

METÁSTASIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: MELANOMA

METASTASES TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: MELANOMA

Dra. María Paz Benavides-Jiménez^A | Dr. Alejandro Zamora-Chavarría^B

RESUMEN

El melanoma es un tipo de cáncer maligno originado de los melanocitos cuyo origen predominante es cutáneo. La tasa de incidencia de metástasis de melanoma al sistema nervioso central ha ido en aumento durante las últimas décadas pero a su vez, la eficacia diagnóstica en estadios tempranos. El melanoma se ubica en tercer lugar en frecuencia de neoplasias metastásicas al sistema nervioso central. Al momento del diagnóstico de una metástasis a nivel central la mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos. El método de elección diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad es la resonancia magnética, sin embargo la tomografía computarizada puede ser empleada como una opción válida. Existen diferentes abordajes terapéuticos que incluyen el manejo quirúrgico y médico que influyen en el pronóstico de estos pacientes a largo plazo. En esta revisión se detalla más a fondo puntos importantes como etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, manejo y pronóstico basado en recopilación bibliográfica con el fin de brindar información actualizada acerca de esta patología.

*Recibido: Febrero 2023
Aceptado: Agosto 2023*

*A. María Paz Benavides Jiménez, Médica General,
Licenciatura en Medicina y Cirugía, San José, Costa
Rica, mapazbj08@gmail.com*

*B. Alejandro Zamora Chavarría, Médico General,
Licenciatura en Medicina y Cirugía, San José, Costa
Rica, alezamorac17@gmail.com*

ABSTRACT

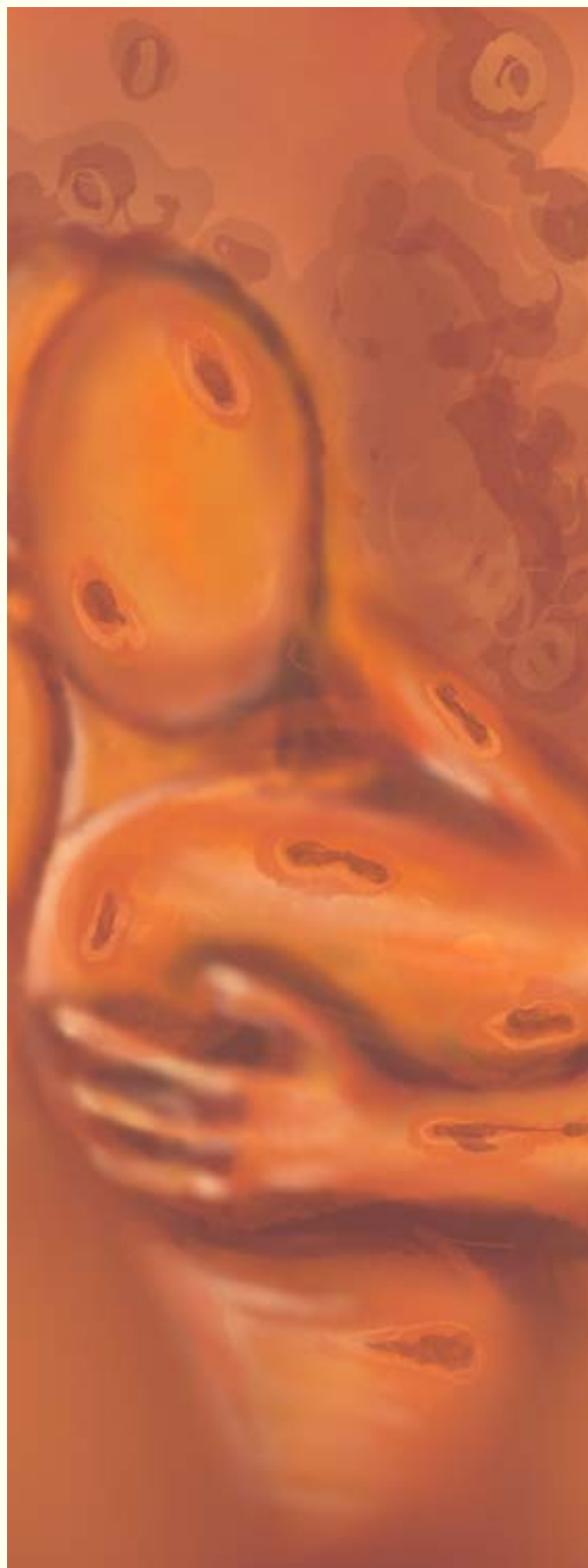
Melanoma is a type of malignant cancer originating from melanocytes whose predominant origin is the skin. The incidence rate of melanoma metastases to the central nervous system has been increasing in recent decades, but in turn, the diagnostic efficacy in early stages. Melanoma ranks third in frequency of metastatic neoplasms to the central nervous system. At the time of diagnosis of a central metastasis, most patients are asymptomatic. The diagnostic method of choice with the highest sensitivity and specificity is magnetic resonance, however computed tomography can be used as a valid option. There are different therapeutic approaches that include surgical and medical management that influence the long-term prognosis of these patients. This review details important points such as etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, management and prognosis based on bibliographic compilation in order to provide updated information about this pathology.

PALABRAS CLAVE

Melanoma, metástasis al sistema nervioso central, mutaciones BRAF, inmunoterapia, pronóstico.

KEY WORDS

Melanoma, central nervous system metastases, BRAF mutation, immunotherapy, prognosis.



INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno que deriva de los melanocitos, el cual en la mayoría de los casos es de origen cutáneo, sin embargo también puede tener inicio a nivel de las mucosas (*oral, vaginal y en la conjuntiva*), en el tracto uveal del ojo y en las meninges.¹

Hasta un 75% de los pacientes con un melanoma pueden desarrollar metástasis al sistema nervioso central y la mayoría se da dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico.⁵

La mayoría de los pacientes con metástasis de melanoma al SNC cuando se realiza el diagnóstico se encuentran asintomáticos, sin embargo se puede presentar con síntomas motores o sensitivos focales, con una variación importante entre la presentación de los síntomas según el tamaño de la metástasis dominante.⁸

La resonancia magnética (*RM*) es la herramienta de elección ante la sospecha de metástasis cerebrales, debido a su alta sensibilidad y especificidad, que avalan su alta capacidad para detectar lesiones de menor tamaño. Sin embargo, si no se puede utilizar la *RM*, la tomografía computarizada sigue siendo una opción válida.⁹ Históricamente, la resección quirúrgica se ha realizado en la minoría de pacientes con melanoma, por lo general para metástasis cerebrales solitarias o con intención paliativa de una lesión sintomática dominante.⁵

En el manejo médico la vía de las mutaciones *BRAF* es uno de los pilares de tratamiento así como también, existen fármacos inhibidores de *MEK* los cuales se emplean en combinación con los inhibidores de *BRAF V600*.²

La inmunoterapia es otra forma de tratamiento contra el melanoma metastásico. Entre las posibles opciones terapéuticas se encuentran los anticuerpos monoclonales contra linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (*CTLA-4*).¹⁰ Además de los anticuerpos contra *CTLA-4*, se ha evaluado la eficacia de los anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra el receptor de la proteína de muerte celular programada 1 (*PD-1*).

Otra modalidad de tratamiento es la terapia de radiación cerebral, usualmente se utiliza de forma paliativa en pacientes con enfermedad diseminada y para conseguir un mejor control de la enfermedad a nivel de sistema nervioso central en combinación con otras opciones terapéuticas. Así como también la radiocirugía estereotáctica la cual se ha comprobado que aumenta la sobrevida. La supervivencia a los 5 años del melanoma metastásico es de alrededor del 15%. En estudios previos se ha documentado que el tiempo promedio desde el diagnóstico de melanoma primario hasta la metástasis cerebral fue de 3,2 años y el promedio de duración de la supervivencia general desde el momento de la metástasis cerebral inicial fue de 12,8 meses.¹²

ETIOLOGÍA

El melanoma es un tumor maligno que deriva de los melanocitos, el cual en la mayoría de los casos es de origen cutáneo, sin embargo también puede tener inicio a nivel de las mucosas (*oral, vaginal y en la conjuntiva*), en el tracto uveal del ojo y en las meninges.¹

En esta neoplasia los acontecimientos oncogénicos iniciales afectan frecuentemente a genes implicados en las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (*MAPK*) y la fosfatidilinositol 3-cinasa (*PI3K*), como *BRAF*, *NRAS* y *KIT*.¹ Se han descrito cuatro patrones de crecimiento principales del melanoma cutáneo, dentro de los cuales el más frecuente es el melanoma de extensión superficial, seguido por el melanoma nodular, el léntigo maligno y por último es menos frecuente el lentiginoso acro.¹

Los melanomas tienen 2 fases de crecimiento, radial y vertical. Durante la fase de crecimiento radial, las células malignas crecen a nivel de la epidermis, sin embargo a medida que evoluciona la neoplasia pasa a la fase de crecimiento vertical, en la cual existe una invasión a la dermis y se desarrolla la capacidad metastásica del melanoma.¹⁴

La estadificación tumoral del melanoma se basa en TNM

(*tumor-ganglios-metástasis respectivamente*), donde la clasificación M se basa en dos aspectos importantes: la localización anatómica de las metástasis a distancia y la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (*LDH*). Dentro de esta estadificación la categoría M1d toma como criterio la metástasis a distancia en el Sistema Nervioso Central.¹

Con respecto al desarrollo y la fisiopatología que se ha descrito sobre las metástasis a SNC se han identificado factores en la barrera hematoencefálica y en el microambiente cerebral implicados en este proceso. Algunos estudios sugieren que la barrera hematoencefálica se encuentra alterada en las áreas de metástasis; dentro de las alteraciones descritas son grandes fenestraciones causadas por la vía del receptor 1 del factor de necrosis tumoral, las cuales aumentan la permeabilidad de la barrera. Además se ha descrito una alteración en las uniones estrechas endoteliales mediada por la angiopoyetina-2 y el aumento de la expresión de desmina en los pericitos.² Sumado a esto también se ha descrito que las células de melanoma requieren beta amiloide ($A\beta$) para crecer y sobrevivir en el microambiente cerebral. El $A\beta$ secretado por el melanoma activa los astrocitos circundantes a un fenotipo pro-metastásico y antiinflamatorio, además suprime la fagocitosis de las células de melanoma por parte de la microglía.³

A su vez se ha encontrado una mayor frecuencia de las metástasis cerebrales por melanoma en pacientes cuyos tumores tienen mutaciones BRAF o NRAS.^{4,13}

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado significativamente en las últimas décadas, siendo más frecuente en poblaciones caucásicas.^{1,14} No obstante, en los últimos años se ha observado una mayor eficacia en la detección del melanoma en un estadio más temprano, sin embargo el porcentaje de melanomas de mayor espesor vertical tumoral (*profundidad de Breslow*) aumenta de manera significativa con la edad y este representa el principal factor pronóstico local.^{1,15}

Hasta un 75% de los pacientes con un melanoma pueden desarrollar metástasis al Sistema Nervioso Central y la mayoría se da dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico.⁵

El origen más común de metástasis al SNC son el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el melanoma, el cual a pesar de no ser el más prevalente, tiene el mayor riesgo de propagación al SNC entre todos los tipos de cáncer comunes.^{2,6} Actualmente no existen factores predisponentes claros asociados a la metástasis del melanoma al SNC, sin embargo en algunos estudios se ha encontrado asociación de esto con el sexo masculino, el melanoma en mucosas, melanomas cutáneos en cabeza, cuello y tronco, la histología (*lentiginoso acral o nodular*) y las lesiones ulceradas y de espesor grueso.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los diferentes subtipos de melanoma cutáneo se pueden distinguir clínicamente ya que existe una clínica muy heterogénea entre los melanomas por ser genéticamente distintos y tener una susceptibilidad diferente a la luz ultravioleta.⁷

No existe una característica específica clínica que asegure o excluya el diagnóstico de melanoma, sin embargo dentro de la clínica del melanoma, el cambio de color y el aumento de tamaño de una lesión existente son las dos características precoces más comunes en ser identificadas.⁷

El acrónimo “ABCDE” es una herramienta útil y sensible, sin embargo poco específica para la detección del melanoma; donde A significa asimetría, B borde irregular y/o mal definido, C que el color varía de un área a otra, D cuando en diámetro es mayor a 5 mm y E cuando hay cambios en la lesión con el tiempo.⁷

También, se ha descrito el signo del “patito feo” que se refiere a las diferencias morfológicas entre una lesión solitaria con los nevos circundantes y el signo de “caperucita roja” que consiste en eritema y/o edema alrededor de la lesión.¹

El índice de Breslow brinda información cuantitativa acerca de la profundidad del tumor en la piel y tejidos más profundos, este espesor se mide en milímetros con un micrómetro ocular desde la parte superior de la capa granular de la epidermis hasta el final de la invasión del melanoma. La profundidad de Breslow se clasifica en: “in situ”, $\leq 1\text{mm}$, 1.01 a 2mm , y $> 2\text{mm}$; esto es fundamental tanto para determinar el tratamiento quirúrgico del melanoma primario como en el pronóstico del paciente.^{1,7,15}

Con respecto a los pacientes con metástasis de melanoma al SNC, cuando se realiza el diagnóstico de esta neoplasia en su mayoría se encuentran asintomáticos, sin embargo se puede presentar con síntomas motores o sensitivos focales, con una variación importante entre la presentación de los síntomas según el tamaño de la metástasis dominante. Por el contrario, el número de metástasis al momento del diagnóstico no se asocia con los síntomas de presentación.⁸

La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente en pacientes con metástasis en cerebelo y en el puente. Las convulsiones y déficit motor o sensitivo ocurren con mayor frecuencia en pacientes con metástasis en el lóbulo frontal y parietal. Un porcentaje importante se presenta de manera inespecífica, con cambios en el estado mental u otras alteraciones neurológicas sin un déficit focal.⁸

DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética (RM) es la herramienta de elección ante la sospecha de metástasis cerebrales, debido a su alta sensibilidad y especificidad, que avalan su alta capacidad para detectar lesiones de menor tamaño. Sin embargo, si no se puede utilizar la RM, la tomografía computarizada sigue siendo una opción válida.⁹

La TC mostrará lesiones isodensas en contraste con el parénquima cerebral, que se intensificarán con la aplicación de medio de contraste intravenoso. Cuando las lesiones aparecen hiperdensas, se puede sospechar un sangrado secundario, especialmente en histologías asociadas con alto riesgo de sangrado espontáneo como melanoma.⁹

La sensibilidad y especificidad de las tomografías computarizadas son del 92% y 99%, respectivamente, y son considerablemente más altas en tumores que tienen una alta incidencia de metástasis en el sistema nervioso central. La RM tiene una capacidad para detectar lesiones menores de 1 cm, hasta un 70% más sensible que la TC, y esto aumenta en casos de metástasis múltiples.⁹

USO DE ESPECTROSCOPIA⁹

La espectroscopia es una técnica de resonancia magnética que permite evaluar las características metabólicas de las lesiones. Entre los principales metabolitos asociados se encuentra la colina el cual es un marcador de cambio celular, los lípidos los cuales se encuentran elevados en casos de daño celular severo y el lactato que se relaciona a metabolismo anaerobio y necrosis, hallazgos comunes en metástasis cerebrales.

MANEJO QUIRÚRGICO Y MÉDICO

MANEJO QUIRÚRGICO:

Históricamente, la resección quirúrgica se ha realizado en la minoría de pacientes con melanoma, por lo general para metástasis cerebrales solitarias o con intención paliativa de una lesión sintomática dominante.⁵

La cirugía está respaldada cuando existe una lesión solitaria y el paciente se encuentra en un estado funcional adecuado, cuando existe enfermedad extracraneal controlada o si el tumor es grande y se localiza en la fosa posterior. Si hay lesiones múltiples, la cirugía aún puede estar indicada si hay una lesión dominante que esté causando síntomas; agrandamiento de metástasis hemorrágicas o quísticas o si hay necesidad de toma de tejido para diagnóstico.⁵

MANEJO MÉDICO:

En el melanoma, las mutaciones BRAF V600E y V600K son las formas más comunes, abarcan más del 90 % de las mutaciones V600 y provocan la activación constitutiva de la vía RAS-RAF-MAPK.²

La vía de las mutaciones BRAF es uno de los pilares de tratamiento. El vemurafenib y dabrafenib son fármacos aprobados y utilizados para la inhibición del BRAF V600. A su vez, existen fármacos inhibidores de MEK (*dabrafenib, trametinib, vemurafenib, cobimetinib, encorafenib y binimetinib*) los cuales se emplean en combinación con los inhibidores del BRAF V600.²

La inhibición combinada de BRAF/MEK condujo a una mejora en la supervivencia libre de progresión de aproximadamente 6 meses a 11 meses o más en pacientes con melanoma metastásico.²

La inmunoterapia es otra forma de tratamiento contra el melanoma metastásico. Entre las posibles opciones terapéuticas se encuentran los anticuerpos monoclonales contra linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (*CTLA-4*) como lo es el ipilimumab.¹⁰ Además de los anticuerpos contra CTLA-4, se ha evaluado la eficacia de los anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra el receptor de la proteína de muerte celular programada 1 (*PD-1*), como pembrolizumab y nivolumab, en pacientes con metástasis cerebral.¹⁰

Estos anticuerpos bloquean la unión de PD-1 a sus ligandos, el ligando de muerte programada (*PD-1*) y PD-L2, que a menudo se regulan al alza en las células tumorales y en el microambiente tumoral, donde suprimen las respuestas de las células T.¹⁰ Otra modalidad de tratamiento es la terapia de radiación cerebral, usualmente se utiliza de forma paliativa en pacientes con enfermedad diseminada y para conseguir un mejor control de la enfermedad a nivel de sistema nervioso central en combinación con otras opciones terapéuticas.⁴

La radiocirugía estereotáctica (*SRS*) administra radiación enfocada utilizando una de tres modalidades: bisturí gamma (*para lesiones intracraneales de tamaño pequeño a mediano*), rayos X de alta energía administrados a través de fotones en un acelerador lineal para atacar tumores más grandes en múltiples sesiones o haces de protones. La *SRS* ha contribuido enormemente a mejorar la mediana de supervivencia general de los pacientes con metástasis de melanoma a sistema nervioso central de 4 meses a 6 a 8 meses.⁴

En términos generales, la *SRS* se limita a lesiones de menos de 3 cm de diámetro, mientras que la resección quirúrgica (*con o sin terapia de radiación cerebral*) se usa para lesiones más grandes. Las ventajas de *SRS* sobre la cirugía más terapia de radiación cerebral incluyen una menor morbilidad del procedimiento y un tiempo de recuperación rápido. La *SRS* puede provocar necrosis por radiación con leucoencefalopatía inflamatoria circundante y edema cerebral, pero no precipita el deterioro cognitivo observado en la terapia de radiación cerebral.⁴

PRONÓSTICO

Históricamente, los pacientes de melanoma con metástasis cerebral tenían un pronóstico sombrío. Antes del año 2000, la media de supervivencia era de 3 a 4 meses con una supervivencia a un año <10%. Los avances significativos realizados en las últimas dos décadas con la radioterapia en las metástasis cerebrales, así como la terapia sistémica en el melanoma, han mejorado significativamente el pronóstico.^{11,13}

En un estudio retrospectivo el cual involucró a 425 pacientes con 2488 metástasis cerebrales, se evidenció que pacientes diagnosticados con melanoma metastásico a sistema nervioso central entre 2015 y 2019 experimentaron mayor sobrevida en comparación a aquellos diagnosticados entre 2010 y 2014 (*13 meses vs 7 meses*). En este mismo estudio se determinaron como factores de mal pronóstico el uso de inmunoterapia previo a las metástasis cerebrales, el nivel de LDH en suero, la presencia de enfermedad extracraneal diseminada y la enfermedad leptomeníngea.¹²

La supervivencia a 5 años del melanoma varía del 97 % en estadios tempranos al 40 % en los tardíos. La supervivencia a los 5 años del melanoma metastásico es de alrededor del 15%. En estudios previos se ha documentado que el tiempo promedio desde el diagnóstico de melanoma primario hasta la metástasis cerebral fue de 3,2 años y el promedio de duración de la supervivencia general desde el momento de la metástasis cerebral inicial fue de 12,8 meses.¹²

CONCLUSIÓN

La detección del melanoma cutáneo en los últimos años se ha logrado realizar en un estadio más temprano, sin embargo esta neoplasia presenta un riesgo aumentado de hacer metástasis al SNC. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea, convulsiones y déficit motor o sensitivo, sin embargo la mayoría se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico; por lo que ante la sospecha de metástasis a SNC la resonancia magnética es el estudio de imagen de primera línea por su alta sensibilidad y especificidad, pudiendo detectar lesiones de menor tamaño. Actualmente existen terapias médicas dirigidas y también la radiocirugía estereotáctica (SRS) que han mejorado la supervivencia de manera importante en los pacientes con melanoma con metástasis cerebrales, con un promedio de supervivencia de 12.8 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4ta ed. ELSEVIER; 2019.
2. MakawitaS,TawbiHA.NonsurgicalManagementofMelanomaBrainMetastasis: Current Therapeutics, Challenges, and Strategies for Progress. American Society of Clinical Oncology Educational Book. junio de 2021;(41):79-90.
3. Kleffman K, Levinson G, Rose IVL, Blumenberg LM, Shadaloey SAA, Dhabaria A, et al. Melanoma-secreted Amyloid Beta Suppresses Neuroinflammation and Promotes Brain Metastasis. Cancer Discov. Mayo 2022; 12(5):1314-1335.
4. Kibbi N, Kluger H. The Treatment of Melanoma Brain Metastases. Curr Oncol Rep. diciembre de 2016;18(12):73.
5. Tawbi H, To TM, Bartley K, Sadetsky N, Burton E, Haydu L, et al. Treatment patterns and clinical outcomes for patients with melanoma and central nervous system metastases: A real- world study. Cancer medicina. Enero 2022; 11(1):139-150.
6. KarzA,DimitrovaM,KleffmanK,Alvarez,BreckenridgeC,AtkinsMB,BoireA,et al. Melanoma central nervous system metastases: An update to approaches, challenges, and opportunities. Pigment Cell Melanoma Res. noviembre de 2022;35(6):554-72.
7. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. Fitzpatrick's Dermatology. 9na ed. McGrawHill; 2019.

8. Bander ED, Yuan M, Carnevale JA, Reiner AS, Panageas KS, Postow MA, et al. Melanoma brain metastasis presentation, treatment, and outcomes in the age of targeted and immunotherapies. *Cancer*. 15 de junio de 2021;127(12):2062-73.
9. Enrique GV, Irving SR, Ricardo BI, Jesus FL, Alan RM, Inigo VAA, et al. Diagnosis and management of brain metastases: an updated review from a radiation oncology perspective. *JCMT* [Internet]. 11 de julio de 2019 [citado 21 de enero de 2023];2019. Disponible en: <https://jcmtjournal.com/article/view/3147>
10. Nieblas-Bedolla E, Nayyar N, Singh M, Sullivan RJ, Brastianos PK. Emerging Immunotherapies in the Treatment of Brain Metastases. *The Oncologist*. 1 de marzo de 2021;26(3):231-41.
11. Lekkala MR, Mullangi S. Malignant Melanoma Metastatic To The Central Nervous System [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562305/>
12. Janavicius M, Lachej N, Anglickiene G, Vincerzevskiene I, Brasiuniene B. Outcomes of Treatment for Melanoma Brain Metastases. Lebowhl M, editor. *Journal of Skin Cancer*. 5 de noviembre de 2020;2020:1-10.
13. Johannet P, Simons M, Qian Y, Azmy N, Mehnert JM, Weber JS, et al. Risk and tropism of central nervous system (CNS) metastases in patients with stage II and III cutaneous melanoma. *Cancer*. Octubre del 2022;128(20):3620-3629.
14. Heistein JB, Acharya U, Mukkamalla SKR. Malignant Melanoma. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 23 de enero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
15. González VE, Roque L, Pedraza EM, Rodríguez LL, González M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. [Internet]. Rea, Finlay. Marzo del 2021 [citado 23 de enero del 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-2434202100010001 0