



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



EDITORIAL

Novedades dermatológicas en el diagnóstico histopatológico y nuevos tratamientos del melanoma



New Dermatological Insights in Melanoma Diagnosis and Treatment

En el presente número de ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS tenemos 2 artículos de revisión de gran interés científico^{1,2}. Ambos son un claro ejemplo de las aportaciones de 2 españoles, Víctor Prieto y Pablo Fernández Peñas, que han forjado su carrera académica lejos de su país de origen, y que contribuyen de forma relevante al conocimiento científico internacional.

Ambos trabajos muestran el conocimiento profundo de los autores sobre el tema que tratan, y a su vez su capacidad de síntesis y simplificación para que el no experto pueda tener toda la información necesaria, actualizada y comprensible, que le resultará de gran utilidad en su práctica clínica diaria.

En el artículo de Nagarajan et al.¹, los autores revisan de forma exhaustiva las nuevas técnicas que se utilizan en el diagnóstico histopatológico del melanoma y las lesiones melanocíticas. Los autores señalan que a pesar de resultar todas ellas de gran ayuda, en la mayoría de los casos de melanoma, el diagnóstico es morfológico, y en aquellos casos difíciles o complejos, es la combinación de la información clínica, la morfología y los estudios moleculares complementarios, la que nos ayudará a establecer el diagnóstico de la lesión en cuestión.

Los autores detallan la utilidad del cromógeno rojo, para evitar la confusión del cromógeno con la melanina, en las inmunohistoquímicas citoplasmáticas tales como la S100, la HMB-45 o la MART-1/Melan-A. Los autores destacan que la sensibilidad de la inmunohistoquímica de S100 es muy elevada para el melanoma (90%), pero no lo es su especificidad, por ello, resulta necesario utilizar otros marcadores más específicos, aunque menos sensibles (HMB-45 o MART-1/Melan-A). El cromógeno marrón continúa siendo útil para las inmunohistoquímicas nucleares tales como MITF, SOX10 o Ki-67, lo que permite realizar tinciones dobles. Los autores recomiendan utilizar la combinación de Ki-67 nuclear para ver el índice proliferativo asociado a la tinción de

MART-1/Melan-A citoplasmática, para identificar correctamente el índice proliferativo de los melanocitos, especialmente cuando existe un infiltrado inflamatorio denso intratumoral. Una de las principales indicaciones de MITF es la de distinguir la proliferación melanocítica intraepitelial en el diagnóstico diferencial del léntigo maligno y la queratosis actínica pigmentada, situación en la cual SOX10 resulta también útil, siendo este último especialmente útil en la identificación del melanoma desmoplásico. La inmunohistoquímica resulta útil, no solamente para contribuir al diagnóstico del melanoma, sino que también puede aportar información sobre su pronóstico, valorando el índice proliferativo (Ki-67) o la valoración de figuras mitóticas (pHH3). Importante destacar que pHH3 detecta células en fase M, pero no es exactamente equivalente al conteo del índice mitótico en dermis que debe realizarse para la estadificación de la AJCC. La detección inmunohistoquímica de la mutación V600E es muy sensible y con una excelente correlación con la determinación molecular de la mutación, y que puede permitir identificar aquellos pacientes con melanoma en etapas avanzadas, tributarios de tratamiento inhibitorio diana. Si bien la mayoría de tumores no requieren de técnicas de biología molecular, el estudio mediante hibridación genómica comparativa (CGH) y el *array*-CGH permiten identificar patrones de pérdidas y ganancias genómicas característicos del melanoma. Para aquellos laboratorios que no pueden acceder a esta tecnología o para aquellos tumores con poca celularidad tumoral, la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) permite identificar de forma concreta algunas de las alteraciones moleculares del melanoma. Al añadir una sonda en 9p21 que permite identificar pérdidas de esta región cromosómica, la técnica de FISH aumenta la sensibilidad y la especificidad para el melanoma. De todos modos, Nagarajan et al., nos advierten que ninguna de estas técnicas es diagnóstica, sin tener en cuenta de forma conjunta la morfología

(hematoxilina-eosina) y, personalmente añadiría, la correlación con las informaciones clínicas del tumor y del paciente.

En los últimos 5 años se ha producido un cambio substancial en el pronóstico de los pacientes con melanoma avanzado, gracias a la irrupción de las nuevas terapias diana que permiten prolongar la supervivencia media más de 2 años. Estas terapias comportan, además, un gran número de efectos adversos cutáneos, que todos los dermatólogos deberíamos conocer. Hwang et al.² revisan de forma exhaustiva los efectos adversos cutáneos asociados tanto a las terapias inhibitoras de las vías de las MAP kinasas, como las inhibitoras del control inmunológico. A pesar de que las terapias inhibitoras del control inmunológico consiguen tiempos libres de progresión más prolongados, las terapias inhibitoras de las vías de las MAP kinasas (inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK) tienen todavía una gran utilidad en el 50% de los melanomas con mutaciones en BRAF, ya que consiguen respuestas rápidas, y benefician a la mayoría de pacientes, al menos de forma inicial, permitiendo controlar los síntomas de la enfermedad avanzada. En la actualidad, la gran cuestión versa en saber qué pacientes pueden beneficiarse más de una u otra terapia, o qué secuencia sería la más adecuada. Para responder a esta cuestión, probablemente deberemos fijarnos no solamente en las características del tumor³, sino también en las características del propio individuo⁴⁻⁶. Estas nuevas terapias presentan una gran cantidad de efectos adversos cutáneos, algunos de ellos muy frecuentes (como la fotosensibilidad del vemurafenib), otros raros pero muy graves (como la necrólisis epidérmica tóxica o el DRESS), otros que pueden asociarse a respuesta al tratamiento (como la aparición de vitíligo en pacientes que reciben inmunoterapia), directamente relacionados con las vías moleculares alteradas (como el síndrome de Grover por la inhibición de la vía de BRAF que influye en la expresión de SERCA2) o curiosos como el ensortijamiento del pelo asociado a las terapias de inhibición de BRAF.

Los autores, con gran experiencia en el manejo de estos pacientes, nos guían en la prevención y tratamiento de ellos. Merece la pena destacar la utilización de la isotretinoína oral para disminuir la incidencia de carcinomas escamosos asociados a la terapia aislada de inhibidores de BRAF, ya que, cuando esta se asocia a inhibidores de MEK, el desarrollo de carcinomas disminuye de forma relevante. Si bien la asociación de inhibidores de MEK disminuye el riesgo de nuevos tumores, aporta nuevas toxicidades como las erupciones acneiformes. La aparición de nuevos melanomas durante la terapia con inhibidores de BRAF podría no quedar protegida al realizar terapia combinada, por lo que se sigue recomendando un control dermatológico estrecho de estos pacientes. A raíz de la mayor implicación de dermatólogos en el seguimiento de estos pacientes, se han descrito multitud de efectos adversos poco frecuentes como paniculitis, Sweet histiocítico o DRESS, y que probablemente en los ensayos iniciales pudieron quedar clasificados como «rash» o erupción cutánea.

Más de la mitad de los pacientes en tratamiento con ipilimumab presentan erupciones máculo-papulares, prurito, erupciones liquenoides, reacciones acneiformes o placas eccematosas. Los síntomas suelen controlarse con tratamientos tópicos que incluyen el uso de corticoesteroides de mediana potencia, pero en algunas ocasiones obligan a suspender el tratamiento. Los tratamientos con anti-PD1 suelen ser mejor tolerados pero, según los autores, el 17% de los pacientes que siguen estas terapias desarrollan reacciones liquenoides.

Por todo ello debemos destacar, de nuevo, la importancia de la implicación de los dermatólogos en el seguimiento de los pacientes con melanoma avanzado, en tratamiento con los nuevos fármacos, ya que un buen control de estos efectos adversos comporta una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, y puede evitar en algunas ocasiones la interrupción de los mismos.

Bibliografía

1. Nagarajan P, Tetzlaff MT, Curry JL, Prieto VG. Use of New Techniques in Addition to IHC Applied to The Diagnosis of Melanocytic Lesions, with Emphasis on CGH, FISH, and Mass Spectrometry [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:17-30.
2. Nagarajan P, Tetzlaff MT, Curry JL, Prieto VG. Use of New Techniques in Addition to IHC Applied to The Diagnosis of Melanocytic Lesions, with Emphasis on CGH, FISH, and Mass Spectrometry [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:17-30.
3. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:2189-99.
4. Robles-Espinoza CD, Roberts ND, Chen S, Leacy FP, Alexandrov LB, Pornputtpong N, et al. Germline MC1R status influences somatic mutation burden in melanoma. *Nat Commun.* 2016;7:12064.
5. Queirolo P, Morabito A, Laurent S, Lastraioli S, Piccioli P, Ascierto PA, et al. Association of CTLA-4 polymorphisms with improved overall survival in melanoma patients treated with CTLA-4 blockade: A pilot study. *Cancer Invest.* 2013;31:336-45.
6. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: Prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol.* 2016;27:732-8.

S. Puig Sardá^{a,b,c}

^a Unidad de Melanoma, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Dermatology Department, Melanoma Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España

Correos electrónicos: spuig@clinic.ub.es, susipuig@gmail.com