

## Reporte de un caso inusual de melanoma maligno primario de intestino delgado

Report of an unusual case of primary malignant melanoma of the small intestine

Yanelis Longina Mir Espinosa<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3894-9978>

Janet Lamadrid García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Juan Edmundo Rodríguez Reigosa<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-9022-2691>

Marta Osorio Rodríguez<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0739>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba.

\*Autora para la correspondencia: [yanelism@inor.sld.cu](mailto:yanelism@inor.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El melanoma primario de intestino delgado es una enfermedad infrecuente, con pronóstico desfavorable y pobre expectativa de vida; la inmunohistoquímica resulta imprescindible para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. El tratamiento de elección es la cirugía, la quimioterapia aporta pocos beneficios clínicos.

**Objetivo:** Presentar un caso de localización inusual del melanoma como sitio primario y larga supervivencia.

**Caso clínico:** Paciente masculino, mestizo de 62 años de edad, con diagnóstico de melanoma primario de intestino delgado y metástasis al hígado. Se describe todo lo relativo al diagnóstico, tratamiento y evolución clínica.

**Conclusiones:** El tumor resultó particularmente sensible a la quimioterapia, lo que permitió una supervivencia prolongada y útil.

**Palabras clave:** melanoma; intestino delgado; quimioterapia.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Primary melanoma of the small intestine is an infrequent condition with an unfavorable prognosis and poor life expectancy. Immunohistochemical examination is indispensable for differential diagnosis. Surgery is the treatment of choice, whereas chemotherapy provides little clinical benefit.

**Objective:** Present a case of unusual location of the melanoma as primary site and long survival.

**Clinical case:** A case is presented of a male 62-year-old mulatto patient diagnosed with primary melanoma of the small intestine and liver metastasis. A detailed description is provided of the diagnosis, treatment and clinical evolution.

**Conclusions:** The tumor was particularly sensitive to chemotherapy, which led to long, useful survival.

**Key words:** melanoma, small intestine, chemotherapy

Recibido: 30/07/2020

Aceptado: 22/08/2020

## Introducción

El melanoma es uno de los tumores malignos más letales, responsable del 75 % de la mortalidad por cáncer de piel. En el tracto gastrointestinal puede aparecer de forma primaria o metastásica, siendo esta última la más frecuente.<sup>(1)</sup>

El melanoma surge de la transformación maligna del melanocito, el cual es la célula responsable de la producción del pigmento melanina.<sup>(2)</sup> Los melanocitos precursores surgen en la cresta neural y cuando el feto se desarrolla, migran a múltiples áreas del cuerpo, incluida la piel, meninges, mucosas, esófago superior y ojos, por lo que puede aparecer en cualquiera de estos sitios, encontrándose 91,2 % en la piel, 5,3 % oculares, 1,3 % en mucosas, y 2,2 % en sitios sin primario

conocido. Aparece frecuentemente en individuos de piel blanca y es infrecuente en albinos.

La etiología y patogénesis de los melanomas de mucosas y melanomas acrolentígenos, no está bien esclarecida; presentan poca relación con la exposición a radiaciones ultravioletas y tienen tasas más bajas de mutaciones BRAF (V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino), las cuales se encuentran en un (5 % a 20 %) y mayores tasas de mutaciones KIT (5 % a 10 %).<sup>(3)</sup> Esta última es una proteína transmembrana que funciona como receptor, con actividad tirosina quinasa.

La ubicación más habitual del melanoma metastásico al sistema gastrointestinal, es en el intestino delgado, el cual proviene en su mayoría de lesiones cutáneas primarias.<sup>(4)</sup> El melanoma primario de intestino tiende a ser más agresivo y de peor pronóstico en comparación con el tumor secundario de origen cutáneo. Desde el punto de vista clínico, están descritas las siguientes formas de presentación: polipoide (múltiples nódulos diseminados que protruyen en la luz); cavitaria/quística; infiltrante y exoentérica.

El objetivo es presentar un caso de localización inusual del melanoma como sitio primario y larga supervivencia.

## Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino, mestizo, de 62 años de edad, con antecedentes de tener adicción por las bebidas alcohólicas y el tabaquismo. En enero de 2016 comenzó a presentar dolor abdominal a tipo cólico, además de pérdida de peso de aproximadamente 30 libras y astenia marcada. En el mes de mayo, acudió al facultativo y se le realizó ultrasonido abdominal; que mostró 2 imágenes nodulares sugestivas de ser secundarias en hígado. Se le realizó rayos X de esófago, estómago, duodeno y colon por enema, y no mostró datos de interés. La colonoscopia realizada describió la mucosa de los sitios estudiados como normal. En un estudio del tránsito intestinal se pudo observar una imagen de aproximadamente 70 mm visualizada en mesogastrio, de contornos irregulares, mal definidos sugestivos de tumor de asas intestinales. Se realizó tomografía axial

computarizada (TAC) que informa imagen de aspecto tumoral de 70 mm y contornos mal definidos ubicada en intestino delgado con 2 imágenes nodulares de aspecto metastásico en el hígado. Una citología con aguja fina de las lesiones hepáticas reportadas en la TAC resultó positiva de células neoplásicas. Los marcadores tumorales estuvieron dentro de límites normales CEA (antígeno carcinoembrionario) en 1,42 ng/ml, Ca 19-9 (antígeno carbohidrato 19-9 o antígeno sializado de Lewis) en 0,6 ng/ml y PSA 0,6 ng/ml. Se decidió laparotomía exploratoria por no tener disponibilidad de enteroscopia en ese momento. La intervención se realizó de urgencia al presentar el paciente en junio de 2016 un cuadro de abdomen agudo con invaginación intestinal. En el acto quirúrgico se logró resear el tumor completamente por medio de una sección del intestino delgado.

El espécimen quirúrgico (Fig. 1) fue analizado por anatomía patológica con técnicas convencionales de Hematoxilina Eosina (H/E), informándose melanoma maligno mucosal de aspecto polipoide que mide 60 x 60 x 25 mm con pedículo de 10 mm que infiltra la submucosa y focalmente la capa muscular, los bordes de sección quirúrgica no estaban infiltrados por tumor. Permeación linfática con 11 ganglios disecados, encontrándose metástasis en 1 de ellos a 7 centímetros de la lesión, sin ruptura capsular. La inmunohistoquímica mostró CK7, CK20, TTF-1, alfa feto proteína, PSA, CK5/6, P63 negativos y S-100, HMB 45 positivo (Fig. 2). CEA positivo focal. Debemos señalar que este paciente no presentaba ninguna lesión que pudiera corresponderse con un melanoma cutáneo primario ni signos de regresión espontánea de algún melanoma.



Fig. 1- Pieza quirúrgica, tumor en intestino delgado de aspecto polipoide.

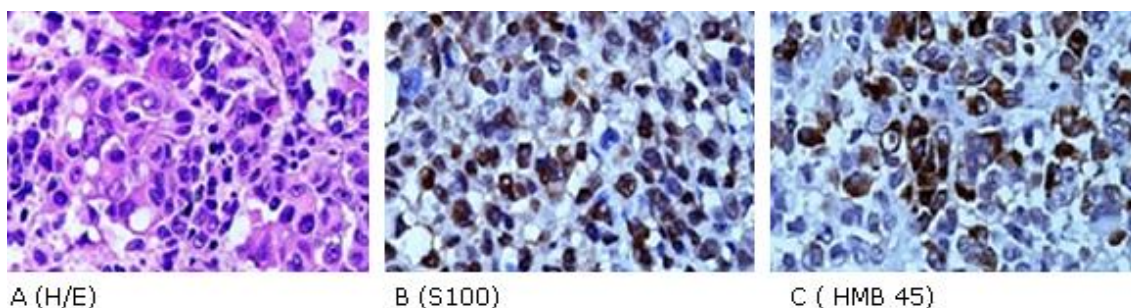
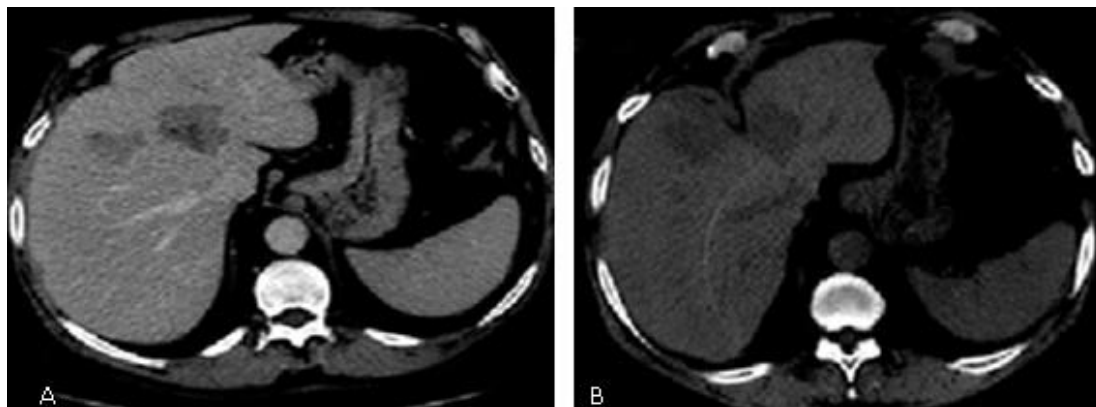


Fig. 2. Biopsia de la pieza quirúrgica.

En agosto de 2016, previa realización de una TAC, se comenzó a administrar quimioterapia con intención paliativa para un melanoma primario de intestino delgado con Paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup> y Carboplatino a 5 AUC (por sus siglas en ingles área bajo la curva), una evaluación intermedia de la respuesta clínica al cuarto ciclo describió una enfermedad estable (Fig. 3). Se continuó el tratamiento hasta completar 6 ciclos, con buena tolerancia.



**Fig. 3-** A). TAC realizada antes de la administración de paclitaxel y carboplatino, se observan lesiones metastásicas en hígado. B). TAC ejecutada posterior a 4 ciclos donde se observa enfermedad estable de lesiones hepáticas.

La respuesta según los criterios RECIST (por sus siglas en inglés, criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) al culminar el tratamiento fue de enfermedad estable, al no aumentar el diámetro de las lesiones hepáticas ni aparecer nuevas lesiones. Esta respuesta se mantuvo por 1 año y medio, hasta el 13 de diciembre de 2017 en que aparece sintomatología digestiva dada por náuseas, vómitos y dolor abdominal. Se realizaron estudios de imágenes, y se constató una oclusión parcial. Se prescribieron medidas generales como colocación de sondas de Levine y rectal, y se añadió antibioticoterapia, lográndose resolución del cuadro clínico. En septiembre de 2018 comenzó a notar pérdida de peso, anorexia y aparece íctero. Se realizó TAC encontrándose progresión tumoral a expensas de aumento de tamaño de las lesiones metastásicas hepáticas, además de cifras elevadas de LDH, en 1026 UI/L.

En el mes de octubre, se decidió comenzar tratamiento con DTIC a 850 mg/m<sup>2</sup>, que lograron una mejoría ostensible de su estado general, desaparición del íctero y recuperación del apetito. Al 4to ciclo de tratamiento se realiza TAC que mostró una nueva estabilización de la enfermedad, según criterios RECIST, por lo que se decidió continuar con este régimen hasta progresión o toxicidad, evaluándose cada 4 ciclos. En enero 2020 tras 2 años y 5 meses de estar recibiendo tratamiento con quimioterapia se reevaluó al paciente, el cual continuó con estabilización de

su enfermedad y con buena calidad de vida que le permitió realizar actividades de la vida diaria.

## Discusión

La mucosa gastrointestinal es un sitio de asiento de metástasis relativamente frecuente del melanoma, sin embargo, el melanoma primario de mucosas, es inusual. El melanoma de canal anal ocupa el primer lugar en frecuencia de la enfermedad en el tracto gastrointestinal, con el 31,4 % de los casos; le sigue en orden de frecuencia, cavidad oral y faringe con 32,8 %, el recto con 22,2 %, esófago 5,9 %, estómago 2,7 %. El intestino delgado es el sitio de menor afectación con solo un 2.3% de los casos que se reportan.<sup>(5)</sup>

La existencia de melanomas primarios de intestino delgado es un tema controversial, algunos investigadores niegan la posibilidad de la existencia de melanomas primarios en esa localización por la ausencia de melanoblastos en este sitio. Plantean que pudiera tratarse de un melanoma cutáneo con regresión espontánea que ha metastatizado hacia esta estructura anatómica.<sup>(6)</sup> Este planteamiento ha sido refutado al emplear técnicas de inmunohistoquímica con marcadores como HMB45 y S100 en melanomas de intestino delgado que confirman la existencia de melanocitos,<sup>(7)</sup> tal y como ocurrió en el caso de este paciente. El melanoma de mucosa presenta peor pronóstico que el melanoma cutáneo,<sup>(8)</sup> esto se explica por la rica red linfática y hemática que facilita su diseminación fundamentalmente al hígado. En el momento del diagnóstico hasta el 31 % de los pacientes se encuentran en estadio IV,<sup>(9)</sup> lo que se corresponde con la descripción del caso. Existe mayor posibilidad de sangrados digestivos con gran compromiso para la vida del paciente, riesgo de oclusión y perforación intestinal. La supervivencia de estos pacientes oscila en una media de 4 a 6 meses y la estimada a 5 años es de un 10 %.<sup>(10)</sup>

A pesar de su agresividad, es complejo contar con factores pronósticos certeros por tratarse de tumores infrecuentes. El diagnóstico se basa en la clínica, enfatizando en la búsqueda de lesiones de piel, y mucosa oral. Los estudios por imágenes, endoscópicos y fundamentalmente el estudio histopatológico de las

lesiones revelará el diagnóstico definitivo, que podrá obtenerse a través de la toma de biopsias durante la realización de un proceder endoscópico o quirúrgico. En la actualidad es recomendable la detección de mutaciones genéticas en el tumor, mediante técnicas de biología molecular.

La cirugía es el proceder terapéutico de elección cuando la lesión es localizada, se tendrá en cuenta también la localización de la misma, la extensión y la presencia de metástasis. Lo anterior no excluye la resección del tumor primario aun en presencia de metástasis no resecables.<sup>(11)</sup> Para los casos con lesiones no resecables se dispone de tratamientos sistémicos como quimioterapia, terapia dirigida a blancos moleculares e inmunoterapia. El melanoma es considerado como un tumor relativamente resistente a la quimioterapia. Los mecanismos específicos que justifican esta resistencia no están del todo esclarecidos, se ha descrito la hipótesis de la resistencia de los melanocitos a la apoptosis y a enzimas de reparación de ADN. La quimioterapia ofrece escasas ventajas en estos pacientes, no obstante, recurrimos a su empleo, utilizando en primera ocasión la combinación de paclitaxel y carboplatino cada 21 días por un total de 6 ciclos, teniendo en cuenta la buena tolerancia de la misma. Con este régimen las tasas de respuesta que se describen son del 26 %, en pauta semanal y en segunda línea de tratamiento. La recomendación es esencialmente para el melanoma cutáneo.<sup>(12)</sup> La dacarbazina es un agente alquilante clásico con el que se han alcanzado tasas de respuesta del 20 % en el melanoma cutáneo, no extrapolables al melanoma de mucosas por su biología, curso clínico y diferente pronóstico,<sup>(13)</sup> lo que empobrece el pronóstico, y limita su uso. En este paciente se utilizó como segundo tratamiento, de forma paliativa dadas las características del caso y en solo 15 días se pudo observar un beneficio clínico dado por la mejoría y resolución del íctero que presentaba el enfermo.

En los melanomas de mucosas y acral, se encuentran con poca frecuencia aproximadamente un (10 a 15 %) mutaciones en el receptor KIT.<sup>(14)</sup> El marcador CD-117 no es suficiente para determinar en los estudios de inmunohistoquímica la expresión de la proteína KIT, que debe ser determinada por la secuenciación de ADN. La presencia de esta mutación permitiría el tratamiento con Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa. Aunque en pacientes con melanoma de mucosa



metastásico y mutación del KIT, la actividad del Imatinib es modesta.<sup>(15)</sup> El gen BRAF también puede encontrarse mutado en el melanoma de mucosa, pero la incidencia es menor que en el melanoma cutáneo y puede encontrarse en un 3-15 % de los casos.<sup>(16)</sup> La inmunoterapia ha sido empleada en estos tumores, fármacos como Nivolumab y el Ipilimumab, han mostrado tasas de respuesta objetiva de un 23,3 % y un 40,9 % respectivamente.<sup>(17)</sup>

El paciente no pudo beneficiarse de estos tratamientos. No obstante, en este caso clínico, tenemos el claro ejemplo de excepción donde el tumor resultó particularmente sensible a la quimioterapia, lo que permitió una supervivencia prolongada y útil.

## Referencias bibliográficas

1. Ahn JY, Hwang HS, Park YS, Kim HR, Jung HY, Kim JH, et al. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2532-9. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3637>
2. Tyrrell H, Payne M: Combatting mucosal melanoma. Recent advances and future perspectives, *melanoma manag.* 2018. DOI: <https://doi.org/10.2217/mmt-2018-0003>
3. Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal melanoma, epidemiology, biology and treatment. *Cancer Treatment and Research.* 2016;167:295-320. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_13).
4. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):516-215.
5. Cheung MC, Pérez EA, Molina MA, Jin X, Gutiérrez JC, Franceschi D, et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:731-8.
6. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3427-33.
7. Rocha-Rodríguez LG, Rocha-Aguirre JE, Correa-Vélez N, Arisa S. Validez diagnóstica de los marcadores inmunohistoquímicos S100, HMB-45, MITF,

tirosinasa, Melan-A/MART-1, PNL2, NKI/C3 para el diagnóstico de melanoma cutáneo. *Dermatol Rev Mex.* 2019;63(3):278-92.

8. Lian B, Cui CL, Zhou L, Song X, Zhang XS, Wu D, et al. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma: an analysis of 706 prospectively-followed patients. *Ann. Oncol.* 2017;28(4):868-73. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw694>

9. Liang KV, Sanderson SO, Nowakowski GS, Arora AS. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clinic Proceedings.* 2006;81:511.

10. Benedeto-Stojanov DA, Nagorni AV, Zivkovic VV, Stojanov DA. Metastatic melanoma of the stomach and the duodenum. *Arch Oncol.* 2006;14(1-2):60-1. DOI: <https://doi.org/10.2298/AOO0602060B>

11. O'Leary DP, Byrnes KG, Power DG, Redmond PH. Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. *Melanoma Res.* 2015;25:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/CMR.000000000000128>

12. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2006 Jan 15;106(2):375-82. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21611>

13. Omata W, Tsutsumida A, Namikawa K, Takahashi A, Oashi K, Yamazaki N, et al. Sequential Combination Chemotherapy of Dacarbazine (DTIC) with Carboplatin and Paclitaxel for Patients with Metastatic Mucosal Melanoma of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Clin Med Insights.* 2017;10:1-5. DOI: <https://doi.org/10.4137/CCRep.S39851>

14. Torres-Cabala, Wang WL, Trent J. Correlation between KIT expression and Kit mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol.* 2009;22:1446-56. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.116>

15. Chaefer T, Satzger I, Gutzmer R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: a retrospective analysis of 75 patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:5753. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005753>

16. Kim HK, Lee S, Kim K, Hwa Heo M, Lee H, CHO J, et al. Efficacy of BRAF inhibitors in Asian metastatic melanoma patients: potential implications of

genomic sequencing in BRAF-mutated melanoma. *Transl Oncol.* 2016;9(6):557-64.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.09.004>

17. Larkin J, D'Angelo S, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in the treatment of advanced mucosal melanoma. *Journal of clinical oncology.* 2017;35:226-35. DOI:

<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Yanelis Longina Mir Espinosa:* Idea original, revisión bibliográfica, redacción del artículo, aprobación del informe final.

*Janet Lamadrid García.* Revisión patológica central, redacción del artículo, aprobación del informe final.

*Juan Edmundo Rodríguez Reigosa:* Redacción del artículo, revisión bibliográfica, aprobación del informe final.

*Marta Osorio Rodríguez:* Idea original, revisión bibliográfica, redacción del artículo, aprobación del informe final.