

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO

MELANOMA DE MUCOSAS EN CABEZA Y CUELLO

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. ROLANDO ROMULO GARCIA MATUS

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA ONCOLOGICA

ASESOR

DR MARTIN GRANADOS GARCIA
JEFE DE SERVICIO
CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO

MEXICO DF JUNIO 2007

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO

ASESOR DE TESIS

DR MARTIN GRANADOS GARCIA
JEFE DEL SERVICIO
CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO

DR EDUARDO CERVERA CEBALLOS
SUBDIRECTOR DE EDUCACION MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ANGEL HERRERA GOMEZ
SUBDIRECTOR DE CIRUGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO

DR ROLANDO ROMULO GARCIA MATUS

DEDICATORIA

A
ADRIANA
PAULA SOFIA
ADRIANITA

POR SU MOTIVACION Y APOYO INCONDICIONAL

A MIS PADRES

POR SU EJEMPLO DE LUCHA Y RECTITUD

A LOS PACIENTES CON CANCER

AGRADECIMIENTO:

AL GRAN ARQUITECTO DEL UNIVERSO
POR LA INFINITA SABIDURIA QUE NOS PONE EN CADA INSTANTE AL
ALCANCE DE NUESTROS SENTIDOS

INDICE	PÁGINA
ANTECEDENTES	01
JUSTIFICACION	08
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	09
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
UNIVERSO DE TRABAJO	11
CRITERIOS DE INCLUSION	11
CRITERIOS DE NO INCLUSION	11
CRITERIOS DE EXCLUSION	11
ANALISIS ESTADISTICO	11
PROCEDIMIENTOS	12
RECURSOS HUMANOS	12
RECURSOS MATERIALES	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXOS	28

ANTECEDENTES.

Los melanomas tienen como origen a los melanocitos. Estos son células dendríticas pigmentadas, originadas en la cresta neural que durante la embriogénesis migran a la piel, folículos pilosos, retina y membranas mucosas del tracto respiratorio superior, mucosa rectal y genitourinaria ¹.

Los melanocitos producen pigmentos, como la melanina y feomelanina cuyas funciones incluyen la absorción de rayos ultravioleta, el metabolismo de intermediarios citotóxicos y posiblemente el desarrollo del Sistema Nervioso Central ^{2,3}.

Los melanocitos se caracterizan por un citoplasma dendrítico en contacto con queratinocitos. La melanina y feomelanina contenidas en los melanosomas son transportados a los queratinocitos a través de las prolongaciones dendríticas. La presencia de estos pigmentos parece relacionarse con la susceptibilidad a desarrollar melanoma.

Un 90% de los melanomas ocurren en la piel y solo 1% en las superficies mucosas ¹⁻⁵. Las mucosas más afectadas son las de la cabeza y el cuello (55%), seguidas por las de la región ano-rectal (24%), tracto genital femenino (18%) y tracto urinario (3%).

Es decir, los melanomas de mucosas de cabeza y cuello representan menos del 1% de los melanomas y la incidencia aproximada es de 4 casos por 10 millones de habitantes ⁵.

La incidencia del melanoma cutáneo aumenta y el factor de riesgo más importante parece ser la exposición a las radiaciones ultravioleta. El riesgo de desarrollar melanoma durante la vida es de 1 en 58 para los hombres y 1 en 82 en las mujeres. No obstante, la incidencia del melanoma ocular y de las mucosas permanece estable. No se han podido establecer factores de riesgo para su desarrollo.

La baja incidencia de los melanomas en las mucosas impide establecer un sistema de estadificación para evaluar los resultados del tratamiento y estandarizar su manejo.

La región buco-nasal es la más afectada: casi la mitad de los melanomas (48%) ocurren en la cavidad oral y el resto (44%) ocurren en la cavidad nasal mientras que una pequeña proporción lo hace en los senos paranasales (8%)⁶.

En contraste con el cáncer de células escamosas, que representa el 87% de los cánceres de cabeza y cuello, el melanoma de mucosas solo representa 0.5% de los casos⁷. No obstante esto no le resta importancia, ya que en la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas y su pronóstico es pobre.

Tabla I. Epidemiología del melanoma

Sitio	Porcentaje
Cutáneo	91.2%
Membranas mucosas	1.3%
Cabeza y cuello	(55.4%)
Tracto genital Femenino	(18.0%)
Anorectal	(23.8%)
Urinario	(2.8%)
Ocular	5.3%
Uveal	(85%)
Conjuntival	(4.8%)
Otro	(10.2%)
Primario desconocido	2.2%
Metástasis regionales	(43%)
Metástasis a distancia	(57.0%)

Las características citológicas, biológicas y de organización de los melanocitos normales, células névicas y células de los

melanomas difieren marcadamente ^{8, 9, 10}. Los melanocitos están localizados a lo largo de la capa basal del epitelio, tienen núcleo pequeño, regular, con citoplasma dendrítico, nunca retienen a los melanosomas y tienen rara actividad mitótica, además muestran inhibición por contacto.

Los melanocitos en los nevos pierden algunas de estas características: ya que pueden ser células ovoides o alargadas, con ausencia de prolongaciones dendríticas; la inhibición por contacto se ha perdido, los melanosomas son retenidos y tienen la habilidad de migrar dentro de la submucosa subyacente; no obstante no se observa atipia citológica, pleomorfismo ni actividad mitótica.

En el caso de los melanomas, las células pueden tener las características de los nevos, tales como pérdida de las prolongaciones dendríticas, pérdida de la inhibición por contacto y forma ovoide o alargada, sin embargo, muestran gran pleomorfismo con núcleos hipercromáticos, grandes e irregulares, nucleolo prominente y tienen actividad mitótica. Tienen además, la capacidad de invadir la mucosa superficial (invasión pagetoide), la mucosa subyacente y metastatizar a los ganglios regionales o sitios distantes.

Con relación al diagnóstico diferencial, Batsakis ¹¹, clasificó las lesiones melanocíticas intraorales en cuatro distintas categorías:

1.- Los *tatuajes por amalgama* son causadas por depósitos iatrogénicos de amalgama dental, es dos veces más común que las máculas melanocíticas y 10 veces más frecuentes que los nevos melanocíticos intra-orales. Son más frecuentemente halladas en la región de la mucosa gingival y alveolar y debe ser reconocida como una entidad que no requiere de mayor investigación diagnóstica.

2.- La *pigmentación racial* es hallada en el 87% de los individuos de raza negra. La escisión no está indicada y no es

posible en la mayoría de los casos, ya que el área pigmentada es extensa.

3.- Las *máculas melanocíticas* representan áreas de discreto incremento en la pigmentación de la capa de células basales, no hay un incremento en el número de melanocitos. Se localizan con mayor frecuencia en el borde del bermellón del labio inferior o sobre el paladar duro, algunos autores recomiendan su escisión en áreas donde el melanoma oral es frecuentemente hallado. No representan un problema para su diagnóstico diferencial.

4.- Los *nevos*, de acuerdo con Rapini, son lesiones extremadamente raras; Batsakis señala que son más comunes que los melanomas y también más comunes de lo mencionado por la literatura. Otros autores, como Tagaki y Buchner demostraron su potencial maligno. Los nevos intra mucosos representan el 36%, los nevos azules el 36% y los nevos de unión el 3%. De éstos, los nevos azules son benignos.

Aun cuando las características clínicas sugieren el diagnóstico,, para el diagnóstico diferencial es imperativo el análisis histológico.

Con relación al melanoma, algunos autores sugieren que el trauma repetido puede conducir a la transformación maligna, por lo que recomiendan la escisión de estas lesiones.

La morfología de los melanomas mucosos varia de macular (*in situ*) a ulcerada y nodular (melanoma invasivo con componente *in situ*). Muchas lesiones son heterogéneas en color y arquitectura⁴. No obstante, ocasionalmente la microscopia óptica no es suficiente para establecer el diagnóstico y el análisis inmunohistoquímico es importante en el diagnóstico. Estos tumores pueden mostrar inmunoreactividad con la proteína S-100, con HMB-45 y vimentina,

aunque algunos estudios han demostrado una falta de especificidad de estos marcadores.

El HMB-45 es un marcador tumoral específico de los melanocitos. La reactividad de la proteína S-100 y HMB-45 en una neoplasia de células en huso o epitelioides pleomórficas es virtualmente diagnóstica de melanoma. De la misma forma, la identificación de melanosomas o pre-melanosomas mediante microscopía electrónica contribuyen en forma importante al diagnóstico¹².

Las lesiones precursoras son inusuales, pero la hiperplasia melanocítica atípica puede representar una fase proliferativa de la transformación maligna, particularmente en las lesiones de la cavidad oral².

Se ha postulado que los melanomas de mucosas presentan un patrón de crecimiento bifásico semejante a los melanomas de la piel plantar o palmar (melanoma acral lentiginoso), esta característica ha inspirado a algunos investigadores a clasificar al melanoma mucoso y al melanoma acral lentiginoso en una misma categoría¹³.

En la historia natural del melanoma, los melanomas *in situ* de la mucosa oral pueden incluir una fase de diseminación intraepitelial que es particularmente prolongada (tanto como 10 años). De manera que las lesiones orales que no sean clínicamente diagnosticadas deben ser biopsiadas.

Al establecer el diagnóstico es importante descartar que la lesión sea metastásica. Rapini¹⁴ en 1985, entre lesiones melanocíticas benignas y malignas de la cavidad oral demostró que 8 de 42 lesiones eran metastásicas.

Ha sido difícil de establecer una correlación entre la etapa clínica, características histológicas y tratamiento o supervivencia, debido al número pequeño de casos publicados¹⁵. En concordancia, la microestadificación de

Clark o Breslow es difícil de aplicar. Por último, el rico drenaje linfático y venoso de las membranas mucosas puede contribuir a la diseminación temprana del tumor¹³.

La mortalidad no correlaciona con la localización ni características histológicas de la lesión primaria. No obstante, se ha observado correlación con el estado ganglionar. Chang¹ encontró que el 26.6% de los casos se presentan con metástasis regionales.

El tratamiento quirúrgico es pilar del tratamiento, pero representa frecuentemente un reto ya que es difícil asegurar márgenes amplios y en la mayoría de los casos sin un procedimiento extenso o mutilante.

Los márgenes quirúrgicos negativos no han sido un factor pronóstico, ya que la recurrencia local ha sido documentada en 50 a 70% de las series publicadas³.

El valor de la disección electiva del cuello no ha sido documentado, ya que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años con metástasis ganglionares al cuello vs cuello negativo es de 30% y 35% respectivamente; no obstante la mayoría de los autores recomiendan una disección electiva Stern, 1991^{16, 17, 18, 19}.

Estos tumores han sido considerados radioresistentes, una situación análoga a los melanomas de la piel, pero algunos estudios han demostrado respuestas parciales o completas después de radioterapia hipo fraccionada con altas dosis, sugiriendo que este esquema puede ser superior al fraccionamiento clásico. Harwood y Cummings (Harwood, 1982; Cummins+++++) reportaron un mejor control local (6/7 vs 5/18) cuando la dosis de radioterapia por fracción superó los 400 cGy^{20, 21, 22}.

El pronóstico de los melanomas de mucosas es generalmente desfavorable. La supervivencia a 5 años es del 20% cuando

son diagnosticados en etapa clínica I o II y 0% para pacientes con etapa III o IV¹.

No se han documentado en México series que involucre un gran número de pacientes para valorar los resultados de tratamiento y la supervivencia de los pacientes.

JUSTIFICACION

La baja incidencia del melanoma de mucosas ha impedido definir su comportamiento biológico y definir protocolos de manejo. Contar con esta información contribuiría a diseñar mejores tratamientos en los aquejados por esta enfermedad.

Este trabajo intenta definir las características demográficas y clínicas de los pacientes con melanoma de las mucosas en cabeza y cuello y analiza los resultados obtenidos en los últimos 20 años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la rareza de los melanomas de mucosas en cabeza y cuello, el conocimiento del comportamiento biológico, los aspectos epidemiológicos y los resultados del tratamiento son escasos. Por ello surgieron interrogantes como: ¿Cuál es la frecuencia de los melanomas de mucosas en cabeza y cuello en el INCAN? ¿Cuál es su pronóstico? ¿Cuales son los resultados del tratamiento? ¿La radioterapia adyuvante mejora la supervivencia?

Creemos que contar con estos conocimientos permitiría diseñar mejores protocolos de tratamiento.

Por ello decidimos realizar la revisión de los expedientes con diagnóstico de melanoma de mucosas en cabeza y cuello de últimos veinte años en el Instituto Nacional de Cancerología - México.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los resultados del tratamiento de los melanomas de mucosas en cabeza y cuello manejados en el Instituto Nacional de Cancerología-México durante los últimos 20 años.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir los aspectos epidemiológicos.

Definir el patrón de recaída.

Definir la supervivencia de los pacientes.

Evaluar el papel de la radioterapia adyuvante.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio con diseño transversal, descriptivo y observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de melanoma primario de mucosas de cabeza y cuello tratados en el Instituto Nacional de Cancerología-México durante el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre del 2000.

CRITERIOS DE INCLUSION

- A) Pacientes con diagnóstico histológico de melanoma primario de mucosas de cabeza y cuello.
- B) Seguimiento mínimo de 5 años o hasta la muerte.
- C) Tratados en el Instituto Nacional de Cancerología-México.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- A) Pacientes tratados previamente fuera del Instituto Nacional de Cancerología.
- B) Pacientes con expediente incompleto.
- C) Con antecedente de melanoma primario de otro sitio.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística simple. Se calcularon las medidas de dispersión y de tendencia central de las variables pertinentes. Las curvas de supervivencia se elaboraron mediante el método de Kaplan -Meier. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 14.

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron los registros de los pacientes con melanoma de mucosas de la cabeza y el cuello tratados en el Instituto Nacional de Cancerología México entre 1980 y el año 2000.

Las variables evaluadas fueron: sitio del tumor primario, localización, modalidad de tratamiento, periodo libre de enfermedad, sitio de recurrencia y supervivencia global.

El diagnóstico fue establecido con el análisis histopatológico de la lesión primaria, no obstante en casos dudosos se recurrió a las tinciones de inmunohistoquímica, determinando la proteína S-100 y HMB-45.

El diagnóstico de melanoma primario de mucosas en cabeza y cuello requirió excluir a pacientes con melanoma en otro sitio. Todos los pacientes tuvieron información disponible sobre su seguimiento.

Se usaron medidas descriptivas de dispersión y tendencia central para cada una de las variables. El análisis de supervivencia se hizo con la prueba de Long-Rank. Las curvas de supervivencia fueron elaboradas de acuerdo al método de Kaplan-Meier.

RECURSOS HUMANOS

Médico residente de cirugía oncológica.

RECURSOS MATERIALES

Hoja de recolección de datos.
Computadora portátil.

RESULTADOS

Entre 1980 y el año 2000 se diagnosticaron 814 pacientes con melanoma primario en el Instituto Nacional de Cancerología-México. De ellos, 29 pacientes (12 hombres y 17 mujeres) fueron diagnosticados como melanoma primario de las mucosas en cabeza y cuello, representando el 3.5% de los melanomas (Gráfica 1).

Las características clínicas están mostradas en la tabla No 1. La media de edad fue de 54.4 años con rango de 29 a 86 años (Gráfica 2).

Los tumores afectaron usualmente a más de un sitio. En la cavidad oral el paladar duro fue el sitio más frecuentemente afectado, con 12 casos, seguido por la encía con 11 pacientes, el triángulo retromolar en 3 casos. En la cavidad nasal uno de los pacientes presentó un tumor que se extendió hacia la nasofaringe, otro afectó las meninges y otro que afectó el seno maxilar. El único melanoma primario de laringe fue supraglótico y se extendía al seno piriforme (Gráfica 3 y 4).

La dimensión del tumor primario fue registrada en todos los casos. La media fue de 4 cm (rango: 0.5 - 10 cm). La media del tamaño fue la misma tanto para la cavidad nasal como para la cavidad oral (4.7 cm) (Gráfica 5).

La media del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 5.4 meses (rango de 1-44 meses).

Los tumores de la cavidad oral, una lesión pigmentada estuvo presente en todos los casos. El sangrado fue reportado solo en 20%. Para los tumores de la cavidad nasal la epistaxis fue la manifestación más frecuente (10 pacientes: 83%). Otros síntomas fueron obstrucción nasal: 8 casos (66%), rinorrea en 5 (41%) y sensación de cuerpo extraño en 2 (16%). Hubo

otro caso de melanoma amelanótico en la cavidad nasal. El único caso de melanoma en la laringe se presentó como masa amelanótica, con disfagia y disfonía. La ulceración fue observada en 26 casos (89%).

Al momento del diagnóstico el tumor estaba limitado al sitio primario de origen solo en 20 casos (69%). En 12 (41%) la neoplasia involucraba los ganglios regionales y se documentó enfermedad metastásica en 5 casos (17%) (Gráfica 6).

Los ganglios linfáticos positivos estuvieron presentes en 7 (46%) de los 16 pacientes con melanoma de cavidad oral, en 4 de 13 casos (33%) tumores de cavidad nasal y en el único caso de melanoma de laringe.

El nivel ganglionar más frecuentemente afectado fue el I (7 casos), seguido por el nivel II (2 pacientes) y múltiples niveles en 3 casos.

Cinco pacientes presentaron metástasis a distancia al tiempo del diagnóstico, de estos, 3 en pulmón (1 con involucro bilateral además de múltiples metástasis cerebrales), uno en hígado y uno con metástasis óseas (Gráfica 7).

Veintiocho casos fueron tratados con cirugía. La resección quirúrgica intentada fue una resección local amplia. Los resultados se muestran en la tabla 2.

La disección electiva de cuello no se realizó, pero 12 pacientes fueron sometidos a disección terapéutica. En estos casos la disección de cuello obtuvo una media de 40 ganglios linfáticos, con un rango desde un conglomerado a 88 ganglios. De ellos, un promedio de 6.3 ganglios estuvieron involucrados con la neoplasia. La extensión extra ganglionar fue documentada en 6 casos.

La ulceración patológica se documentó en 23 casos y correlacionó con la supervivencia general (Gráfica 8 y 9).

Seis pacientes desarrollaron complicaciones posquirúrgicas menores, pero un paciente con tumor en cavidad oral murió por complicaciones quirúrgicas.

Quince pacientes recibieron radioterapia: dos pacientes fueron tratados con radioterapia preoperatoria intentando reducir el tamaño del tumor, todos consiguieron una respuesta parcial, 10 recibieron radioterapia postoperatoria y un paciente recibió radioterapia como único tratamiento.

Ocho pacientes recibieron un esquema hipo fraccionado con dosis desde 38 a 50 Gy, siendo 3 Gy por fracción la dosis más común. Los otros 6 recibieron fraccionamiento convencional (1.8 a 2 Gy / fracción) con dosis de 44 hasta 64 Gy. Los pacientes fueron tratados cinco con cobalto y tres con acelerador lineal.

Cuatro pacientes fueron remitidos a quimioterapia adyuvante con DTIC.

Veintinueve pacientes fueron evaluables para resultados del tratamiento. Después de una media de seguimiento de 35 meses, 6 (21%) pacientes estaban vivos sin enfermedad, 23 (79%) habían muerto con enfermedad y un paciente murió de complicaciones quirúrgicas.

Hubo 14 recurrencias locales, 11 recurrencias regionales y 14 recurrencias a distancia.

La media de tiempo para la recurrencia local fue de 8 meses, mientras que para la recurrencia regional fue de 31 meses y para la recurrencia a distancia 27 meses. Las recurrencias a distancia fueron frecuentemente encontradas y siempre fueron precedidas por una recurrencia local o regional.

Las metástasis a distancia involucraron pulmón en doce casos, hígado en 2 casos, ganglios a distancia en 1, tejido

subcutáneo en 1, cerebro en 1 y bronquio en 1 caso. Un paciente tuvo dos sitios metastásicos, estos fueron cerebro y pulmón. Durante el seguimiento 11 pacientes desarrollaron enfermedad regional (4 recurrieron después del tratamiento inicial en el mismo lado del cuello), 12 pacientes presentaron enfermedad regional. Podemos inferir que 23 pacientes (79%) tuvieron enfermedad regional clínica o subclínica al momento del diagnóstico.

La supervivencia actuarial a 5 años es del 20% (Gráfica 10). De los 26 pacientes que murieron con metástasis, 25 tuvieron enfermedad local o regional. No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre paciente con o sin metástasis ganglionares al diagnóstico, pero hay diferencia estadística significativa en la supervivencia cuando el tumor estuvo ulcerado y entre pacientes con metástasis a distancia vs enfermedad loco regional (Gráfica 11)

En el análisis de esta serie encontramos una correlación significativa entre la presencia de ulceración (determinada histológicamente) con la supervivencia. Otro factor, aunque no significativo, fue la etapa clínica al momento del diagnóstico (Gráficas 12 y 13).

DISCUSION

El melanoma maligno en las mucosas es una neoplasia poco frecuente y habitualmente desconocida incluso por aquellos médicos que consideran las lesiones cutáneas pigmentadas como lesiones potencialmente malignas.

En el Instituto Nacional de Cancerología, durante 20 años se diagnosticaron 29 casos de melanoma de mucosas en cabeza y cuello, 12 en la cavidad nasal, 15 en la cavidad oral, uno en el antro maxilar y otro en la laringe.

El melanoma mucoso representa menos de 3.4% de los melanomas¹ y han sido encontradas en las superficies mucosas de cabeza y cuello (55%), tracto genital femenino (18%), región ano-rectal (24%) y tracto urinario (3%). Los melanomas en el esófago son extremadamente raros²³.

El 90% de los melanomas de mucosas de cabeza y cuello se desarrolla de la cavidad oral, cavidad naso sinusal y los restantes en la faringe y laringe²⁴.

El paladar (42%) y la encía (32%), conforman la mayoría de los casos que corresponden a la cavidad oral²⁵. Son extremadamente raros los casos en faringe, laringe y esófago y habitualmente son motivo de reporte en la literatura. La mayoría de los melanomas laríngeos ocurren en la región supraglótica²⁶. Para el melanoma del tracto sinusal los datos son escasos. En nuestra serie encontramos que en la cavidad oral el paladar duro fue afectado con 12 casos, en la mayoría de los casos el tumor afectaba más de un subsitio o se encontraba afectando dos sitios de cabeza y cuello.

El septum nasal representa 23% de los casos y la pared lateral de la cavidad nasal y los cornetes con afectados en 39%. El 22% han sido encontrados en el antro maxilar²⁷. Nuestras cifras son similares a lo reportado en la literatura.

De acuerdo con la literatura los melanomas orales ocurren en adultos casi tres veces más frecuentemente en el hombre que en la mujer-⁴ aunque algunos autores han encontrado igualdad entre sexos¹. En nuestra serie 59% de los pacientes fueron mujeres (sin diferencia significativa entre los sitios) y el 41% fueron del sexo masculino, lo cual probablemente refleja la tendencia referida; sin embargo, es importante hacer notar que el melanoma en nuestro país (incluyendo melanoma en piel) también es más frecuentemente reportado en mujeres que en hombres (la relación es 1.3 a 1)^{4, 6}.

El diagnóstico con frecuencia es demorado debido a las manifestaciones inespecíficas que podrían simular otras lesiones. Por otra parte, un significativo número de melanomas orales y nasales podrían ser amelanóticos, contribuyendo al difícil diagnóstico^{3, 13, 14, 28}. En esta serie encontramos solamente tres casos de melanoma amelanótico.

El diagnóstico de melanoma mucoso puede ser sospechado clínicamente pero debe ser confirmado por medios histopatológicos. No obstante los rasgos microscópicos podrían confundirse con otras neoplasias malignas, por esta razón, los análisis de inmunohistoquímica son imperativos.

Alternativamente, la identificación de melanosomas o premelanosomas en los estudios ultra estructurales podrían jugar un papel en el diagnóstico²⁹.

Es importante excluir la posibilidad de melanoma metastático cuando un paciente se presenta con un melanoma en la cavidad bucal. En una revisión de lesiones benignas y malignas de la mucosa oral Rapini y cols¹⁴ encontraron que 8 de 42 melanomas eran metastásicos desde otros sitios.

Ha sido difícil correlacionar el estadio de la enfermedad, rasgos histológicos, tipo de tratamiento y supervivencia, quizá debido al reducido número de casos en muchas series²⁵.

La micro-estadificación de Clark o Breslow tiene poca o nula utilidad, debido a falta de referencias histológicas en la mucosa, como la comparada a la dermis papilar y reticular, esto es notable en nuestra serie ya que en ninguno de los casos se pudo establecer con exactitud el nivel de profundidad de invasión⁴.

Otra razón es la limitada información disponible con respecto al verdadero tumor, ya que el espécimen quirúrgico es con frecuencia fragmentado en tumores naso sinusales².

Por otra parte la rica irrigación sanguínea y drenaje linfático de la mucosa, especialmente la oral probablemente contribuya a la diseminación linfática temprana del tumor^{4, 25}. De la misma manera la mortalidad no parece correlacionarse con un sitio particular de recurrencia o rasgos histológicos de la lesión primaria.

Sin embargo, observamos una correlación entre la extensión de la enfermedad y la supervivencia (loco regional vs enfermedad a distancia). En nuestra serie, el 53% de los casos se encontraban en etapa clínica I, 9 casos (32.1%) en etapa clínica II y 4 casos (14.3%) en etapa clínica III, sin embargo, no se encontró significancia estadística entre la etapa y la supervivencia³⁰.

Esta observación ha sido expresada antes por Chang y otros¹. Adicionalmente encontró que 26.6% de los melanomas mucosos de cabeza y cuello se presentaban con metástasis ganglionares.

También hemos observado correlación entre ulceración y supervivencia, un importante factor pronóstico observado en melanoma cutáneo³¹. Este es un factor que en nuestra serie,

al correlacionar la ulceración patológica con la supervivencia demostró significancia estadística.

La cirugía es la piedra angular en el manejo de los melanomas mucosas de cabeza y cuello, pero es usualmente compleja y difícil debido a los extensos procedimientos quirúrgicos requeridos para lograr la extirpación radical.

Los márgenes quirúrgicos negativos no fueron predictivos de resultados favorables, como ha sido expresado previamente esta observación fue reproducida en nuestra serie³².

Pensamos que el punto de los márgenes quirúrgicos es un problema difícil de interpretar, ya que la evaluación de los especímenes quirúrgicos es complicada por medios histológicos debido a la compleja anatomía de la región y porque estas piezas están frecuentemente fragmentadas.

Pensamos, como Lee y otros⁶ que el control local es una condición necesaria para la cura, por lo que el esfuerzo debe estar enfocado a obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor.

Shah observó que el estado de las metástasis cervicales no influencia significativamente la tasa de cura, lo cual parece minimizar el papel de la disección electiva de cuello para melanoma de mucosas³³.

El valor de la disección de los ganglios regionales no es claro. Stern¹⁶ no practica la disección electiva de cuello pero él y muchos de los otros autores están de acuerdo que la disección radical de cuello está indicada ante la presencia de ganglios clínicamente palpables; en la actualidad esto está cambiando con el advenimiento del mapeo linfático con linfocentelleografía preoperatoria y ganglio centinela.

En nuestra experiencia entre 18 pacientes (62.1%) que inicialmente se presentaron sin evidencia de enfermedad regional recurrieron en el cuello no tratado. Esto es un nivel de riesgo que invita al tratamiento electivo rutinario del cuello; sin embargo, como muchos de los tumores primarios están localizados en las estructuras de la línea media ambos lados del cuello deben ser considerados para tratamiento quirúrgico electivo. Otra alternativa es el ganglio centinela o radioterapia electiva, pero el valor de estos recursos esperan una evaluación cuidadosa.

Por muchos años, los melanomas de mucosas han sido considerados radio-resistentes, una situación análoga al melanoma cutáneo. Sin embargo, algunos estudios clínicos han demostrado respuesta inicial completa y parcial después de altas dosis por fracción, sugiriendo que esta modalidad podría ser superior²². Nuestros resultados no son concluyentes; efectivamente solamente tres de los sobrevivientes a largo plazo recibieron radioterapia adyuvante, pero pensamos que el tratamiento multimodal está indicado en todos los casos, incluso en el escenario de márgenes quirúrgicos negativos.

Ha sido establecido que la más frecuente localización de recurrencia es el sitio primario³⁴, pero nosotros hemos observado en nuestra serie que la enfermedad a distancia es el sitio más frecuente de recurrencia, lo cual podría ser explicado por la temprana diseminación a distancia, con un buen control locoregional, por lo tanto es necesario un tratamiento sistémico efectivo.

El papel de la quimioterapia e inmunoterapia no son claros aunque continua la investigación con relación a este tópico. No tenemos experiencia significativa con estas modalidades de tratamiento pero pensamos que la quimio-radiación merece evaluarse.

El pronóstico de los melanomas malignos de mucosas es usualmente pobre, la supervivencia a 5 años es menor al 20%, quizá cuando se diagnostica en estadio I ó II. En el presente estudio la supervivencia a 5 años fue del 20% lo cual es similar a las series previamente reportadas, aunque recientemente Chang y otros¹ reportaron un rango de supervivencia a 5 años de 31.7%.

En conclusión el melanoma maligno originado de las membranas mucosas es poco frecuente. Ellos son inicialmente diagnosticados en estadios avanzados al momento de su presentación y están asociados con pobre pronóstico a pesar del tratamiento quirúrgico; sin embargo algunos autores han reportado algunos sobrevivientes libres de enfermedad a largo plazo.

CONCLUSIONES

- 1) El melanoma en las mucosas de cabeza y cuello es poco frecuente.
- 2) Para mejorar los resultados entre los pacientes pocas condiciones son necesarias:
 - a) El diagnóstico temprano.
 - b) Tratamiento quirúrgico agresivo.
 - c) Es aconsejable la radioterapia pre o post operatoria.
 - d) El manejo de los ganglios regionales debe considerarse como un aspecto importante del tratamiento.
 - e) El mapeo linfático intra operatorio con ganglio centinela y la radiación electiva a cuello deben ser evaluados.
- 3) Estudios multicentricos son necesarios para establecer el papel del tratamiento adyuvante, tales como radioterapia, quimioradioterapia concomitante, altas dosis de interferón y otras formas de inmunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83:1664 – 78.
2. M. J. Hicks and C. M. Flaitz Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* 2000 Mar; 36(2):152-69. Review.
3. Todd T. Kingdom, Michael JK Mucosal Melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head and Neck* 1995; 17:184 – 189.
4. Barker BF, William MC, Troy ED et al. Oral mucosal melanomas. The WESTOP Banff Workshop proceedings *Oral surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 1997; 83:672 – 9.
5. Rigel DS. Malignant melanoma: incidence issues and their effect on diagnosis and treatment in the 1990s. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:367 – 71.
6. Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, Juillad G, Calcaterra TC. Mucosal melanoma of the head and neck: The impact of local control on survival. *Laryngoscope* 1994; 104:121-6.
7. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant oral tumours in Sweden 1960 – 1989 an epidemiological study. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995; 31B:106 -12.
8. Elder DE, Klark Jr WH, Elenitsas R, Guerry DIV, Halpern AC. The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: Common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. *Sem Diagn Pathol* 1993; 10:18-35.
9. Cohran AJ, Bailly C. Paul E, Dolbeau D. Nevi, other than dysplastic and Spitz nevi. *Sem Diagn Pathol* 1993; 10: 3 – 17.
10. Schliecher SM, Lim SJM. Congenital nevi. *Int J. Dermatol* 1994;34:825 – 9.

11. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas part 13. *Head and Neck surg* 1982;4:404 – 18
12. Eening BM. Laryngeal mucosal melanoma. A Clinic pathologic and ultra structural study of four patients and review of the literature. *Cancer* 1995 Apr, 1:75(7) 1568 – 77.
13. Gutman M, Inbar M, Chaitchik S, Merhav A, Pausner D et al. Malignant melanoma of the mucous membranes. *Eur J Surg Oncol.* 1992Aug; 18(4):307 – 12.
14. Rapnini RP, Golitz LE, Greer Jr. RO, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review 117 cases. *Cancer* 1985; 55:1543 – 51.
15. Doval DC, Rao CR, Saitha KS, Vigayakumar M, Misra S, Mani K, Bapssy PP, Kumaraswamy SV. Malignant melanoma of the oral cavity: report of 14 cases from a regional cancer centre. *Eur J Surg Oncol.* 1996 Jun; 22(3):245-9.
16. Scott J. Stern, scar MG. Mucosal Melanoma of the head and neck. *Head and neck* 1991; 13:22 – 27.
17. Harrison DF Malignant melanoma at arising in the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol.* 1976 Nov; 90(11):993 – 1005.
18. Mundth ED, Eugene A. Guralnick, and Jhon W. raker Malignant Melanma: A clinical Study of 427 cases. *Ann Surg* 1965 July;162(1):15 -28
19. O´Brien CJ Petersen-Scheafer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck.* 1995 May-Jun; 17(3):232-41.
20. Cebrian carreteroJL, Chamorro Pons M, Montesdeoca N, Melanoma of the oral cavity. Review of the literature. *Med Oral* 2001 Nov – Dec; 6(5):371 – 5 Review.
21. Lund VJ, Howard DJ, Harding L. Wei WI Management options and survival in malignant melanoma of the Sino nasal mucosa. *Laryngoscope.* 1999 Feb; 109(2 Pt 1):208-11. Review.

22. D Gilligan, BSc, MRCP and NJ Slevin. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Brit J of Radiology*,64;768:1147 – 1150.
23. Gadour Mo, Ayoola EA, Primary malignant melanoma of the oesophagus: Case report and review. *Gastroenterol* 2000 Oct – Dec;21(4):185 – 7. Review.
24. Guzzo M, Grandi C, Lecitra L, Podrecca S, Cascinelli N, Molinari R. Mucosal malignant melanoma of head and neck: Forty eight cases, treated at Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Eur J Surg oncol* 1993;19:316 – 9
25. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, Williams EMI, Hamilton JW, Jones AS. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol* 1998;23:107 – 16
26. Bruce M Wening . Laryngeal Mucosal malignant melanoma A Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of four patients and review of the literature. *Cancer* 1995;75:1568 – 77.
27. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80:1373 – 86
28. Gorsky M, Epstein JB, Melanoma arising from the mucosal of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod.* 1998;86 715 – 9
29. Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, Bodian C. Sinunasal Melanoma. A clinic pathologic Study of the 25 cases and literature meta – analysis. *Arch Otolaryngol Head and neck Surg* 1997; 123:290-296.
30. Mc Caffrey, Neel HB. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the 10 cases. *The laryngoscope* 1980; 90:1329 – 1335.
31. Negrier S, Fevers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Dore JF, Dorval T, Garbay JR, Vilmer C. Cutaneous Melanoma. *British J Cancer* 2001: 84(2):81 – 85.
32. Batsakis JG, Suarez P, El Nagggar AK. Mucosal melanoma of the head and neck pathology consultation. *Ann Otorhinol Laryngol* 1998;107:626 – 630

33. Sha JP, Juvos AG, Strong EW Mucosalmelanomas of the head and neck Am J Surg 1977; 134:531 – 535.
34. Prasad ML, Jugbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Basam KJ. Expresion of Melanocytic Diferentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinunasal mucosa. Am J Surg Pathol 2001;25:782 – 787.

ANEXOS

ANEXO 1

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Número de caso: _____

Expediente: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Antecedentes: _____ (sí o no)

Tiempo de evolución: _____ meses

Tratamiento inicial: _____ (1.INC 2.FINC)

Localización _____

Síntomas: _____

Tamaño tumor. _____ cm.

Profundidad: _____ Mm.

Ulceración: _____ (si o no)

Cuello: Positivo _____ Negativo: _____

Cuello TNM: _____

Cuello Melanoma: _____

EC 1987: _____

EC 2002: _____

TAC: _____

Tamaño del tumor cm. _____

Tratamiento quirúrgico al primario
: _____

Cirugía Cuello: Electiva vs. terapéutica
Cirugía cuello (tipo de disección, parotidectomia,
platisma): _____

RT primario: _____ (si o no)

RT: Sola _____ adyuvante _____

Dosis 1º: _____

Fracciones: _____

RT cuello: _____ (si o no)

RT cuello: sola _____ adyuvante _____

Dosis cuello: _____

Fracciones: _____

Secuencia de tratamiento: _____

Complicaciones: _____

Niveles afectados: _____

Tratamiento adyuvante: _____ Sí o no

Quimioterapia: _____ sí o no

Esquema: _____

INF: _____ sí o no

INF dosis aplicación: _____

INF duración: _____

Ulceración patológica: _____ si, no

Márgenes _____

Permeación vascular _____ si no

Permeación linfática _____ si no

Tipo histológico _____

Inmunohistoquímica _____

Metástasis en la evolución: _____ si o no

Tiempo de mets _____

Metástasis iniciales: _____ si o no

Lugar de mets: _____

DHL: _____

Linfocentellografía preoperatoria: _____ si/no

Localización: _____

Ganglios disecados: _____

Ganglios afectados: _____

Ruptura capsular: _____

Recaída: _____ si o no local

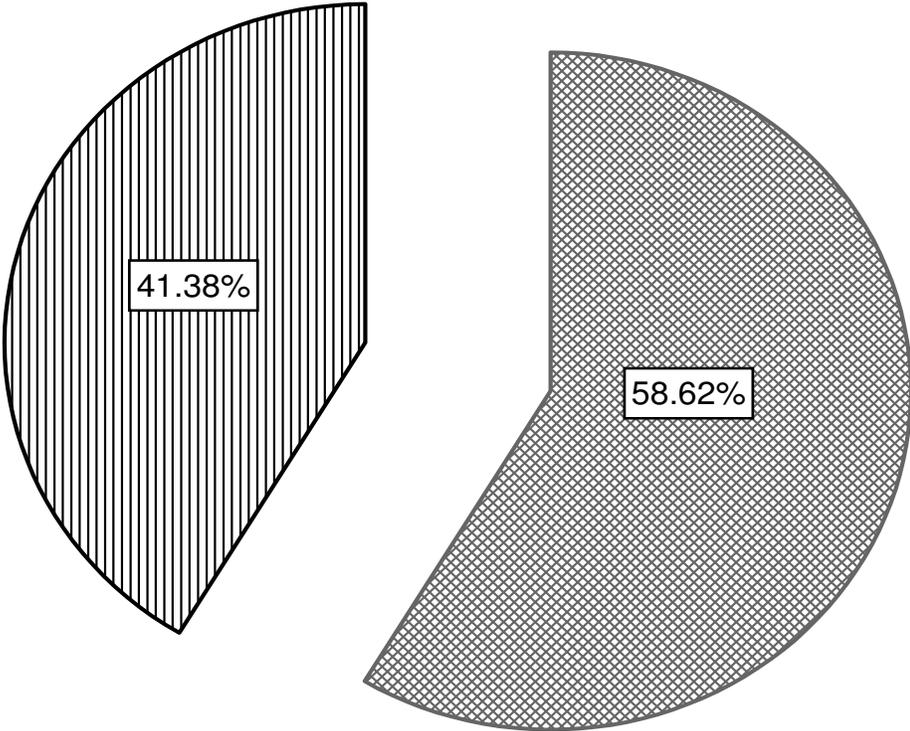
Tiempo de recaída: _____ meses

Estado actual: _____

Seguimiento total: _____

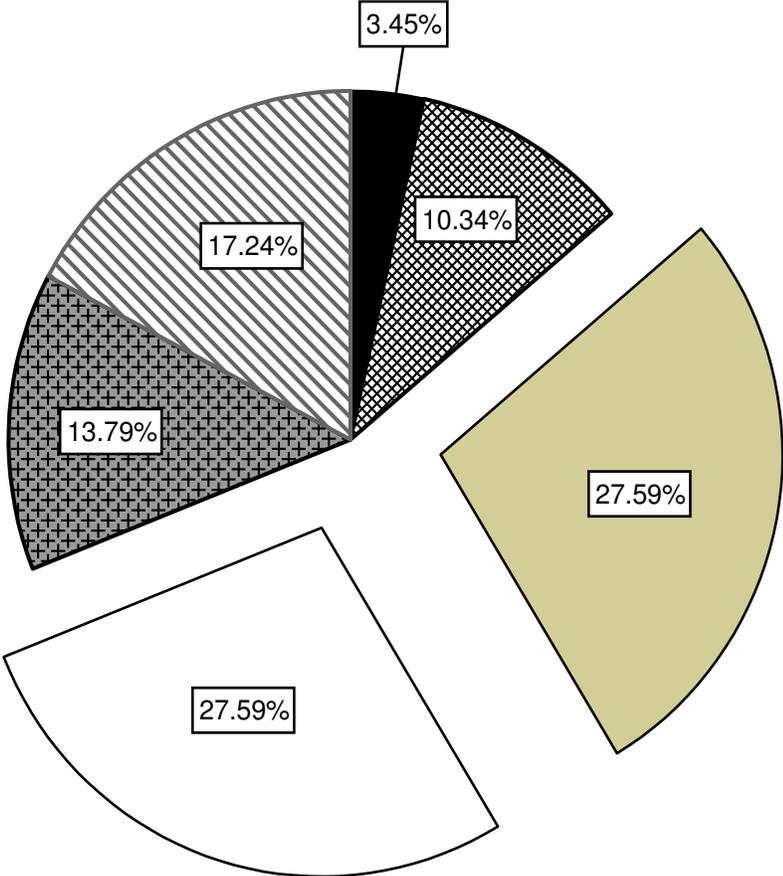
ANEXO 2

Gráfica 1: Distribución por sexo



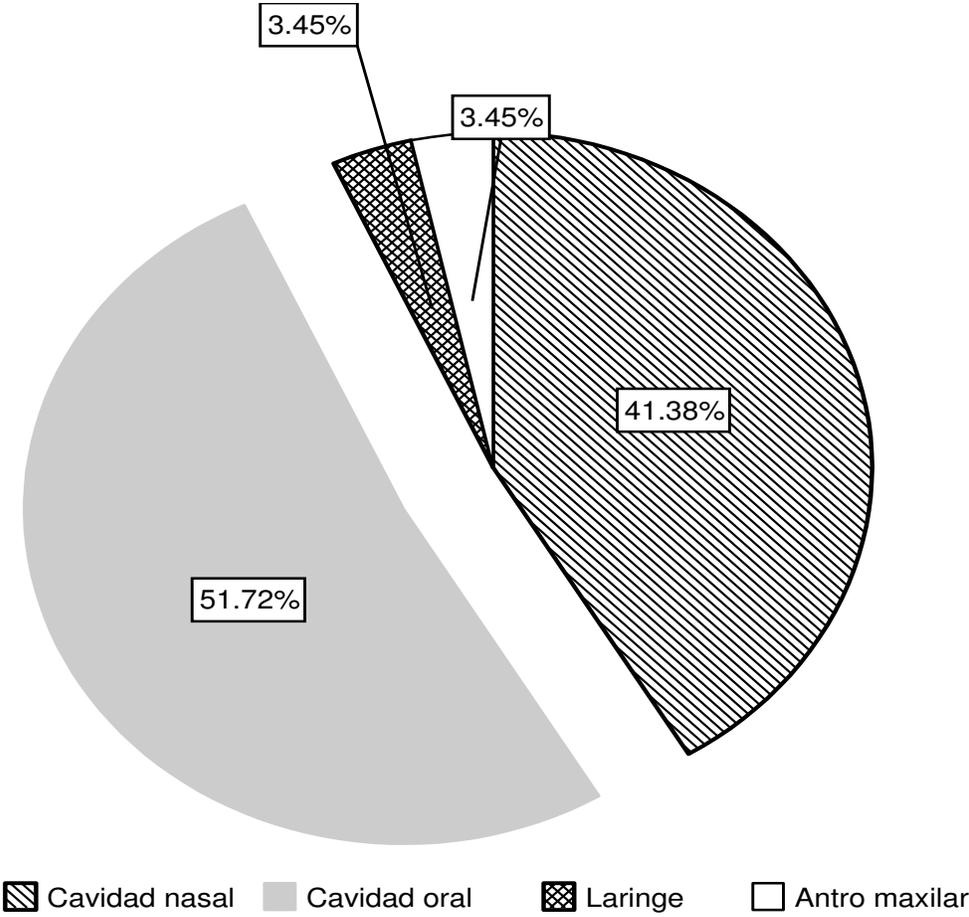
 Femenino  Masculino

Gráfica 2: Distribución por edad.

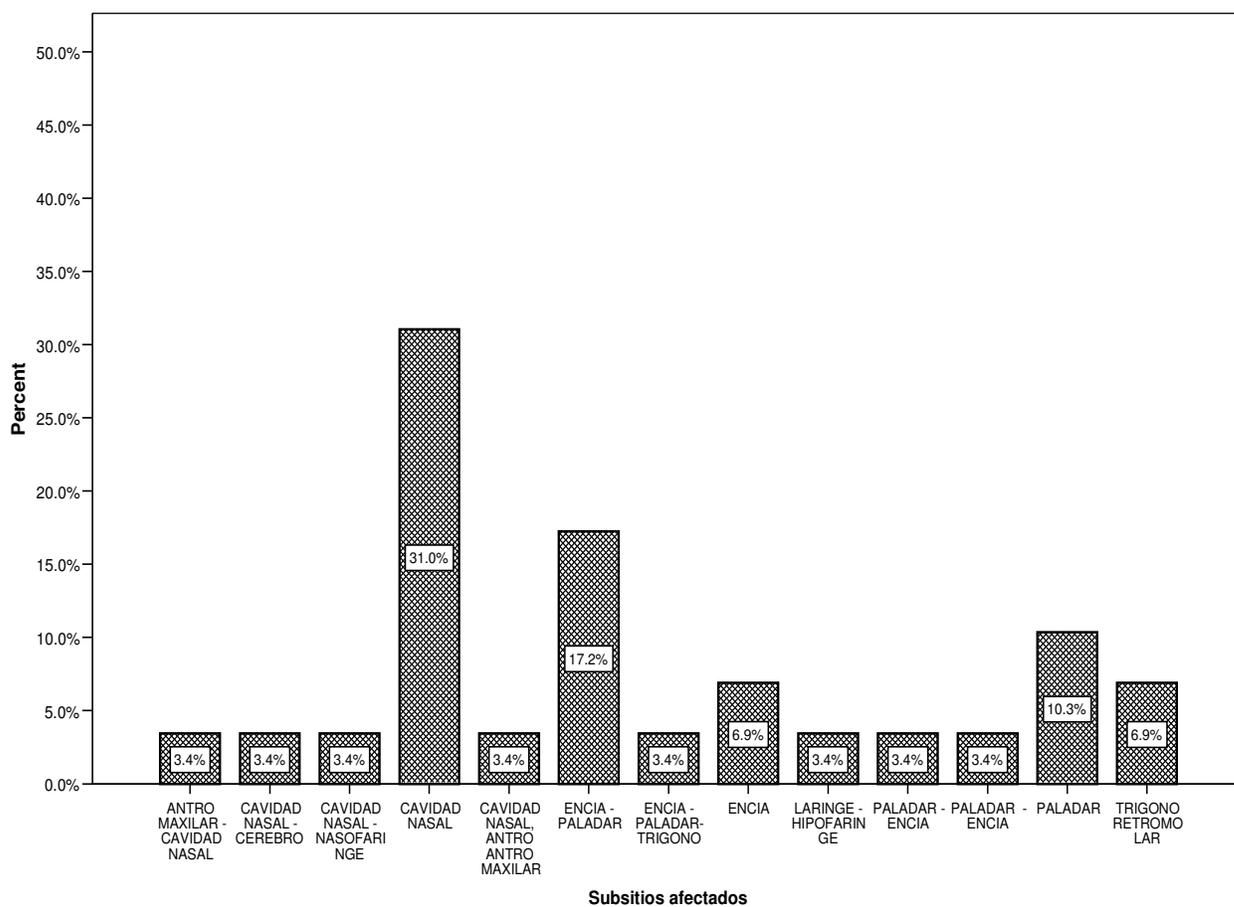


■ Menor de 30 años ▨ 30-39 años ■ 40-49 años □ 50-59 años ▩ 60-69 años ▧ 70 años y más

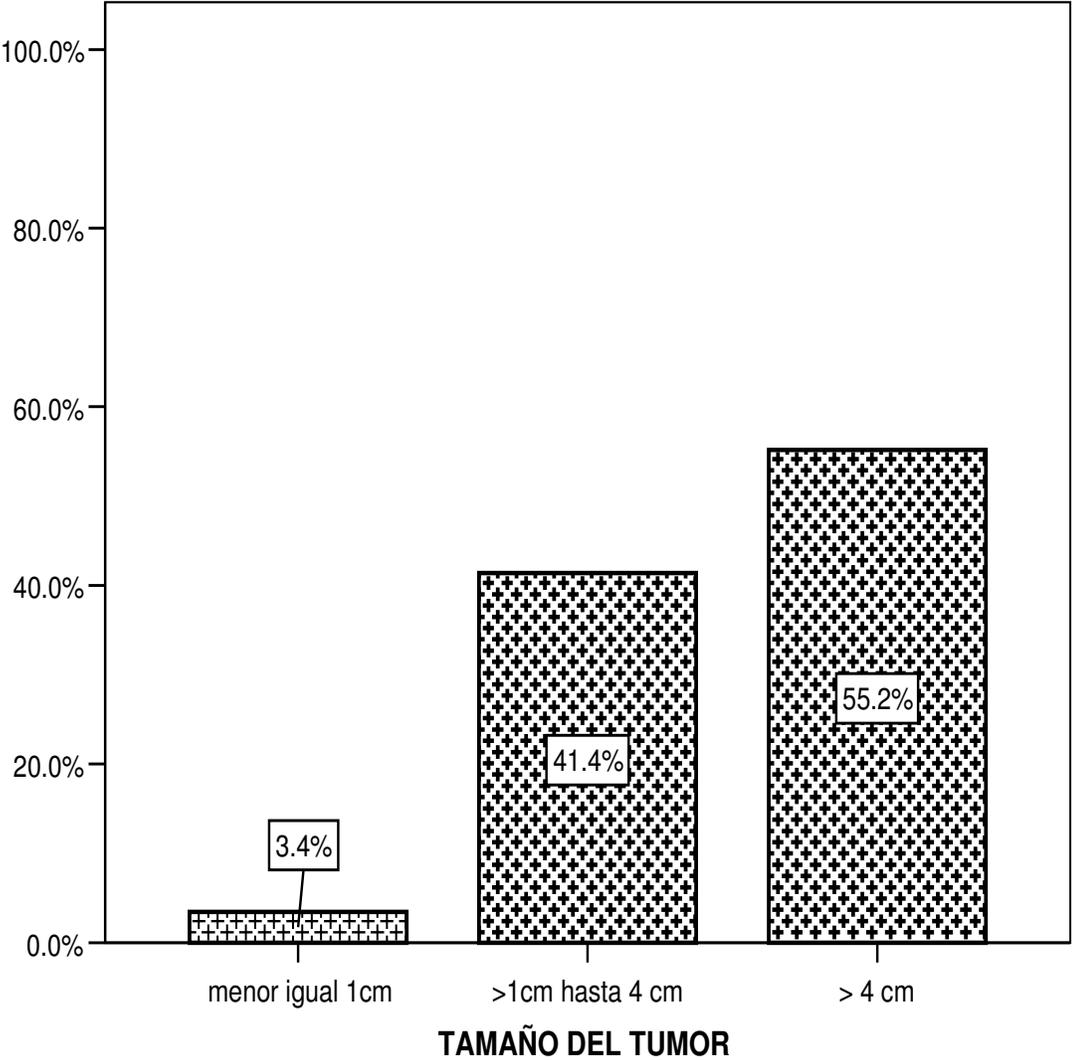
Gráfica 3: Distribución por localización del tumor.



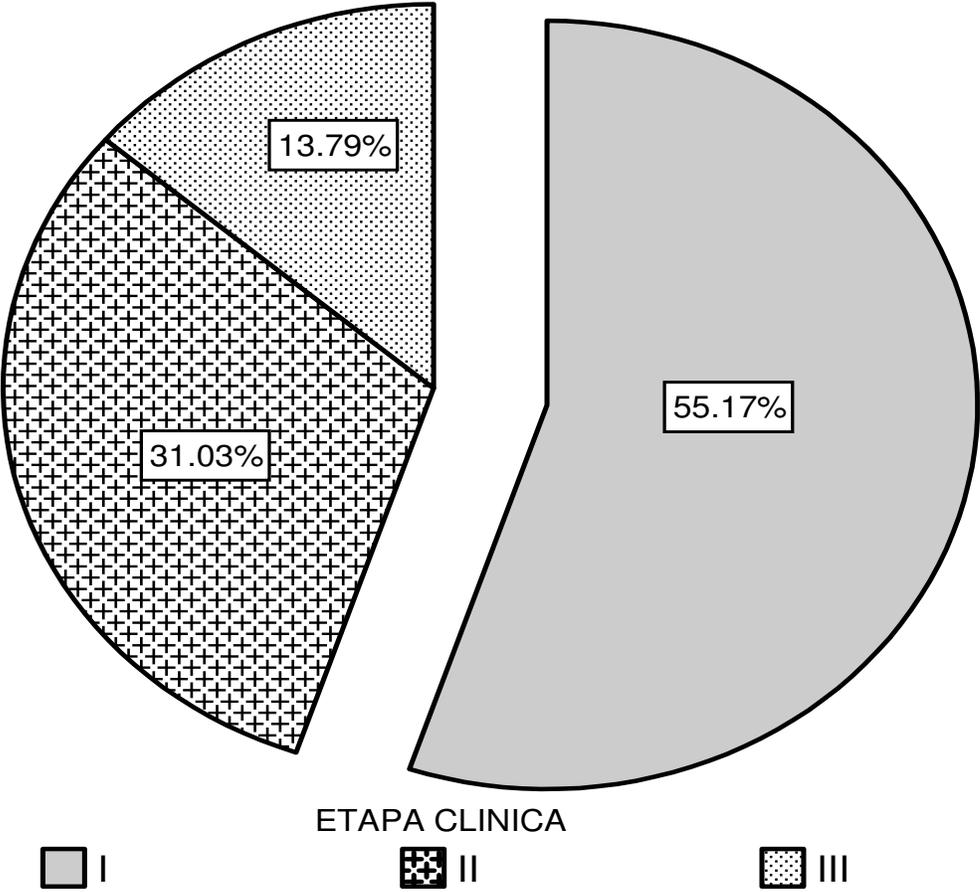
Gráfica 4. Localización del tumor por subsidios afectados



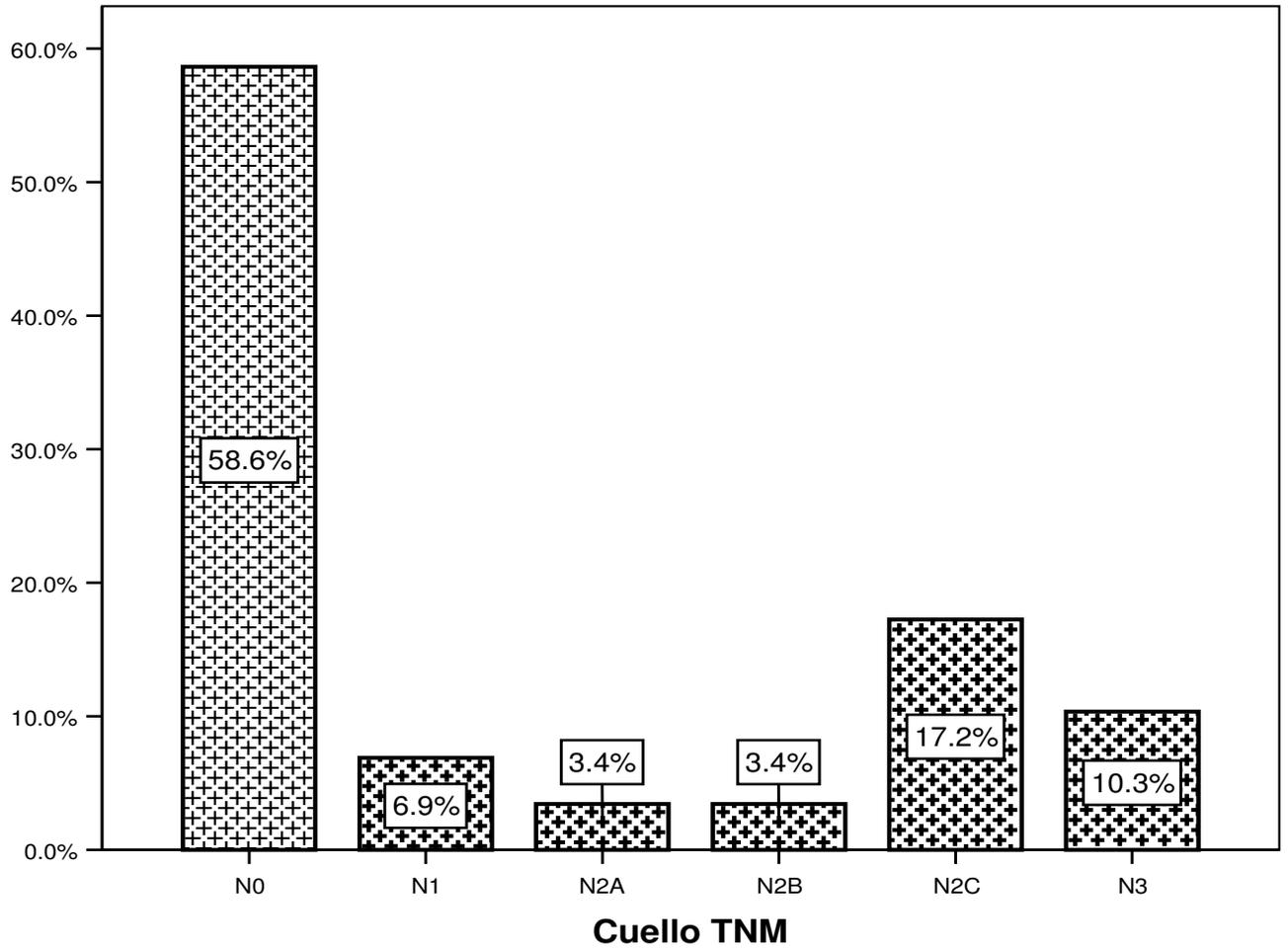
Gráfica 5: Tamaño del Tumor



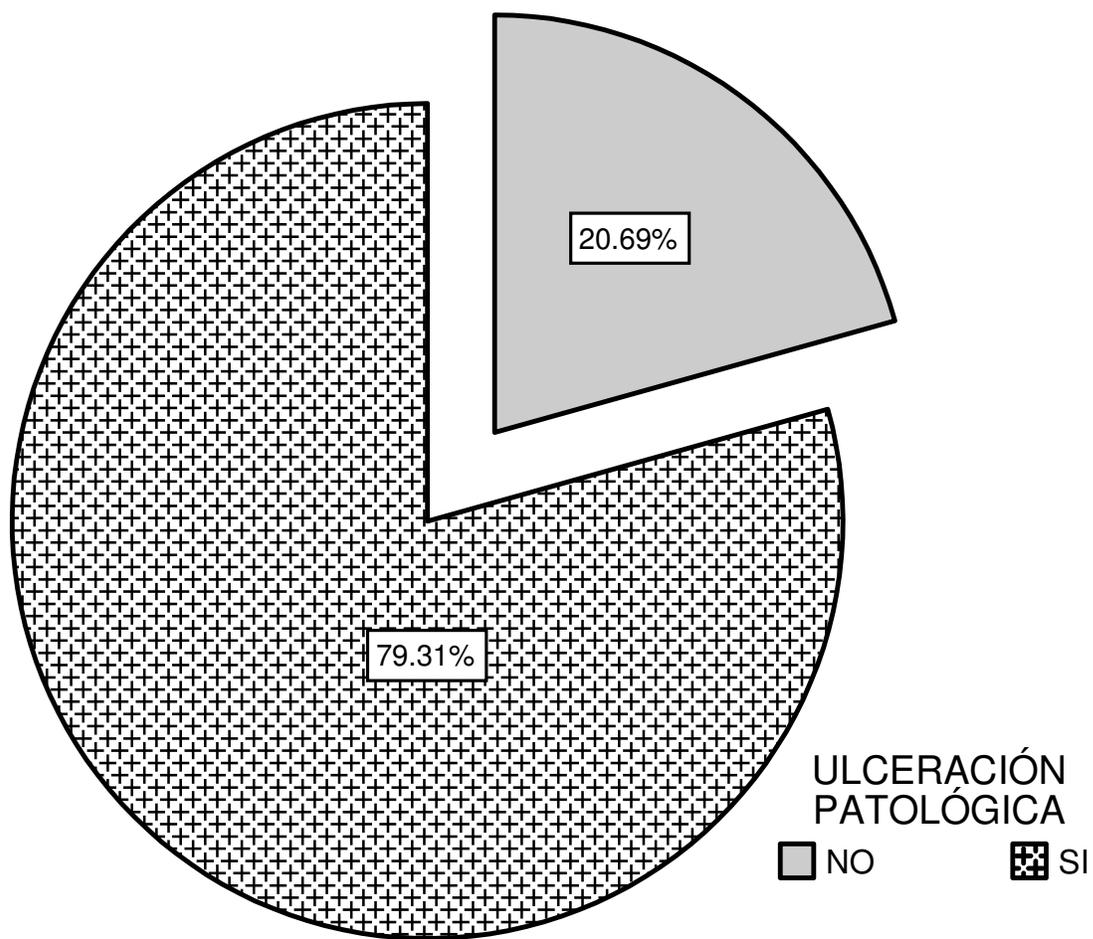
Gráfica 6: Etapa clínica al momento de la presentación



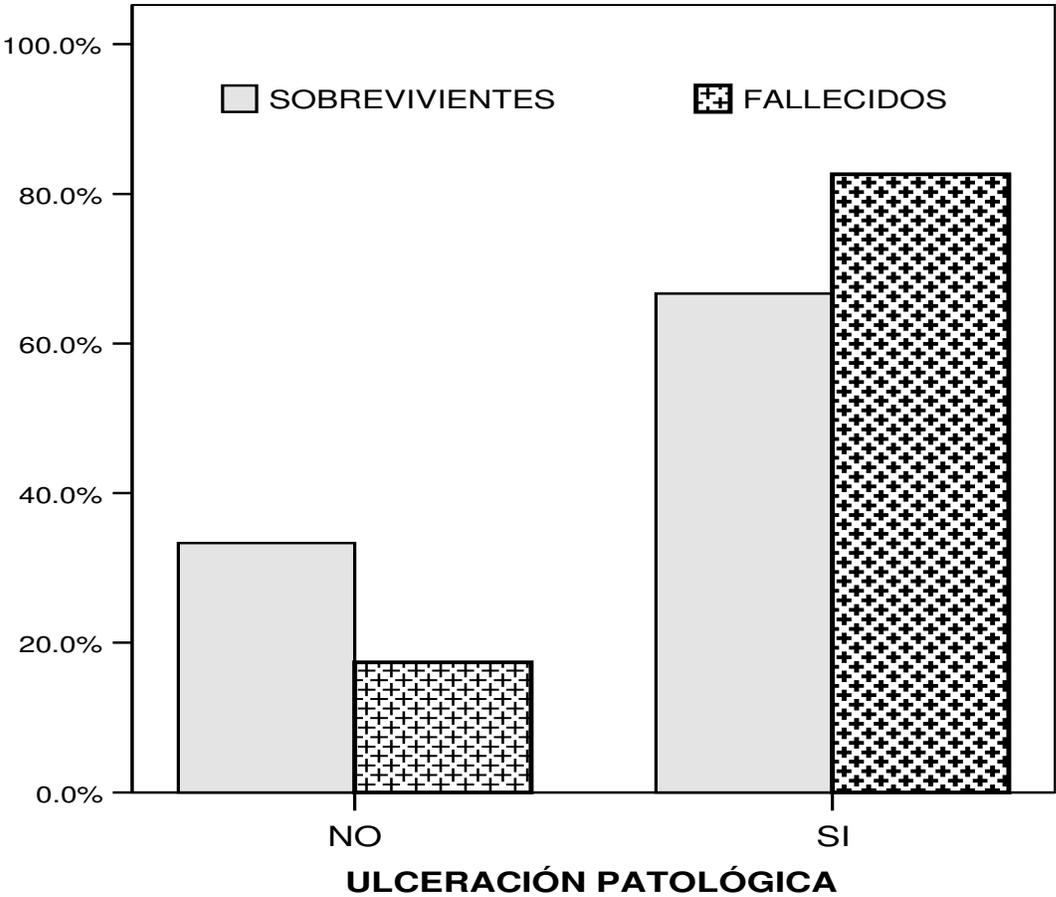
Gráfica 7: Estado del cuello al momento de la presentación



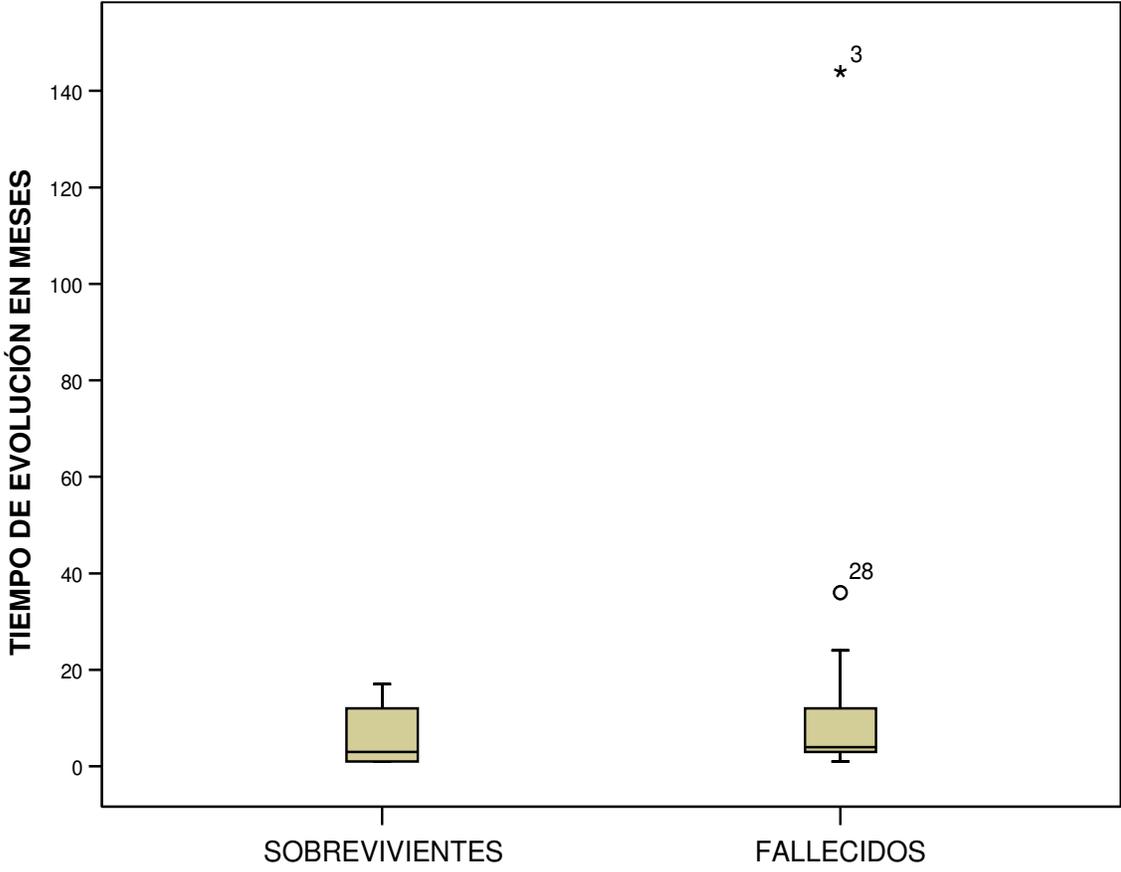
Gráfica 8: Ulceración patológica



Gráfica 9: Ulceración patológica y supervivencia

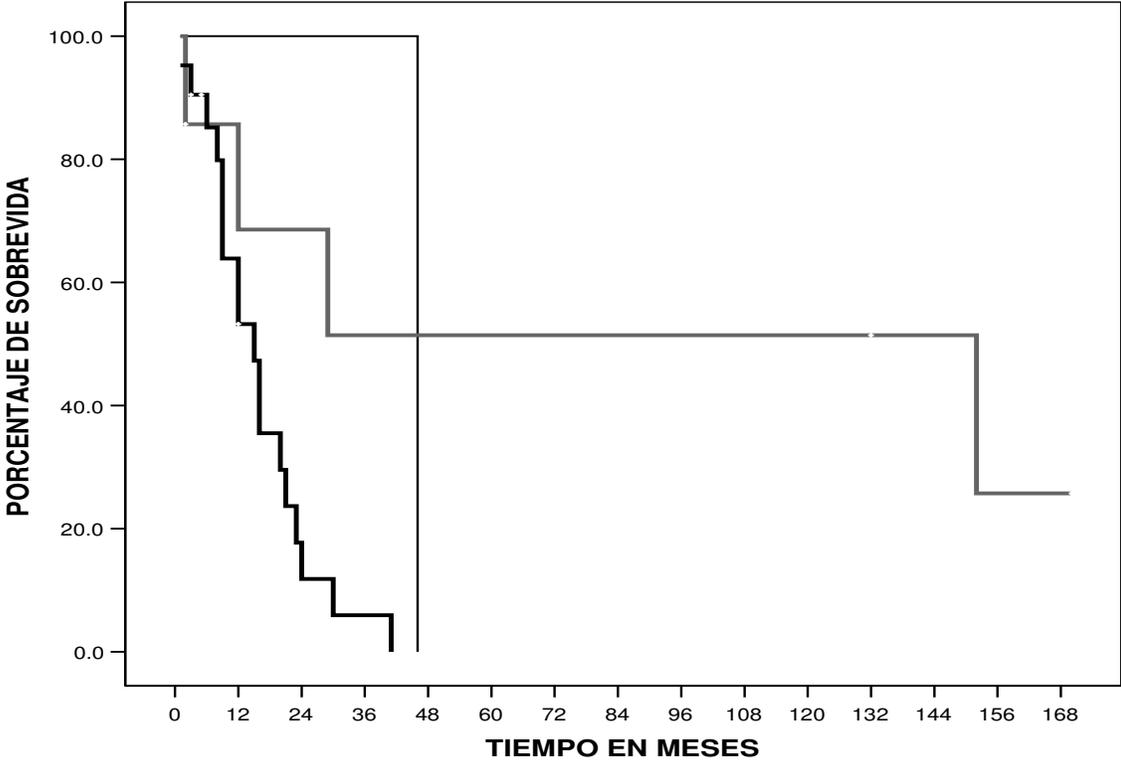


Gráfica 10: Supervivencia general de los pacientes



Gráfica 11: supervivencia y presencia de ulceración patológica

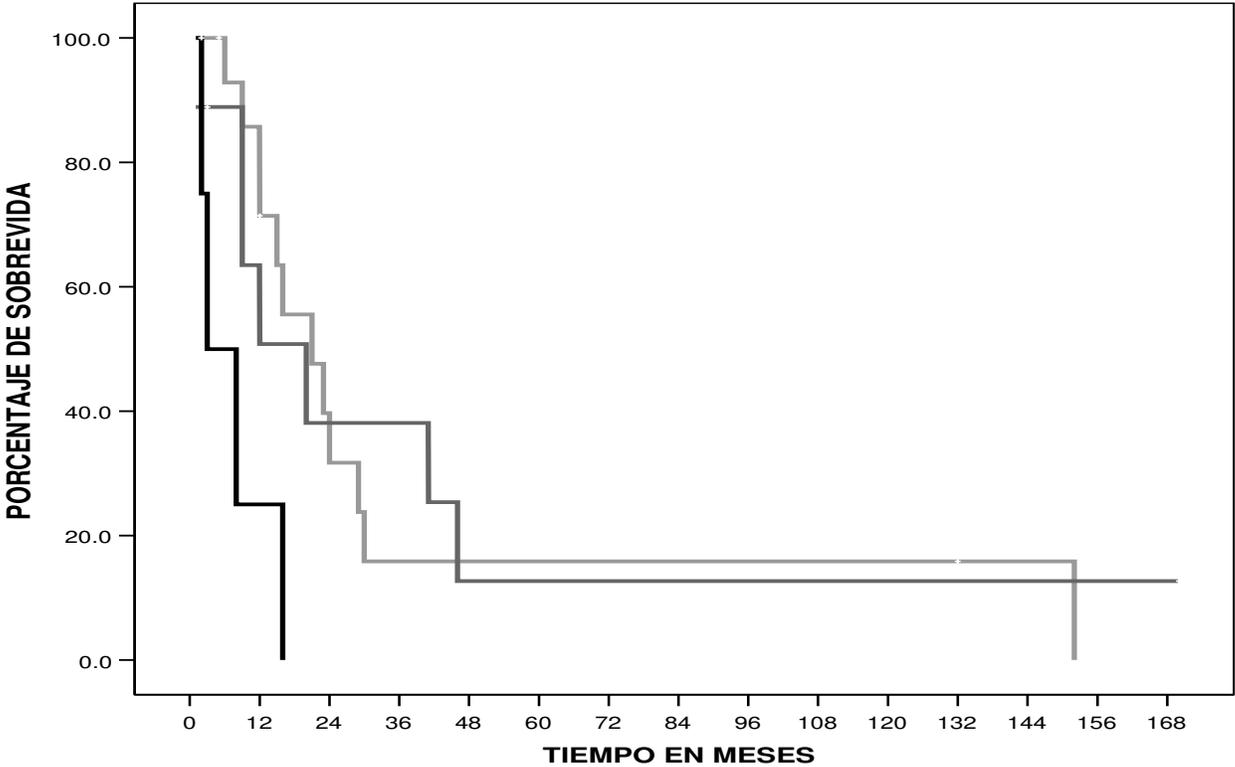
SOBREVIDA Y ULCERACION PATOLOGICA



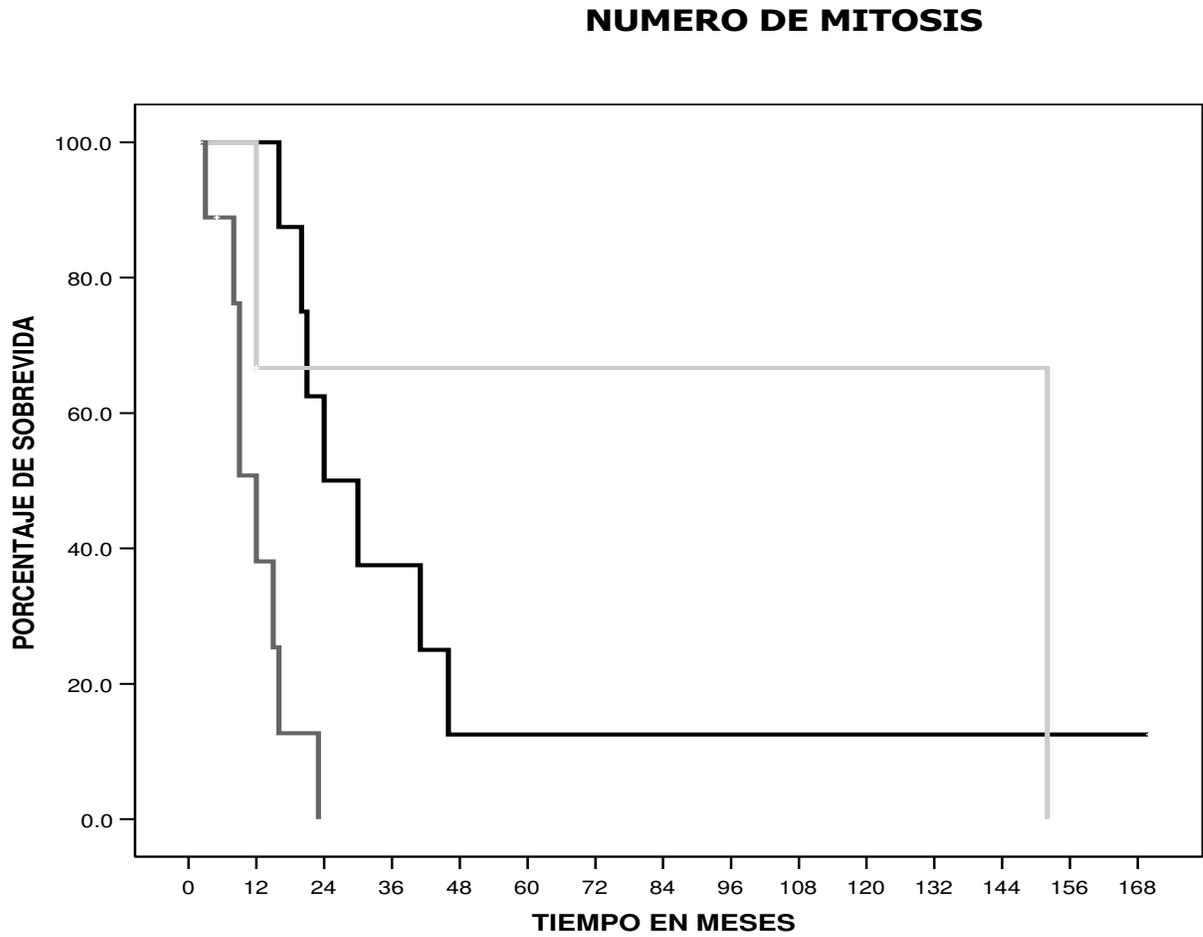
Fuente: Archivo Clínico Incan

Gráfica 12: Supervivencia por etapa clínica.

SOBREVIDA Y ETAPA CLINICA



Gráfica 13: Supervivencia por número de mitosis



ANEXO 3

Tabla 1. Características Clínicas

Pacientes	29
Edad Media	54 (29-86) años
Sexo	12 Masculinos. 17 Femeninos.
Localización	Cavidad Oral 15 Cavidad Nasal 12. Seno Maxilar 1 Laringe 1

Fuente: Archivo Clínico