

## Melanoma Oral Canino.

Dr. Juan Francisco Borrego.

<http://www.vetpraxis.net/2014/08/28/melanoma-oral-canino/>

El comportamiento biológico del melanoma es muy variable y depende en gran manera de la localización anatómica, tamaño, estadio y parámetros histológicos. A pesar de disponer de todos estos factores, hay ocasiones en las que los melanomas se comportaran de una forma impredecible, siendo esta la principal razón por la que necesitamos de forma urgente proyectos de investigación que profundicen en el conocimiento de esta relativamente frecuente y casi siempre extremadamente maligna enfermedad. Para determinar las pruebas necesarias para el estadiaje así como planear el tratamiento y dar un pronóstico se necesitan contestar dos preguntas: ¿Cual es la invasividad local del tumor- y si ya se han producido metástasis. La respuesta a estas preguntas determinan el pronóstico y el tratamiento.

### Diagnóstico

Los melanomas pueden ser un reto diagnóstico, debido a la pleomorfismo de las células pigmentadas. De hecho pueden ser confundidos con carcinomas (epitelioides o células poligonales) , sarcomas (células fusiformes) y neoplasias de células redondas, que

difieren en el pronóstico y tratamiento. Además, la mayoría de los melanomas suelen ser pigmentados pero pueden presentarse como melanoma amelanóticos. Una PAAF de una masa oral puede ser suficiente para diagnosticar el tumor.

Si no fuera así, se recomienda una biopsia incisional a fin de proceder a la tinción inmunohistoquímica del tejido. Esto ayudará a definir la naturaleza de las células de las que se origina el tumor. Las tinciones inmunohistoquímicas para Melan-A , PNL2 , TRP-1 , y TRP-2 son muy sensibles y 100% especificas para el diagnóstico de melanomas orales caninos y pudiéndose solicitar al laboratorio cuando hay alguna duda sobre el origen de la masa.

### Factores Pronósticos

Los primeros estudios o literatura existente en melanomas orales en pacientes caninos data de los años 50 y 60 y ya se resalta la variabilidad en el comportamiento de estos tumores. Es por eso que muchos estudios han tratado de evaluar diferentes factores pronósticos, siendo muy pocos los que han conseguido que sus estudios tuviesen el poder estadístico suficiente o diseño adecuado para considerarlos verdaderamente factores a

tener en cuenta.

### Tamaño y estadio

El tamaño del tumor es un factor pronóstico muy importante. El estadio WHO para los perros con melanoma oral se basa principalmente en el tamaño con el estadios I = < 2 cm de diámetro, estadio II = >2 cm < 4 cm, estadio III = >4 cm y/o metástasis en el ganglio linfático siendo el estadio IV aquellos pacientes con metástasis a distancia. MacEwen et al describieron las supervivencias de pacientes con melanoma tratados solo con cirugía en 17-18 meses (estadio I), 5-6 meses (estadio II) y 3 meses (estadio III). Estudios mas recientes describen supervivencias de aproximadamente 12-14 meses de media realizando cirugía, radioterapia y/o quimioterapia con la mayoría de estos pacientes falleciendo por enfermedad metastásica y no recidiva local.

Existen varias limitaciones al uso del sistema de estadio de la WHO. El primero es que el tamaño del tumor no esta relacionado con el tamaño del paciente. Es por eso que un tumor de 1.8 cm sin metástasis en el ganglio es un estadio I, tanto en un Rottweiler como un chihuahua. Es por eso que se están llevando a cabo estudios teniendo este factor en cuenta. Además la apariencia histológica y otros parámetros/marcadores histopatológicos no se tienen en cuenta en el formato WHO, a pesar de los intentos de introducir estos en el estadiaje. Esta es una de las razones por la que varios grupos han intentado encontrar otros factores pronósticos en un intento de desarrollar otros sistemas de estadiaje. Los estudios realizados en este sentido han seguido encontrando el tamaño como un factor pronóstico muy importante y además se han encontrado otros factores pronósticos negativos como son: cirugías marginales y márgenes quirúrgicos incompletos, localización (mandibular caudal, maxilar rostral van peor), índice mitótico > 3, e invasión ósea/lisis. Sería interesante incorporar estas variables en futuros estudios prospectivos que expandiesen el sistema de estadiaje WHO para determinar el pronostico de una manera mas certera. (TABLA 1)

<b>TABLA 1. FACTORES PRONÓSTICOS VALIDADOS/RECOMENDADOS EN MELANOMAS CANINOS ORALES/LABIO</b> (Modificado de Smedley et al 2011)		
Metástasis a distancia	Mal pronóstico	
Invasión linfática	Mal pronóstico	
Índice mitótico	10 campos consecutivos comenzando en el área con mayor actividad mitótica	
	Evitar zonas ulceradas al evaluarlo	
	< 4/10 hpf	Pronóstico favorable
	≥ 4/10 hpf	Mal pronóstico
Atipia Nuclear	% de núcleos atípicos en 200 células	
	<30%	Pronóstico favorable
	≥30%	Mal pronóstico
Grado de pigmentación	Evaluación subjetiva	
	% de células pigmentadas	
	≥50%	Pronóstico favorable
	<50%	Mal pronóstico
Presencia de ulceración	Sin valor pronóstico	
Nivel de infiltración/invasión	Superficial sin lisis ósea	Pronóstico favorable
	Profunda con lisis ósea	Mal pronóstico
Índice Ki67	Media de núcleos positivos en 5hpf	
	Evitar áreas de ulceración e inflamación evaluando las zonas de mas tinción	
	<19.5	Pronóstico favorable
	≥19.5	Mal pronóstico

### Estadaje

El estadaje en los melanomas orales suele ser bastante simple. La información mínima necesaria incluye una historia completa, hemograma, bioquímica, UA, radiografías torácicas (3 vistas) y un aspirado de los ganglios (ipsilateral y contralateral debido a la gran variabilidad en los patrones de drenaje linfático) exista o no linfadenomegalia. Williams & Packer describieron que en los casos donde existía linfadenomegalia hasta un 70% de los pacientes tenían metástasis, pero lo que era mas importante en ese estudio es que hasta el 40% de los casos donde no existía linfadenomegalia también presentaban metástasis. La realización de una ecografía abdominal no es imprescindible en el caso de melanomas orales debido a la baja tasa de metástasis en órganos abdominales.

### Tratamiento

El tratamiento para los perros que se presentan sin enfermedad metastásica después de realizar el estadaje comienza por un buen control tumoral local. La cirugía es el método más efectivo a la hora de intentar conseguir el control tumoral local, ya que comparado a otras modalidades es una técnica mas rápida, con mayores oportunidades de obtener una cura y un precio normalmente menor que otras modalidades terapéuticas. Debido a lo infiltrativo de este tumor a nivel local, las cirugías suelen implicar amplias maxilectomías o mandibulectomías parciales. A pesar de que este tipo de cirugía conlleva una importante morbilidad, el grado de satisfacción de los dueños es superior al 90%. Es importante recordar la importancia de realizar un estadaje concienzudo ya que la presencia de metástasis cambia drásticamente el tipo de cirugía a emplear, pudiendo valorar tratamiento sistémico u otras terapias paliativas en su lugar.

La radioterapia juega un papel muy importante en los casos de melanoma que no se puede/quiere realizar una cirugía, existe presencia de metástasis en ganglios linfáticos o si el melanoma se ha extirpado con márgenes incompletos. Los melanomas presentan una radiosensibilidad especial en cuanto a que no suelen responder a los protocolos con muchas fracciones de pequeña intensidad (ej, 3-4Gy), que representan la inmensa mayoría de los protocolos utilizados, respondiendo mucho mejor a protocolos hipofraccionados con dosis de aproximadamente 6-9 Gy de manera semanal para una dosis total de 24-36 Gy. Los resultados utilizando estos protocolos son bastante buenos con tasas de respuestas completas que oscilan entre el 53-69% y tasas de respuestas parciales del 25-30%. Desafortunadamente las recidivas y/o las metástasis son frecuentes en estos estudios. Otras terapias que se han descrito incluyen implantes de cisplatino intralesionales, electroquimioterapia con bleomicina, así como muchas otras, sin que se haya generalizado su uso y siendo la tasa de recidivas bastante alta.

El carboplatino está considerado el fármaco quimioterápico de elección basado en el estudio donde se obtuvo una tasa de respuestas del 28% en perros con melanomas no reseccionables (aunque solo un caso tuvo una respuesta completa). Un estudio reciente evaluaba el fármaco en casos de 17 casos de melanoma donde la cirugía no había sido completa en la inmensa mayoría de los casos (15/17) y solo dos pacientes eran un estadio I, siendo los restantes estadios II y III, grupos que a priori deberían tener un peor pronóstico. La supervivencia media fue de 440 días. A pesar de ser un estudio retrospectivo con pocos casos abre la puerta a que se estudie en detalle su utilidad en enfermedad microscópica residual como tratamiento adyuvante postquirúrgico. Otros dos estudios han evaluado el uso del carboplatino en conjunción con la radioterapia (con o sin cirugía) sugiriendo que la quimioterapia no era efectiva a la hora de prevenir metástasis o prolongar la supervivencia.

Usado junto a piroxicam la tasa de respuesta descrita es de un 18%. Existen otras publicaciones usando diversos fármacos como puede ser melfalan, dacarbazina o doxorubicina con escaso éxito y un número reducido de casos tratados. Los estudios realizados hasta la fecha no son muy buenos por multitud de razones, pero aun así parece que se trata de un tumor bastante quimiorresistente al igual que ocurre en medicina humana, por lo que necesitamos nuevas terapias desesperadamente.

Los tratamientos de inmunoterapia representan una opción real para el tratamiento de esta enfermedad. Algunas de las estrategias utilizadas hasta la fecha en veterinaria incluyen el uso de vacunas de células tumorales autólogas (con o sin transfección de citoquinas inmunoestimuladoras y/o antígenos de diferenciación melanosomal), vacunas de células tumorales alogénicas transinfectadas con IL2 o GM-CSF, L-MTP-PE, DNA ligado a fas intralesional, superantígenos bacterianos junto con factores estimuladores de las colonias

de macrófagos o IL2 como adyuvantes, y por último vacunas de células dendríticas. En todos los casos se han obtenido respuestas, aunque muchas de estas técnicas/productos son caros, difíciles de conseguir y a veces no aptas para todos los pacientes.

El ejemplo es la vacuna autóloga que distribuye la Universidad de Wisconsin por el resto de USA, donde hay que mantener cultivos y líneas celulares activas de tal manera que se genere la vacuna de forma individualizada dependiendo de la necesidad del paciente. Es por eso que en muchos casos no se pueden comercializar. La vacuna comercial ONCEPT (Merial) a pesar de ser relativamente difícil de conseguir fuera de USA, es una opción de tratamiento. Se trata de una vacuna con ADN xenogénico. El ADN de la tirosinasa de humana, enzima vital para los melanocitos, es más fácil de purificar en grandes cantidades, introduciéndolo en un plásmido bacteriano unido a una región promotora. Utilizando una pistola intramuscular o intradermal en este caso se introduce en el paciente las células dendríticas locales siendo capaces de presentar el antígeno transcrito y traducido en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas coestimuladoras siendo capaces de montar una respuesta inmune contra la tirosinasa de las células tumorales

A pesar de que la vacuna se ha utilizado de forma generalizada durante más de 5 años en USA son solo dos los artículos publicados (uno con datos favorables y otro negativos). Existe una opinión generalizada en la comunidad científica en oncología que los datos de los estudios que disponemos pueden ser sesgados debido al número de casos reducidos, poblaciones no uniformes, número de pacientes eliminados/censurados en estos estudios, la gran cantidad de información existente que demuestra una gran variabilidad en el comportamiento y agresividad de los melanomas, la poca idoneidad al usar controles históricos y la presencia de datos contradictorios. Todo esto sugiere que la eficacia de la Vacuna ONCEPT a día de hoy no se ha definido con propiedad. Debido a que es un producto que no presenta casi efectos secundarios y que puede haber un potencial de beneficio para el paciente es una opción a discutir con los clientes, pero requiere una conversación en detalle acerca de los pros y contras de la utilización, planteándoles unas expectativas razonables basadas en el nivel de evidencia científica existente.

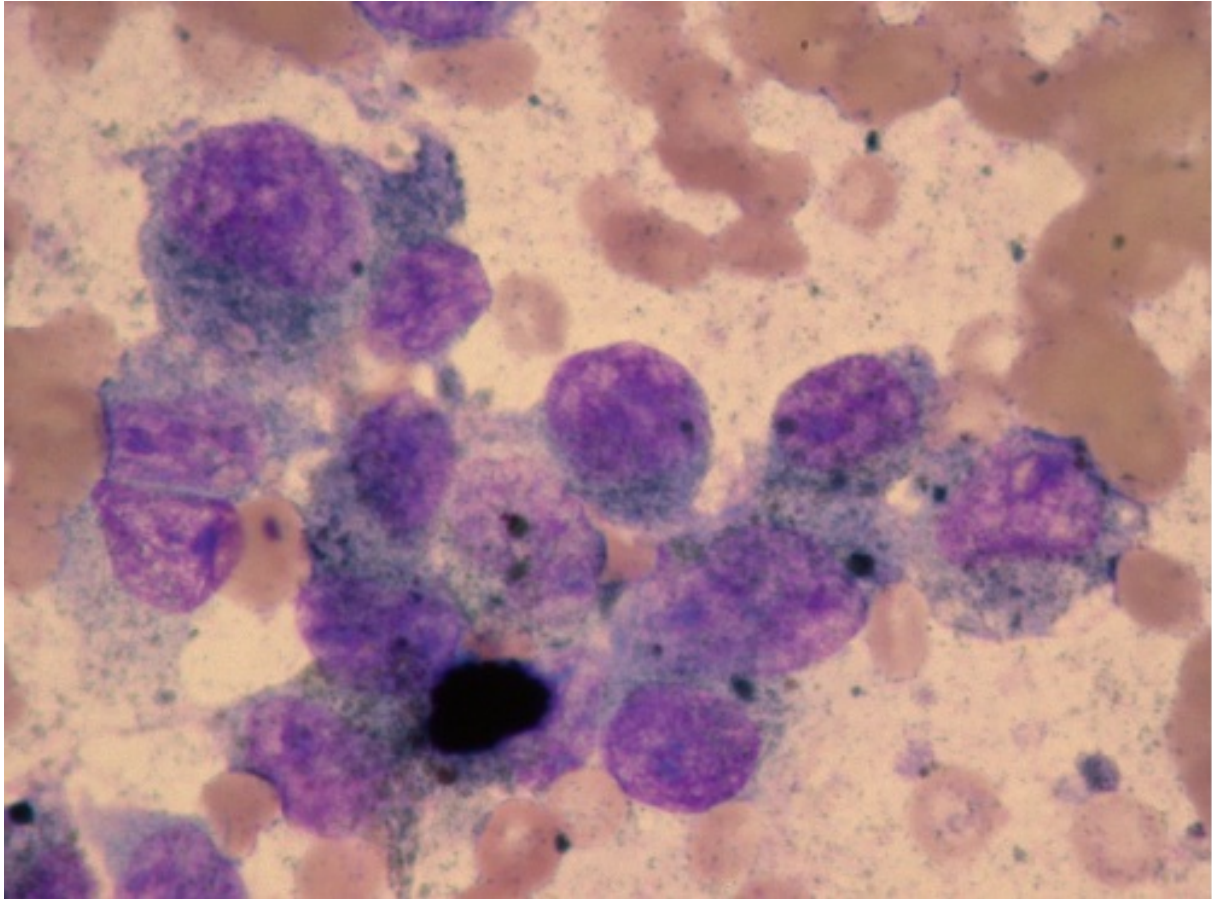
### **Otras terapias.**

Un reciente estudio en ratones xenotransplantados con melanomas caninos demostró que la utilización de ciclofosfamida junto con piroxicam presentaba actividad antiangiogénica disminuyendo no solo la cantidad si no la calidad de los vasos sanguíneos. Este estudio sienta las bases para la realización de estudios en nuestras mascotas con melanoma para determinar si la terapia metronómica puede formar parte del arsenal de fármacos disponibles contra esta enfermedad. Un grupo japonés presentó resultados preliminares en el VCS 2013 usando la ciclofosfamida y piroxicam como tratamiento adyuvante tras cirugía en 73 casos aunque las conclusiones sobre su efectividad son precipitadas debido a los diferentes tratamientos en cada grupo y escaso número de casos por grupo. En la misma

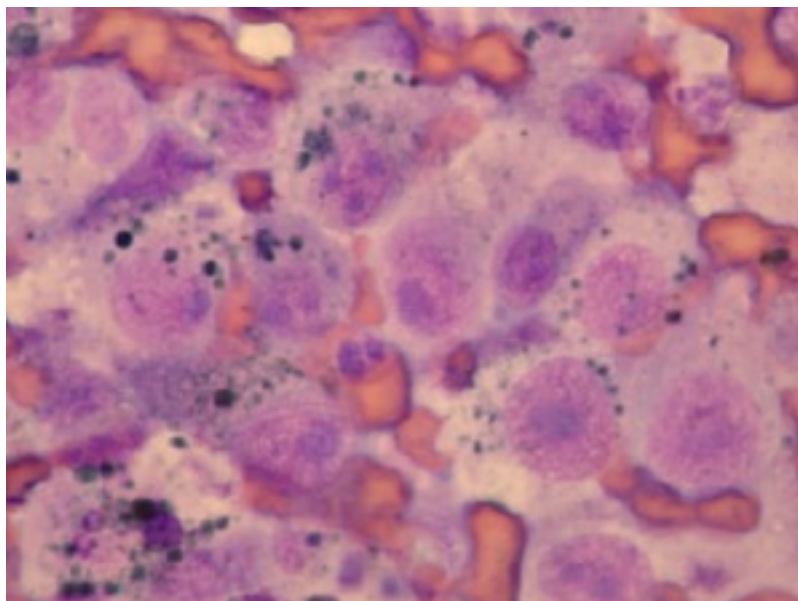
línea usando una terapia antiangiogénica el grupo de especialistas en Oncología de AVEPA (España) ha presentado recientemente un estudio retrospectivo usando fosfato de toceranib donde evidenciaron una respuesta completa en un caso así, como enfermedad estable en varios pacientes, sugiriendo un beneficio clínico en los citados pacientes.

### **Bibliografía**

1. Bergman PJ, Kent Ms, Farese JP. Melanoma. 321-334 In: Withrow, Macewen´s Small Animal Clinical Oncology. (5th Ed) St, Louis, MO, Saunders/Elsevier, 2012.
2. Dank G, Rassnick KM, Sokolovsky Y et al. Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. Vet Comp Oncol. 2014 Mar;12(1):78-84
3. Smedley RC, Spangler WL, Esplin DG et al. Prognostic Markers for Canine Melanocytic Neoplasms: A Comparative Review of the Literature and Goals for Future Investigation. Veterinary Pathology 2011. 48(1) 54-72
4. Simpson RM, Bastian BC, Michael HT et al. Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2014 Jan;27(1):37-47
5. Vail, D. M. (2013), Levels of evidence in canine oncology trials? a case in point. Veterinary and Comparative Oncology, 2013. 11: 167-168.



Citología de melanoma oral donde se pueden observar los típicos granulos de melanina en el citoplasma de los melanocitos



Citología de melanoma poco diferenciado donde no hay mucha presencia de gránulos de melanina



Melanoma oral





Melanoma oral en la mucosa de la comisura labial



Melanoma oral



Administración de la vacuna oncept de Merial en la cara interna del muslo



Respuesta en un caso donde se utilizó la vacuna de melanoma ONCEPT de Merial junto con radioterapia fraccionada



Respuesta en un caso donde se utilizó la vacuna de melanoma ONCEPT de Merial junto con radioterapia fraccionada

---