterapia (cisplatino, vinblastina, dacarbazina, interferón-alfa 2b e interleucina-2) en pacientes con varios subtipos de melanoma mucoso reportando bajas tasas de respuesta, tanto completa como parcial⁵³⁻⁵⁵. Estas pequeñas series sugieren respuestas similares a las del melanoma cutáneo.

Existe un ensayo clínico aleatorizado en fase II que compara observación versus interferón-alfa 2b versus quimioterapia (temozolamida y cisplatino) en pacientes con melanoma mucoso extirpado. En los resultados destaca un aumento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad en el brazo de la quimioterapia⁵⁶.

El ipilimumab fue el primer agente en demostrar un beneficio en la supervivencia global en pacientes con melanoma cutáneo avanzado en un ensayo en fase III⁵⁷. Hasta el momento la información disponible sobre el tratamiento con ipilimumab en melanoma mucoso es insuficiente.

Gracias a los nuevos conocimientos sobre anomalías genéticas en distintos tipos de melanoma ha sido posible desarrollar nuevos agentes dirigidos contra dianas terapéuticas. En el caso del melanoma mucoso inhibidores de pequeñas moléculas de c-KIT, como el imatinib, han demostrado actividad en pacientes con mutaciones y/o amplificaciones de c-KIT⁵⁸. En un estudio donde tratan a 13 pacientes con melanoma mucoso y aberraciones en c-KIT observan respuesta en 3 pacientes, uno con una respuesta completa duradera (mutación y amplificación), uno con una respuesta parcial duradera (mutación sin amplificación) y otro con una respuesta parcial transitoria (mutación y amplificación)⁵⁹. 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-KIT. En otro estudio en fase II donde tratan a 43 pacientes con mutaciones en c-KIT se observó una tasa de respuesta del 23%⁶⁰. En este estudio se incluyeron 11 pacientes con melanoma mucoso, pero no se realizó un análisis por subgrupos en cuanto a respuesta clínica. Se está llevando a cabo también un estudio con dasatinib en pacientes con distintos tipos de melanoma con mutaciones en c-KIT.

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 NRAS que previamente no presentaba⁶¹, y otro caso describe el desarrollo de una sobreexpresión de mTOR con buena respuesta a everolimus⁶². 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 intolerancia (NCT00788775).

En aquellos pacientes con melanoma mucoso y con mutaciones en BRAF parece que no existen diferencias respecto al resto de melanomas en cuanto a la respuesta al tratamiento con vemurafenib, por lo que este tratamiento estaría indicado en este grupo de pacientes⁶³.

Debería considerarse la realización de un estudio de mutaciones en KIT y en BRAF en pacientes con melanoma mucoso avanzado. En caso de detectarse una de estas mutaciones habría que considerar su inclusión en ensayos clínicos con agentes inhibidores de KIT (imatinib, sorafenib, dasatinib, sunitinid o nilotinib) o de BRAF (vemurafenib). En el caso de que estos pacientes desarrollen mutaciones se debería valorar la realización de nuevos estudios moleculares. En caso de no encontrarse ninguna mutación podría ser de utilidad el tratamiento con ipilimumab⁵.

Conclusiones

El melanoma mucoso es una entidad clínica y biológicamente distinta del melanoma cutáneo. Su diagnóstico suele ser tardío y su pronóstico malo. El tratamiento quirúrgico con márgenes libres suele ser difícil debido a la localización anatómica y a la multifocalidad.

La cirugía es el tratamiento de elección en caso de enfermedad localizada, con el fin de obtener márgenes libres, pero sin realizar amplias extirpaciones. El papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela y de la linfadenectomía electiva permanece todavía incierta. La radioterapia se puede emplear como tratamiento adyuvante con el fin de controlar localmente la enfermedad. No se ha demostrado hasta la fecha que el pronóstico de la enfermedad mejore con una cirugía radical, con la técnica del ganglio centinela, con la realización de una linfadenectomía ni con la radioterapia.

El descubrimiento de la mutación en c-KIT ha llevado a grandes avances en el tratamiento de la enfermedad, aunque todavía quedan por esclarecer los mecanismos de resistencia a estos fármacos y sus posibles dianas terapéuticas. Son por tanto todavía necesarios más estudios para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol.* 2001;211:101-13.
- Mihajlovic M, Vljakovic S, Jovanovic P, Stefnovic V. Primary mucosal melanomas: A comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5:739-53.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005;103:1000-7.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin.* 2012;62:12-29.
- Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:828.
- Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal melanoma: Pathogenesis, clinical behavior, and management. *Curr Oncol Rep.* 2012;14:441-8.
- Rapini RP, Golitz LE, Greer Jr RO, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer.* 1985;55:1543.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998;83:1664-78.
- Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: An analysis of California cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control.* 1997;8:246.
- Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med.* 1991;48:9-11.
- Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:594-611.
- Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer.* 1974;34:358-70.
- Chernoff KA, Bordone L, Horst B, Simon K, Twadell W, Lee K, et al. GAB2 amplifications refine molecular classification of melanoma. *Clin Cancer Res.* 2007;15:4288-91.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340-6.
- Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6821-8.
- Omholt K, Grafström E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3933-42.
- Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B, Holzmann D, Tonolla S, Lang R, et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer.* 2012;48:1842-52.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135-47.
- Lotem M, Anteby S, Peretz T, Ingber A, Avinoach I, Prus D. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol.* 2003;88:45-50.
- Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: A clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:345.
- Rogério-Oliveira G, Rogério da Silva J, Jacks J, Márcio-Ajudarte L, Pablo-Agustin V. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic

- features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:919–24.
22. Lenane P, Keane CO, Connell BO, Loughlin SO, Powell FC. Genital melanotic macules: Clinical, histologic, immunohistochemical, and ultrastructural features. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:640–4.
 23. Lin J, Koga M, Takata M, Saida T. Dermoscopy of pigmented lesions on mucocutaneous junction and mucous membrane. *Br J Dermatol*. 2009;161:1255–61.
 24. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: Results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011;147:1181–7.
 25. Sanchez AA, Wu TT, Prieto VG, Rashid A, Hamilton SR, Wang H. Comparison of primary and metastatic malignant melanoma of the esophagus: Clinicopathologic review of 10 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1623–9.
 26. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg*. 1970;120:425.
 27. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakarapongkul W, Levy LB, Ross M, Atkinson EN, et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center: 25 year. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:359–64.
 28. Watanabe J, Yamamoto S, Souma T, Hida S, Takasu K. Primary malignant melanoma of the male urethra. *Int J Urol*. 2000;7:351–3.
 29. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002;24:247–57.
 30. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, Goldstein D, Wood S, Brown D, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: Experience of the Princess Margaret Hospital. *Head and Neck*. 2008;30:1325–31.
 31. AJCC cancer staging manual. 6th ed New York: Springer-Verlag, Inc; 2002.
 32. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 1991;13:22–7.
 33. Starek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res*. 2006;16:423–7.
 34. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer*. 1997;80:1373–86.
 35. Temam S, Mabelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005;103:313–9.
 36. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, Van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: Experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2008;30:1543–51.
 37. Wu AJ, Gomez J, Zhong JE, Chan K, Gomez DR, Wolden SL, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:281–5.
 38. Cote TR, Sobin LH. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: Epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res*. 2009;19:58–60.
 39. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:146–51.
 40. Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ, Busam KJ, Paty PB, Guillem JG, et al. The role of the abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg*. 2006;244:1012–7.
 41. Pessaux P, Pocard M, Elias D, Du villard P, Avril MF, Zimmerman P, et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg*. 2004;91:1183–7.
 42. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: Patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1225–30.
 43. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: A multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol*. 2007;110:296–301.
 44. Piura B, Rabinovich A, Yanai-Inbar I. Primary melanoma of the vagina: Case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23:295–8.
 45. Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, Soliman PT, Eifel PJ, Levenback CF, et al. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1358–65.
 46. Suwandinata FS, Bohle RM, Omwandho CA, Tinneberg HR, Gruessner SE. Management of vulvar melanoma and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28:220–4.
 47. Van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BB, de Wilt JH, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: A series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology*. 2007;17:720–3.
 48. Heath DI, Womack C. Primary malignant melanoma of the gall bladder. *J Clin Pathol*. 1998;41:1073–7.
 49. Habeck JO. Primary malignant melanoma of the gallbladder. Case report and literature review. *Zentralbl Pathol*. 1993;139:367–71.
 50. Lam KY, Law S, Wong J. Malignant melanoma of the oesophagus: Clinicopathological features, lack of p53 expression and steroid receptors and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:168–72.
 51. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet*. 2009;10:516–21.
 52. Yi JH, Yi SY, Lee HR, Lee SI, Lim do H, Kim JH, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in non-cutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Res*. 2011;21:223–7.
 53. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Dett TK, Ballo MT, Myers JN, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head and Neck*. 2008;30:1592–8.
 54. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, Papadopoulos NE, Eton O, Camacho LH. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer*. 2004;100:1478–83.
 55. Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res*. 2004;14:517–20.
 56. Yang SY, Cui CL, Chi ZH, Si L, Sheng XN, Mao LL, et al. Phase II randomized study of high-dose interferon alfa-2b (HDI) versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with resected mucosal melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30.
 57. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med*. 2010;363:711–23.
 58. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, MacRae S, Kruse A, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:2046–51.
 59. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327–34.
 60. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-KIT mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29:2904–9.

61. Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, O'Day SJ, Hamid O, Bastian BC. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1457-63.
62. Si L, Xu X, Kong Y, Flaherty KT, Chi Z, Cui C, et al. Major response to everolimus in melanoma patients with acquired imatinib resistance. *J Clin Oncol.* 2012;30:37-40.
63. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Eng J Med.* 2011;364:2507-16.