



125
21
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL
EN PACIENTES GERIATRICOS

TESINA

QUE PRESENTA :

HUERTA HERNANDEZ RAFAEL ERNESTO

SoBo *Rafael* *Huerta*

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

Directores de Tesina:

MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS
CD.ROLANDO DE JESUS BUNEDER



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F. 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO:

Mi "*ALMA MATER*" que por medio de cual nos da la oportunidad de prepararnos para el ejercicio profesional y servicio de nuestra nación.

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA:

Por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios en éste plantel; donde no sólo obtuve en sus aulas el conocimiento, sino también un gran respeto hacia la vida del ser humano y la responsabilidad de continuar en la preparación para mantener la salud como parte integral del individuo.

A MIS PROFESORES:

Por su paciencia, el apoyo constante y por compartir sus conocimientos sin reserva alguna con el propósito de preparar y educar .

A LA MAESTRA BEATRIZ ALDAPE :

Le hago un profundo agradecimiento ya que me guió en forma amable y voluntaria y con gran profesionalismo en este trabajo, incluyendo su confianza y respaldo.

A MIS PADRES :

Por su apoyo, confianza, regaños y palabras de aliento cuando lo necesitaba, e infundir en mí los valores de responsabilidad y honradez; pero sobre de todas estas cosas por su gran Amor que me han dado.

A MIS HERMANOS:

MAURICIO Y RODRIGO

Por contar con su cariño y apoyo cuando lo necesité y espero que no olviden que contarán con el mío incondicionalmente cuando así lo necesiten.

A MIS FAMILIARES :

Los cuales me han enseñado la unión y respeto hacia mis raíces y costumbres.

A MIS AMIGOS :

Por contar con ellos durante la carrera y fuera de ella como grandes personas ante todo y disculpen que no los mencione, ya que esta lista sería enorme.

A LILIANA:

Por su Amor y Ternura ; ya que ella es el más claro ejemplo y testigo de mis anhelos y de mi Amor.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIÁTRICOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MELANOCITOS, HISTOLOGÍA, EMBRIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA.....	2,3
III. DEFINICIÓN.....	4
IV. ETIOLOGÍA.....	4-5
V. EPIDEMIOLOGÍA.....	6-7
VI. LOCALIZACIÓN.....	8
VII. TIPOS.....	8-22
VIII. INMUNOLOGÍA.....	22-24
IX. ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS.....	24-29
X. DIAGNÓSTICO.....	29-31
XI. PRONÓSTICO.....	31-37
XII. TRATAMIENTO.....	37-39
XIII. CONCLUSIONES.....	40-41
GLOSARIO.....	42-45
BIBLIOGRAFÍA.....	46-48

LISTA DE FIGURAS

1. FIGURA 1.....	12
2. FIGURA 2.....	14
3. FIGURA 3.....	15
4. FIGURA 4.....	16
5. FIGURA 5.....	18
6. FIGURA 6.....	19

7. FIGURA 7.....	20
8. FIGURA 8.....	21
9. FIGURA 9.....	25
10. FIGURA. 10.....	26
11. FIGURA. 11.....	27
12. FIGURA. 12.....	28

LISTA DE TABLAS

1. Tabla 1	5
2. Tabla 2	30
3. Tabla 3	30
4. Tabla 4.....	32
5. Tabla 5.....	35

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

I. INTRODUCCIÓN

El melanoma de cavidad bucal es una patología descrita por Weber en el año de 1856 por primera vez descrita en mucosa de cabeza y cuello⁽¹⁸⁾; es muy poco frecuente a nivel mundial, ya que sólo pertenece al 0.2 % de todos los melanomas y desafortunadamente cuando es identificado este tumor alcanza niveles de invasión severos, ocasionando que el 92 % de los pacientes fallezca; esto es debido a una clasificación que se limita sólo a la región dérmica. El objetivo de este trabajo se limita sólo a una revisión bibliográfica, proporcionando datos de tipo clínico, histológico, con una terapéutica en la cavidad bucal y la metástasis del melanoma. Este tumor se observa más en pacientes de la tercera edad y afecta más al sexo masculino a nivel mundial. Pero en nuestro país al igual que en Japón es más frecuente en el sexo femenino.



MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

II. MELANOCITOS, HISTOLOGÍA, EMBRIOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA

El melanoma de cavidad bucal es una neoplasia maligna de los melanocitos de la mucosa bucal ⁽¹⁸⁾.

Los melanocitos son células pertenecientes al grupo de los no queratinocitos ó células claras que no contienen tonofilamentos, por lo general no forman uniones desmosómicas, son células de localización basal que producen el pigmento oscuro llamado melanina, son los encargados al menos en parte, de la coloración global de la mucosa bucal.

Se derivan de la cresta neural, estas células comparten un origen común con los odontoblastos, los melanocitos emigran a la capa basal de la epidermis y del epitelio bucal, donde se conservan como una población de células que se autoreproduce. Se caracteriza por la presencia de largas prolongaciones celulares conocidas como dendríticas, estas extensiones citoplasmáticas pasan entre los queratinocitos adyacentes, los melanocitos carecen de desmosomas y tonofilamentos; no obstante, contienen una extensa zona del aparato de Golgi y un retículo endoplasmático rugoso, donde se sintetiza la enzima **tirosinasa**.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL. EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

El pigmento oscuro llamado melanina se sintetiza y almacena en inclusiones densas de forma oval conocidas como **melanosomas**, y la tirosina en presencia de tirosinasa se convierte en **DOPA** que más tarde se polimeriza para formar la **melanina**, los melanosomas son transferidos a los queratinocitos, por un mecanismo no comprendido por completo, desde las dendritas del melanocito al estrato espinoso.

Se ignora también la función de los melanocitos en la cavidad bucal; en especial porque no parece tener un valor de protección contra la radiación ultravioleta.

Todos los individuos poseen en el mismo número de melanocitos independientemente del color de la piel y de la mucosa bucal 1 gramo por melanocito, presentando variaciones dentro de éste rango.

Las diferencias de la pigmentación son sobre todo resultado de la actividad de los melanosomas y de los procesos enzimáticos dentro de ellos. Las regiones de la mucosa bucal en donde es más evidente la pigmentación por la melanina es la encía; la mucosa de cavidad bucal, el paladar duro y la lengua ⁽³⁾.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

III. DEFINICIÓN

El melanoma de la cavidad bucal se define como el crecimiento acelerado de los melanocitos y la penetración de estos a la membrana basal desarrollando una respuesta de linfocitos, célula-huésped como respuesta inmunitaria en la cual se pueden encontrar macrófagos y melanófagos ⁽¹⁹⁾.

IV. ETIOLOGÍA

Se sabe muy poco acerca del por qué y cómo algunos individuos de la tercera edad pueden presentar el melanoma; se ha catalogado como multifactorial.

Durante años se creyó que muchos de los melanomas se desarrollaban en nevos pigmentados preexistentes en particular en nevos de unión. Algunos autores consideran que los nevos de unión no están histogenéticamente relacionados con los melanomas, es muy posible que las lesiones interpretadas como nevos de unión sean de hecho displásias melanóticas premalignas ⁽¹⁹⁾.



MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

También se ha sugerido el papel de los traumatismos por las prótesis superiores por presentarse con más frecuencia en el paladar ⁽¹³⁾. Pero como se verá más adelante no es en todos los casos.

Es importante saber que el embarazo no causa de iniciación el melanoma, pero puede desencadenar recurrencias; posiblemente por factores hormonales ⁽²⁰⁾.

En la Tabla I se describen los factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO

*ESTADO INDIVIDUAL DEL SISTEMA PIGMENTARIO.

Factor de riesgo ("sistema pigmentario inestable") con numerosos nevocelulares, particularmente si son de tipo displásico.

*DEFENSA TUMORAL INDIVIDUAL.

Se considera factores de riesgo los estados de inmunosupresión.

* PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.

Factor de riesgo: incidencia familiar (nevus displásicos, melanomas)

*FACTOR HORMONAL.

De tipo estrogénico (15).

*CONCEPTO PATOGENICO.

Malignización progresiva del tumor por alteración de la regulación del crecimiento de los melanocitos (proliferación tumoral), pérdida de la multiplicación normal (formación de un número cada vez mayor de clonas celulares tumorales nuevas), evolución clonal (creciente selección de las clonas celulares malignas) y, finalmente, aparición de células tumorales malignas (18).

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

V. EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma de cavidad bucal tiene una frecuencia baja ya que éste tumor representa en 10% - 20% de todos los melanomas, de estos el 50% están localizados en el tracto aerodigestivo superior y de los de la cavidad bucal representa la mitad de los mismos a nivel mundial ⁽⁹⁾.

El melanoma en cavidad bucal tiene una incidencia variable de un país a otro, se considera a cuatro países como son: E.U.A., India, Japón y México.

En E.U.A. al igual que en México presenta una incidencia de 0.2% al 8% de todos los melanomas ^(17,18). En la India representa el 5.7% ⁽⁵⁾, y en Japón va del 11% al 12.4% de todos los melanomas ⁽²²⁾.

E.U.A.

En un estudio de Rapini de 1985, hace un reporte de 83 casos; tomando en cuenta los últimos 6 casos expuestos en éste mismo artículo; se considera que el 45% son pacientes de la tercera edad, y el 50% se presenta en el sexo masculino ⁽¹³⁾.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

INDIA.

En enero de 1996 en un estudio de los últimos 10 años del Centro Regional de Cáncer se observó que en 14 pacientes, el 50% pertenece a lo que se considera pacientes de la tercera edad; también se observó una alta incidencia en el sexo masculino ⁽⁵⁾.

JAPÓN.

De julio de 1994 en una examinación clínica de 20 casos se observó que en más del 95% de las personas son de la tercera edad ya que a diferencia de los países mencionados con anterioridad; aquí el tumor prevalece en el sexo femenino reportándose en 11 mujeres de los 20 pacientes⁽²²⁾.

MÉXICO

Es un análisis clínico-patológico de 20 casos de melanoma de cabeza y cuello, estudiados en el Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de 1973-1989. De los 20 casos incluidos en este estudio hubo 11 mujeres y 9 hombres; la edad promedio fue de 56 años y de acuerdo a su localización se documentaron 14 casos (70%) en la cavidad bucal ⁽¹⁸⁾.

VI. LOCALIZACIÓN

El melanoma de la cavidad bucal en 80% de los casos revisados se localiza en el paladar, siguiendo la ancia superior; otros sitios con menor frecuencia es la mucosa bucal, encía inferior, piso de boca y lengua ⁽¹²⁾; aunque en esta última hay que considerar que es la más afectada en primer lugar; cuando se presenta el melanoma en la región de cabeza y cuello ⁽¹¹⁾

VII. TIPOS

La clasificación de Clark de 1975 donde presenta las fases de crecimiento del melanoma, son dos ⁽¹⁹⁾:

A. Fase de crecimiento radial

Es la primera fase inicial del crecimiento del tumor, el cual puede durar muchos años, el proceso se confina a la epidermis. Las células neoplásicas desaparecen al madurar normalmente las células epiteliales y aunque algunas células neoplásicas penetran en la membrana nasal, son destruidas por una respuesta inmunitaria de células huésped.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

B. Fase de crecimiento vertical

Comienza cuando las células neoplásicas se propagan en la dérmis subyacente. Esto tiene lugar debido a un aumento de la agresión de las células neoplásicas, a la disminución de respuesta célula huésped o una combinación de ambas. Es posible que se presente metástasis una vez que el melanoma entra en ésta fase. Como ya se mencionó no todos los melanomas tienen ambas fases de crecimiento.

Este mismo autor hizo un clasificación para los melanomas de acuerdo al nivel de invasión en ^(6,13):

Nivel I .

Melanoma "in situ". Se localiza sobre la superficie de la membrana basal; una biopsia excisional es la terapéutica, no da metástasis y no es una lesión agresiva.

Nivel II.

Penetración de la membrana basal, con una invasión en la zona papilar de la dérmis; y de un 90% al 80% tiene una probabilidad de sobrevida a 5 años.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Nivel III.

La zona es cubierta por el tumor pero no ha invadido todavía la zona reticular subyacente de la dérmis y en un 50% hay una probabilidad a 5 años de vida.

Nivel IV.

La zona reticular de la dérmis ya es invadida; y hay una probabilidad del 50% de sobrevida a 5 años.

Nivel V.

Invasión de grasa subcutánea; y el 30% de sobrevida es a 5 años.

De acuerdo a éste criterio, se encontró que no podían ser clasificados de la misma forma los melanomas de la cavidad bucal; ya que esta clasificación sólo está confinada a la dérmis y no a la mucosa.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Pero el primero en introducir una clasificación de nivel microscópico fue Breslow en 1970 ⁽⁶⁾. Donde de una manera general menciona que los melanomas menores de 0.76 milímetros raramente metastizan y pueden retirarse con seguridad con márgenes más estrechos y los mayores de 0.76 milímetros por lo regular deben extirparse con un margen periférico de 1 a 3 cm., según el sitio, el grosor y profundidad.

El melanoma, como es tradicional en la medicina dermatológica, está dividida por cinco tipos: melanoma lentigo maligno, melanoma de extensión superficial, melanoma acral lentiginoso, melanoma nodular y melanoma mucoso-lentiginoso ⁽⁶⁾.

I.- El melanoma lentigo maligno (MLM).

Surge de una lesión preexistente del lentigo maligno (peca melanótica de Hutchinson) y se presenta en personas caucásicas, no se ha visto en personas de raza oscura se caracteriza por una proliferación de melanocitos de aspecto anormal a lo largo de la unión dermo-epidérmica y la invasión final de dichas células para producir tumores dérmicos; ésta lesión no presenta una fase de crecimiento vertical; se encuentra de preferencia en áreas expuestas al sol, en especial cara, afecta con más frecuencia a las mujeres (Fig. 1). Estos melanomas comprenden casi el 5% del total de los melanomas cutáneos primarios y tienden a presentarse en personas de la tercera edad ^(6,10). En un estudio basado en una población del oeste de

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Australia la incidencia del melanoma de extensión superficial (MES) fue de 14.3% y la incidencia del MLM fue de 1.8% por 100,000 personas por año. La incidencia del MLM incremento progresivamente con la edad y asociada con nevo precursor y una exposición al sol continua por cuestiones preocupacionales, mientras que el MES está asociado a una exposición intermitente ⁽⁶⁾.

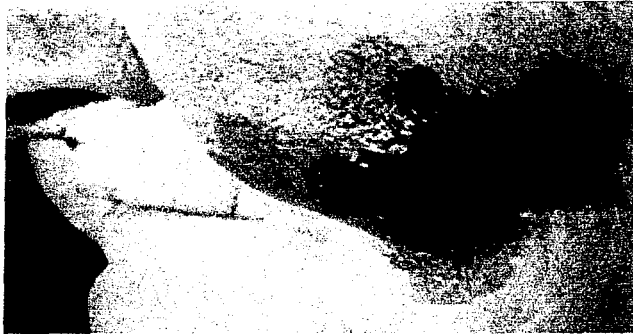


Fig.1 Melanoma Lentigo Maligno

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

II.- El melanoma de extensión superficial (MES).

Es la forma más común de todos los melanomas y es casi el 80% de los casos. Este tipo de tumor es más frecuente en las extremidades inferiores en mujeres y en la espalda en varones. La lesión se presenta como una pápula o como una placa plana, ligeramente elevada, pigmentada, a menudo con un contorno poco irregular, las lesiones más tempranas son máculas pequeñas de 1 a 2 centímetros de color marrón a beige con bordes ligeramente irregulares con poca tendencia temprana a formar un nódulo (Fig. 2). Su tamaño varía de manera considerable, el crecimiento origina un contorno, con tintes que van del negro al pardo oscuro, a matices más claros. Es común un borde rojo, a demás, algunas áreas pueden mostrar regresión parcial, e hipopigmentadas crecen con lentitud pero con una microinvasión y una fase de crecimiento radial "in situ" con presencia de nidos discretos de células melanóticas de aspecto atípico dentro de la unión dermoepidérmica y la dérmis en sí. Estos nidos contrastan con la proliferación de melanocitos atípicos individuales que se observa a lo largo de la unión dermoepidérmica en el lentigo maligno ^(6,10).

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Respecto a la placa que presenta esta lesión el criterio ha sido discutido y bajo ésta palabra mnemónica **ABCDE** (A: asimetría; B: bordes irregulares; C: variación en el color; D: diámetro grande y E: elevación de la lesión) ⁽⁶⁾.



Fig. 2 Melanoma de extensión superficial

III.- El melanoma acral lentiginoso (MAL).

Corresponde a menos del 10% de todos los melanomas, es el tipo más común en personas de raza negra, con frecuencia es difícil diagnosticarlo y el retraso en el diagnóstico puede originar la muerte en el paciente. Las lesiones aparecen en las palmas de las manos y de los pies; (Fig. 3) aunque clínicamente puedan simular el lentigo maligno con la expansión irregular radial o una lesión muy pigmentada, tiende a producir nódulos más profundos con mayor facilidad que los MLM y en consecuencia el pronóstico es mucho más favorable. Además las características que pueden observarse en áreas de piel más delgadas con frecuencia ocultas por el grosor de la capa córnea que los recubre en éstas áreas. El MAL puede manifestarse primero con una estría pigmentada de la uña acompañada en ocasiones de una coloración parda de la cutícula ^(6,10).



Fig. 3 Melanoma acral lentiginoso

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

IV.- El melanoma nodular (MN).

Difiere del MLM y los MES porque no contiene una fase de crecimiento radial, éstas lesiones se observan en la clínica como nódulos que crecen en sentido horizontal y vertical; es mucho más común en varones y ocurre en cualquier edad, entre lo más común del MLM y del MES, comprende casi el 15% de todos los melanomas cutáneos primarios, éste tipo de tumor ocurre más en la cabeza, cuello y tronco, se presenta como nódulos pigmentados aunque puede haber formas amelanóticas; estas lesiones crecen con más rapidez que otras formas y pueden ulcerarse; el MN es más común en gente de raza negra y otros pacientes de tez oscura. Al microscopio el MN muestra células tumorales limitadas al nódulo, con poca proliferación melanótica en la unión de la extensión lateral del nódulo (Fig.4). El diagnóstico diferencial es con lesiones nodulares como nevocelular epitelial, especialmente con nevo de Spitz; el carcinoma de células escamosas. También es importante aclarar que el criterio **ABCDE** no es aplicable al MN ya que puede presentarse simétrico y con una escasa pigmentación, hasta amelanótico ^(6,10).

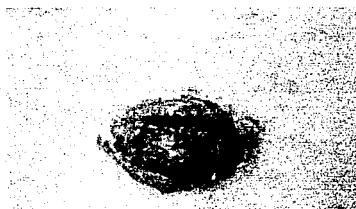


Fig. 4. Melanoma nodular

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

V. - El melanoma mucoso-lentiginoso (MM-L).

Aunque muchos melanomas mucosos presentan una fase de crecimiento vertical también pueden presentarse como un MN con un comportamiento de crecimiento radial no tumoral con una arquitectura lentiginosa y con una citología dendríticas similar al MAL. Clínicamente se observa una placa que presenta una fase de crecimiento radial exhibiendo un rasgo cardinal de cualquiera de los melanomas en la fase de progreso del tumor; los bordes son mal definidos e impalpables y la lesión con una extensa fase de crecimiento radial que son más difícil de distinguir cuando la mucosa se observa sana. Si se presenta un nódulo tumoral con una fase de crecimiento radial es más o menos una masa esférica que suele ser en gran parte amelanótica y ulcerada.

Representa menos del 5% de todos los melanomas en donde los sitios más comunes son la vulva vaginal, cavidad bucal, senos y nasofaringe. En la cavidad bucal se puede encontrar en el labio inferior y es atribuido a la exposición solar e inducir a un MLM; pero en los otros MM-L se descarta el rol patogénico de la exposición solar por su localización anatómica, lo cual también elimina a éste rol en la cavidad bucal ⁽⁶⁾.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

En Japón tienen su propia clasificación para el melanoma de cavidad bucal y describen en cada tipo el aspecto microscópico y la terapéutica aplicada; esta última será mencionada en el capítulo de tratamientos.

- TIPO NODULAR PIGMENTADO.

Es un tumor pigmentado oscuro donde rara vez se presenta una fase de crecimiento radial alrededor de éste (Fig. 5).



Fig. 5. Tipo nodular pigmentado

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- TIPO NODULAR NO PIGMENTADO.

Tumor no pigmentado donde no hay una fase de crecimiento radial(Fig. 6).



FIGURA 6. TIPO NODULAR NO PIGMENTADO

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- TIPO MACULAR PIGMENTADO.

Tumor pigmentado sin elevación, pero con una fase de crecimiento radial(Fig. 7).



Fig. 7 . Tipo macular pigmentado

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- **TIPO MIXTO PIGMENTADO.**

Tumor pigmentado oscuro que presenta una fase de crecimiento radial (Fig.8).



Fig. 8. Tipo mixto pigmentado

- **TIPO MIXTO NO PIGMENTADO.**

Tumor no pigmentado con una fase de crecimiento radial.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Este tipo de criterio tiene una validez un poco más real que las anteriores; ya que en Japón la frecuencia del melanoma es del 11% al 12.4% de todos los melanomas ⁽²²⁾.

VIII. INMUNOLOGÍA

El melanoma en el organismo expresa 5 sistemas de antígenos en sus células las cuales son :**melanotransferrina**, también conocida como antígeno p97/gp95; **proteoglicano condroitin sulfato (mCSP)**; **antígenos glicolípidos** como **GD2** y **GD3** y una glicoproteína **gp75**. De los cuales el **GD2** y **GD3** son de nuestro interés puesto que estos gangliósidos se expresan en el melanoma y son de utilidad para la inmunoterapia .

Los melanomas son ricos en gangliósidos tales como, los ya antes mencionados. Un rasgo notable en los gangliósidos es que la porción ceramide tiene una larga cadena pesada de ácidos comparadas con las del cerebro (C22:0 y C24:0).

El GD3 es expresado en algunos tejidos normales incluyendo a las neuronas, médula adrenal ,melanocitos y en alguna variedad de órganos en el tejido conjuntivo; en los melanocitos los bajos niveles de GD3 en cambio en el melanoma se expresan grandes niveles.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

El GD2 también se expresa en el cerebro y otros tejidos derivados del neuroectodermo. Estos gangliósidos pueden estar presentes en el suero en personas saludables pero en estudio de un pequeño número de pacientes con metástasis del melanoma fueron encontrados en niveles altos.

Durante el desarrollo de un tumor el individuo esta expuesto a nuevos antígenos, presentes en el tejido maligno, que no existen en las células normales. Si el sistema inmune del organismo permite que el tejido neoplásicos siga reproduciendo y creciendo, cabe decir que su cuerpo está aceptando un tejido externo. Los principios inmunológicos de este fenómeno son los mismo que rigen la aceptación del tejido de un segundo individuo antigénicamente distinto.

La hipótesis señala que una dosis suficientemente grande de células tumorales inoculadas en el animal cancela la respuesta de rechazo normal esperada. Existen pruebas de que los enfermos con el tumor no responden a los antígenos tumorales.

Solo un pequeño porcentaje de esos enfermos producen anticuerpos circulantes en cantidad significativa contra dichos antígenos y sus linfocitos no tienden a volverse citotóxicos contra el tejido tumoral "in vitro" (2).

Con lo que respecta a la respuesta inmunitaria del melanoma tiene básicamente 2 mecanismos el organismo para identificar al tumor.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

La actividad citotóxica del anticuerpo específico que actúa con cualquiera de varios tipos celulares se denomina citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). El anticuerpo en este caso que participa es la IgG con sus subclases (IgG1 e IgG3) y la segunda; la participación del complemento. Lo que desencadena la ADCC son los gangliósidos GD2 y GD3 aunque este último es el que se presenta con más altos niveles en el melanoma y realiza la susceptibilidad a la célula efectora que contiene receptores para las regiones de Fc de la IgG. Las NK y los monocitos pueden ser mediados por la ADCC. La interleucina-2 también es un activador de las células NK pudiendo incrementar la ADCC mediada por una población de células NK. Los macrófagos-granulocitos y el factor simultáneo de colonias pueden también incrementar la ADCC por células mononucleares en sangre periférica^(2,16,21).

Siguiendo con lo que es el segundo mecanismo que realiza el organismo puede inducir una variedad de eventos ,incluyendo incremento en permeabilidad capilar, edema, quimiotáxis, activación de leucocitos y una destrucción local del tejido.

IX. HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA

En la mayoría de los casos revisados el pigmento melánico fue evidente; pero se sugiere el método histoquímico de Fontana-Mason para confirmar la presencia de melanocitos atípicos amelanóticos.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

La inmunohistoquímica es una de las opciones que se encuentra por medio de la proteína **S-100** ⁽¹⁾ y **HMB-45** encontrándose pigmento melánico. En el aspecto histológico se tiene:

•TIPO NODULAR PIGMENTADO (N-P).

Se encuentra con una úlcera en el epitelio y el número de células del melanoma pigmentadas se observan en el área de la submucosa. La proliferación de células del melanoma intraepitelial no muestra un modelo lentiginoso, se encontraron células epiteliales alargadas en todo el tejido del tumor. Y en el epitelio de mucosa superficial una hiperplasia con elongaciones en donde fueron reorganizadas en la mitad de los casos especialmente en los nódulos pigmentados (Fig. 9).



Fig. 9 .Tipo nodular pigmentado

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- TIPO NODULAR NO PIGMENTADO (N-nP).

El tumor está compuesto por células poligonales y células alargadas y solo contiene melanocitos neoplásicos con una poca pigmentación y se localizan masivamente en el área submucosa, la actividad funcional no fue reorganizada (Fig. 10).

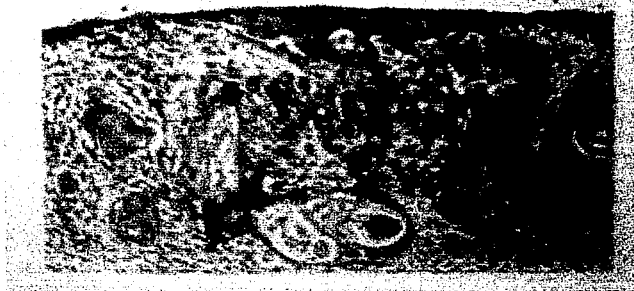


Fig. 10 .Tipo nodular no pigmentado

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- TIPO MACULAR PIGMENTADO (M-P).

Muestra un modelo lentiginoso con una proliferación extensa y una atíпия de los melanocitos en la función epitelio-estroma (Fig. 11).



Fig. 11 .Tipo macular pigmentado

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- TIPO MIXTO PIGMENTADO (Mx-P).

En este tipo la actividad funcional fue bien desarrollada. Presenta una fase de crecimiento radial y una extensión atípica de los melanocitos y proliferación de las células claras que están en membrana basal. Cubriendo todo el epitelio y la invasión de melanocitos fue reorganizada. Se encontró una atipia celular con una proliferación de melanocitos en la membrana basal. A éste tipo se le llama mixto porque presenta las dos fases de crecimiento (Fig. 12).

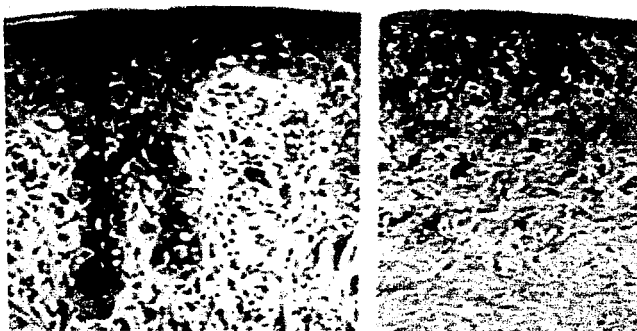


Fig. 12 . Tipo mixto pigmentado

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

- **TIPO MIXTO NO PIGMENTADO (Mx-nP).**

Hay presencia de células alargadas, poligonales y se vio una atfipia en los melanocitos en el área funcional del epitelio-estroma.

X. DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar a éste tipo de tumor se toma como referencia las características clínicas de los cinco tipos: nodular pigmentado (N-P); nodular no pigmentado (N-nP); macular pigmentado (M-P); mixto pigmentado (Mx-P); mixto no pigmentado (Mx-nP); presentados en el capítulo anterior. Considerando a las personas de la tercera edad, de ambos sexos, y explorando de una forma integral y ordenada de la cavidad bucal así como los ganglios ^(9,22).

Si se detecta un paciente con la características de los cinco tipos antes mencionados puede realizarse una biopsia incisional no puede empeorar el pronóstico del tumor ⁽¹⁰⁾. En caso de realizar la biopsia excisional, ésta debe ser en lesiones pequeñas que permitan un margen de 1 cm., y cierre primario bajo anestesia local el diagnóstico solo es confirmado por el examen histopatológico por medio de la tinción de Fontana-Mason y cualquiera de los métodos inmunohistoquímica ^(1, 9).

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

El diagnóstico de extensión ⁽¹⁴⁾, es una clasificación sencilla que va de estadios como se muestra en la Tabla II:

Estadio I	Estadio II	Estadio III
Tumor primario	Metástasis Locoregional	Metastasis A distancia

Tabla II.

Pero éste tipo de estadio será mencionado ampliamente en el tratamiento; ya que está relacionado con la terapéutica.

El diagnóstico de invasión local es para reconocer el crecimiento en profundidad; la cual se expresa en milímetros; como se muestra en la Tabla III:

pT1	pT2	pT3	pT4
> de 0.75 mm.	de 0.76-1.5 mm.	de 1.5-3 mm.	< de 3 mm.

Tabla III.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Diagnóstico diferencial.

Se cuenta con varias lesiones, tales como el nevo bucal, el tatuaje de amalgama ⁽⁸⁾, manchas melanóticas, sarcoma de Kaposi y melanocantoma ^(6,9).

XI. PRONÓSTICO

Se han utilizado varios métodos de valoración como intento para determinar con exactitud el pronóstico de la lesión y la sobrevida del paciente; para esto, se considera ^(6,9,21)

- *EL PARÁMETRO MICROSCOPICO .*
- *EL RECUENTO MITÓTICO.*
- *LA PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN (INVASIÓN LOCAL).*
- *LA INVASIÓN VASCULAR.*
- *NIVEL DE EXTENSIÓN (METASTASIS)*

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

PARÁMETRO MICROSCOPICO

El parámetro microscópico que al parecer se relaciona más estrechamente con el pronóstico ,entonces de acuerdo a la clasificación de la literatura japonesa ⁽²²⁾ es la siguiente:

TIPOS	N-P	N-nP	M-P	Mx-P	Mx-nP
SOBREVIDA	DE 3 AÑOS DE SOBRE- VIDA	DE 1 MES A 8 MESES	DE 10 MESES A 14 AÑOS	DE 7 MESES A 8 AÑOS	DE 1 AÑO A 6 AÑOS
ESTADIO	II	II	I Y II	I,II Y III	I Y II

Tabla IV.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Como se observa en la tabla IV, el del tipo nodular no pigmentado es el más agresivo con un tiempo de sobrevida muy bajo, contra el tipo macular pigmentado con un pronóstico alto y el de mayor frecuencia en el número de casos es el del tipo mixto pigmentado con un tiempo de sobrevida medio.

RECUESTO MITÓTICO

Tomando en cuenta el recuento mitótico con presencia de un crecimiento vertical del tumor y considerando menos de 6 mitosis por mm^2 el porcentaje de sobrevida se considera alto. Si el número de mitosis es de más de 6 con presencia de crecimiento vertical el porcentaje de sobrevida es bajo. Pero en caso de una presencia de crecimiento radial el recuento mitótico resulta irrelevante para el pronóstico ⁽⁶⁾.

La ulceración en el melanoma con el pronóstico no tiene ningún tipo de asociación con el tiempo de sobrevida ⁽⁶⁾. Entonces el nivel que invada el tumor en sentido vertical será el que nos determine el pronóstico.

PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN

Se tiene que si la profundidad es menor de 0.76 mm el pronóstico de sobrevida es más alto sin una metástasis locoregional; entre 0.76 y 1.5 mm se considera un pronóstico de sobrevida intermedio ya con

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

una metástasis locoregional y mayor a 1.5 mm el pronóstico de sobrevida es bajo ya con una metástasis a distancia ⁽⁶⁾ En base a estos datos se aplica la terapéutica de la que se hablará en el siguiente capítulo.

INVASIÓN VASCULAR

La invasión vascular en un 15% está asociada por la presencia de metástasis en los nódulos linfáticos y vía hematogena en el melanoma nodular. Pero esta invasión vascular esta asociada a la profundidad del tumor cuando este mide más 4.60 mm. Para reconocer la invasión vascular se utiliza el anticuerpo del factor VII de la coagulación en los vasos del tumor ⁽²¹⁾.

NIVEL DE INVASIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico, deben realizarse estudios de extensión como son la tele de radiografía de tórax (posterior y lateral) pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonido de hígado.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Con base en la clínica y los estudios de extensión, se realiza la tipificación clínica del paciente ⁽⁹⁾

TC1	TC2	TC3
ENFERMEDAD LOCALIZADA	ENFERMEDAD LOCALIZADA CON DISEMINACIÓN REGIONAL: A)DISEMINACIÓN REGIONAL A MUCOSA B)DISEMINACIÓN REGIONAL LINFÁTICA.	DISEMINACIÓN A DISTANCIA

Tabla V.

Como se mencionó en el capítulo de **LOCALIZACIÓN** la lengua es el órgano más afectado cuando se localiza el melanoma en la región de cabeza, cuello y zonas adyacentes (escápula, espalda, oído hasta pantorrilla); pero no sólo se ve afectado este órgano sino también el pecho, tiroides, pulmones, hígado, la próstata y la parte posterior de la mandíbula.

En algunos casos cuando la metástasis sucede en boca o mandíbula los primeros síntomas es una parestesia, entumecimiento, hinchazón, dolor, sangrado una expansión de la mandíbula o fractura patológica, pérdida dentaria⁽¹¹⁾.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIÁTRICOS /HUERTA

La vía de metástasis de los nódulos linfáticos del tumor primario es fácil de predecir; como lo son el sistema venoso vertebral, extendiéndose hasta el hueso sacro, es común que se extienda una vía a la cavidad torácica, abdominal y los tumores de la zona pélvica lleguen hasta el área de cabeza y cuello. Las células tumorales también pueden hacer metástasis por pleura, cerebroespinal y el fluido peritoneal. Pero a partir de que se diagnosticó el tumor primario a la metástasis en cavidad oral fue un promedio de 4 años y en pacientes geriátricos en 2 años ⁽¹¹⁾.

Los melanomas malignos a nivel general hacen metástasis por vía linfática y canales vasculares. En general el melanoma de extensión superficial cutáneo tiene 4 vías de invasión nodular linfática que son: intraparotídea, cervical, axilar e ilioinguinal.

En la mayoría de los casos la vía de metástasis de la cavidad bucal es por el área del anillo de Waldeyer's. Los órganos de la cavidad bucal que son afectados son, en primer lugar la lengua, mucosa bucal y glándula parótida⁽¹¹⁾.

XII. TRATAMIENTO

No hay acuerdo general sobre la decisión para practicar una disección profiláctica de ganglios linfáticos. Si se descubre metástasis en los ganglios regionales, pero en otra parte, debe extirparse la cadena ganglionar completa. Si hay metástasis en el pulmón, hígado y otros órganos, no es necesario extirpar los ganglios linfáticos, la decisión para extirpar en forma profiláctica los ganglios depende de la localización, drenaje linfático, profundidad de la invasión y grosor del melanoma. La decisión para practicar una decisión profiláctica de los ganglios debe ser conjunta entre el grupo del tratamiento del melanoma ⁽¹⁰⁾.

Hasta el momento la estrategia terapéutica tiene en consideración:

- a) El tipo de tumor (y el estadio tumoral).
- b) El huésped.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

EL TUMOR.

Estadio I:

Excisión local amplia de la melanoma (margen de seguridad alrededor de 3 cm.); en los melanomas finos se puede mantener un margen de seguridad más reducida. La eficacia de las medidas adyuvantes como la radioterapia postoperatoria y quimioterapia postoperatoria dan mejor resultado ⁽²²⁾.

Estadio II:

Probablemente, el tratamiento curativo sólo será posible en un reducido porcentaje de los casos. Extirpación quirúrgica de la metástasis locoregional en caso de no hacerse radical; la radioterapia y quimioterapia son medidas adyuvantes favorables.

Estadio III:

Terapia paliativa individual considerando la sintomatología tumoral y la calidad de vida. En caso de metástasis no circunscritas, las medidas quirúrgicas y/o radioterapéuticas e inmunoterapia de la cuales tenemos los anticuerpos monoclonales, interleucinas (L2) e interferones ⁽⁴⁾.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

Los anticuerpos monoclonales (MAbs) que se pueden utilizar solos o conjugándolos. La aplicación de los que se utilizan solos es la activación de los componentes del sistema inmune y la inducción a la actividad inmunitaria; tal es el caso de la combinación de la MAbs R24 (anti-GD3) y la MAbs3F8(anti-GD2) ⁽⁴⁾.

En la radioterapia de grupo la lesión primaria fue controlada en un 53% y la terapia de grupo radio-quirúrgica fue controlada en un 33% (16). En los casos de manifestación de metástasis en los nódulos linfáticos cervicales sólo fue utilizada la radioterapia.

HUÉSPED.

Aunque existe acuerdo sobre la importancia de la capacidad de defensa tumoral en el caso del melanoma todavía no existen recomendaciones terapéuticas basadas en datos estadísticos terapéuticos.

Básicamente se trata de llevar una vida sana, evitar cualquier tipo de debilitamiento inmunitario. Se introdujeron diversos tipos de estimulación inmunitaria y se probaron varias substancias (interferones). No es raro que los pacientes con cáncer en particular los que sufren una progresión de la enfermedad, no estén satisfechos (y limitaciones) que les ofrece la medicina clásica, y la comparen con las recomendaciones que proponen las técnicas alternativas de tipo paramédico⁽¹⁴⁾.

XIII. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica realizada se debe tratar de identificar a este tumor tan agresivo en su forma temprana por medio de las características clínicas y teniendo en cuenta cuales son las manifestaciones de cada uno de los tipos que se pueden presentar; sobre todo en pacientes de la tercera edad; ya que en estos pacientes se efectúan ciertos cambios morfológicos y fisiológicos que están siempre en el límite de lo normal con lo patológico de los cuales el cirujano dentista general debe tener en cuenta al realizar la exploración , teniendo que insistir que no sólo en estos pacientes la exploración debe ser sistemática y ordenada después de un interrogatorio al paciente o al acompañante del mismo.

Como se observó la clasificación dermatológica en el caso de este tumor en la cavidad bucal resulta inapropiado; ya que actualmente el C.D. cuenta con medios de información para estarse renovando en conocimientos de otras partes del mundo; en esta clase de tumor que aunque es baja su frecuencia no por ello es menos agresiva sino que al contrario es de las más agresivas cuando esta se presenta.

De lo cual podemos destacar que el tipo más frecuente es el tipo mixto pigmentado y el más agresivo el del tipo nodular no pigmentado; perteneciente a la literatura japonesa .En México se presentaron 10 casos con el patrón de crecimiento mixto ; el cual pertenece al tipo mixto

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

pigmentado ya antes mencionado; pero no solo en esto se tiene similitud con Japón; sino también en que prevalece en el sexo femenino este tumor.

También es importante mencionar que el tratamiento es en base a al nivel de invasión y que es más importante la calidad de vida que se le de al paciente que tratamientos quirúrgicos radicales y extensos. Se observó en la revisión bibliográfica que se ha tratado se atacar a este tumor por medios inmunológicos; ya que se conocen los mecanismos y características del tumor ya que faltan por confirmarse el estudio de agentes como el interferon alfa y anticuerpos monoclonales (MAbs)conjugados con toxinas, citoxinas.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

GLOSARIO

ACRAL: (gr. *akron*, extremidad; *akros*, extremo). Prefijo que indica relación con las extremidades, o con una punta, cima o extremo.

ALOINJERTO: Tejido injertado que contiene antígenos no presentes en un receptor de la misma especie.

CAUCÁSICO: Raza blanca o europea.

CÉLULAS B: Linfocito que madura en la bolsa de Fabricio o en su equivalente en los mamíferos.

CÉLULAS NK : Probablemente un sinónimo de o subgrupo de las células LGL (*Natural killer*).

CÉLULAS T: Linfocito que madura en el timo.

DISPLASIA: Cualquier desarrollo anormal. Alteración de las células adultas caracterizadas por variaciones de su tamaño, forma y organización.

DOPAMINA: F. Catecolamina, 3,4-dihidroxi feniletilamina, amina, endógena simpaticomimética, precursor inmediato de la sustancia transmisora adrenérgica noradrenalina

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

ESTROGÉNICO: Referente al estrógeno : grupo de hormonas sexuales femeninas producidas por mujeres no embarazadas, principalmente en los ovarios y en menor cantidad en la corteza suprarrenal; en el embarazo también son producidas por la placenta. f. 3-hidroxiestra-1,3,5,-(10)-trien-17-ona .

FACTOR VII: Factor de la coagulación sanguínea sintetizado en el hígado, que se encuentra en el suero pero no en el plasma y es absorbido por hidróxido de aluminio y sulfato de bario. En la vía extrínseca, el f. VII forma complejos con tromboplastina y, en presencia de fosfolípidos, activa el f. X.

Fc: La mitad carboxílica de ambas cadenas de inmunoglobulina que representa la mitad carboxílica de ambas cadenas **H** unidas por puentes de disulfuro, como se observa después de tratar la IgG con papaína.

GANGLIÓSIDO: m. Galactosa-cerebrósido hallado en el sistema nervioso central.

INMUNOGLOBULINA: Proteína del suero con propiedades de anticuerpo. Se compone de 4 cadenas de polipéptidos unidas por ligaduras de disulfuro: dos cadenas livianas (214 residuos de a.a.) y dos pesadas (450-550 residuos de a.a.).

IgG: La inmunoglobulina de mayor concentración en el suero sanguíneo (75 a 95% del total) posee cadenas **H** del tipo gamma.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

INTERFERON: m. Clase de pequeñas proteínas de bajo peso molecular solubles producidas y liberadas por células animales invadidas por un virus, que inducen células no infectadas la formación de una proteína antivirósica que inhibe la multiplicación de virus aunque no son virus-específicos los i. son más efectivos en células animales de la misma especie que los produjo.

INTERLEUCINA: Monocina que actúa sobre los leucocitos.

ISOTIPOS: Sinónimo de clase al referirse a inmunoglobulinas.

LAK: Célula activada por linfocinas (*linphokyne-actived killer cell*).

LGL: Linfocito granular grande, activo en la muerte de la células blanco (*Large granular lymphocyte*).

MACRÓFAGO: Fagocitos tisulares o sanguíneos de 20 a 80 nanómetros de diámetro, contiene lisosomas, vacuolas y restos parcialmente digeridos en su citoplasma.

MÁCULA : Mancha circunscrita no elevada sobre la superficie de la piel, no palpable, como una peca.

MELANINA: Pigmento endógeno negro-parduzco, no derivado de hemoglobina, sintetizado a partir de tirosina en los melanocitos.

MONOCITO: Leucocito De 12 a30 nanómetros de diámetro con núcleo redondo , precursor del macrófago.

NEVO: Nuevo crecimiento circunscrito de la piel de origen congénito, que presenta una lesión pequeña elevada o plana o pedunculada, a menudo pigmentada.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

PECA DE HUTCHINSON : Estado precanceroso que aparece sobre todo en personas maduras y ancianas y se inicia generalmente en la piel facial con un pequeño de color rojo .

TIROSINA: aminoácido no esencial natural aromático .Se encuentra en casi todas las proteínas y se sintetiza metabólicamente de fenilalanina.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

BIBLIOGRAFIA

1. Barret AW. & Scully C: S-100 protein in oral bilology and pathology .J Oral Pathol Med 1994;23: 433-440.
2. Barret James T. Inmunología Médica. Edit. Interamericana. 5ta. Edición 1991. págs. 297-303.
3. Davis W. L. Histología y Embriología Bucal. Edit. Interamericana. 1ra Edición. 1988. págs 195-196.
4. De Vita ,Vincent T Jr. Hellamn Samuel Rosenberg Steven H. Biologic Therapy of Cancer. Edit. J. B. Lippincott Company. 2da. Edition 1992.págs.576-589.
5. Doval D. C. , et al. Malignant melanoma of the cavity: report of 14 cases from a regional cancer centre. Euro Journal Surgery Oncology , 23: 245-249,1996 Jun.
6. Elder. Murphing . G. Melanotic Tumor of the skin. 1990. A.S.I.T.págs.130-163.
7. Jablonski Stanley . Diccionario Ilustrado de Odontología. 1ra Edición 1992.
8. Manganaro . Albert. M. et al .Oral melanoma case report and rewie of the literature. Oral Surgery Oral Medic Oral Pathology Oral Radiology Endodontic 1995;80:670-676.
9. Ochoa Carrillo J. Fco. Fernández López G. R. neoplasia Orales. 1ra edición 1996 .División de Universidad Abierta .Facultad de Odontología, UNAM.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

10.Orkin Milton , Maibach I Howard , Dahal Mark. Dermatología. Edit. Manual Moderno .1ra edición 1994.

11.Patton Lauren L. et al. Metastasic malignant melanoma of the oral cavity. Oral Surgery Oral Medic Oral Pathology 1994;78: 51-56.

12.Peckitt Ninian S. & Wood Graham A. Malignant melanoma of the oral cavity. Oral Surgery Oral Medic Oral Pathology ,1990;70:161-164.

13.Rapini Ronald P. et al. Primary Malignant Melanoma of the Oral Cavity. Cancer 55:1543-1551, 1985.

14.Rassner G. Atlas de texto de Dermatología. Edit. Mosby. 4ta Edición 1994. págs.204-214.

15.Regezi Joshep H. & Sciubba James. Patología Bucal. Edit. Interamericana 2da Edición 1995.págs.177-178.

16.Roitt Ivan M. Inmunología Fundamentos. Edit. Panamericana. 7ma Edición 1994.págs. 274-280.

17.Rosenthal Jill R. Malignant melanoma and pigmented lesions: a review. Cancer 14: 5 16-23.1988.

18.Ruiz-Godoy y colaboradores. Melanoma de mucosa de cabeza y cuello: Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Patología (Méx.)30:157-161. 1992.

19.Shafer G. William, Hine Maynard K., Baernet M. Levy .Tratado de patología bucal. Edit. Interamericana 4ta edición. Págs 133-137.

MELANOMA DE CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES GERIATRICOS /HUERTA

20. Shelley Walter B. Dermatología. Edit Interamericana. 4ta edición 1989. págs. 110-115.

21. Straume Oddbjorn, Akslen Lars A. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. Cancer Septiembre 15, 1996 Vol. 78 Número 6. Págs. 1211-1219.

22. Tanaka Nobuki et. al Oral malignant melanoma in Japan. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78 :81-90.