



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MELANOMA,
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE
LA LITERATURA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

CÉSAR TREJO JUÁREZ

TUTOR: C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO D. F.

2008



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.

Gracias a....

A mis padres por su confianza, amor y apoyo que me brindaron a lo largo de mi trayectoria escolar, ya que gracias a ellos logre culminar esta etapa de gran importancia en mi vida.

A mis hermanos por su cariño, y motivación que me dieron todos estos años de esfuerzo y así juntos salir adelante.

Al Dr. Fernando Tenorio por su ayuda y dedicación para llevar a cabo este trabajo.

A Oscar I. Rocha por su amistad y ser un gran compañero a lo largo de nuestra carrera.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	11
3. DEFINICIÓN	13
4. EPIDEMIOLOGÍA	13
5. FACTORES DE RIESGO	14
5.1 Individuales	14
5.1.1 Edad	14
5.1.2 Género	14
5.1.3 Raza	14
5.1.4 Fenotipo Cutáneo	15
5.1.5 Herencia	15
5.1.6 Inmunosupresión	15
5.1.7 Neoplasias Benignas Pigmentarias	15
5.2 Ambientales	15
5.2.1 Radiación Actínica	15
6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	16
7. FORMAS CLÍNICAS	17
7.1 Melanoma De Extensión Superficial	17

7.2 Melanoma Léntigo Maligno	18
7.3 Melanoma Nodular	18
7.4 Melanoma Acral Lentiginoso	19
7.5 Melanoma bucal	20
8. DIAGNÓSTICO	21
9. DERMATOSCOPIA	22
10. BIOPSIA	23
11. EXPLORACIÓN DE GÁNGLIOS LINFÁTICOS	25
12. PROTEÍNA	25
13. ANTÍGENO NKI/C3	26
14. ANTÍGENO HMB-45	27
15. METÁSTASIS	27
16. TNM MELANOMA	28
17. ESTADIAJE MELANOMA	29
18. HISTOPATOLOGÍA	29
18.1 Fase Radial	29
18.2 Fase Vertical	30
18.3 Melanoma Extensión Superficial	31
18.4 Melanoma Léntigo Maligno	31
18.5 Melanoma Nodular	32

18.6 Melanoma Acral Lentiginoso	32
18.7 Melanoma bucal	33
19. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	34
19.1 Queratosis seborreica	34
19.2 Nevó azul	35
19.3 Léntigo simple	36
19.4 Lago venoso	36
19.5 Tatuaje por amalgama	37
19.6 Melanoacantoma	37
19.7 Carcinoma basocelular pigmentado	38
20. PRONÓSTICO	39
20.1 Mitosis	39
20.2 Úlcera	39
20.3 Regresión	40
20.4 Satélites Microscópicos	40
20.5 Otros	40
21. CLASIFICACIÓN Y SUPERVIVENCIA	41
21.1 Niveles De Clark	41
21.2 Índice De Breslow	42
21.3 Compromiso Ganglionar	44

21.4 Metástasis	44
21.5 Clasificación TNM Y Estadificación	45
22. TRATAMIENTO	45
22.1 Principios Generales Del Tratamiento	46
23. TRATAMIENTO RECOMENDABLE POR ESTADÍOS	49
24. RADIOTERAPIA	50
25. QUIMIOTERAPIA	50
26. INMUNOTERAPIA	51
26.1Terapia Con Citocinas	51
26.2Terapia De Vacunas	52
27. PREVENCIÓN	53
28. CASO CLÍNICO	54
29 .CONCLUSIONES	59
30. PUNTOS CLAVE	61
31. REFERENCIAS	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. ABCDE De Melanoma	16
Figura 2. Melanoma de Extensión Superficial	17
Figura 3. Melanoma Léntigo Maligno	18
Figura 4. Melanoma Nodular	19
Figura 5. Melanoma Acral Lentiginoso	20
Figura 6. Melanoma bucal	21
Figura 7. Dermatoscopia	22
Figura 8. Biopsia	24
Figura 9. Fase de crecimiento radial	30
Figura 10. Fase de crecimiento vertical	31
Figura 11. Histopatología de Melanoma de Extensión Superficial	31
Figura 12. Histopatología de Melanoma Léntigo Maligno	32
Figura 13. Histopatología de Melanoma Nodular	32
Figura 14. Histopatología de Melanoma Acral Lentiginoso	33
Figura 15. Histopatología de Melanoma Bucal	34
Figura 16. Queratosis seborreica	35
Figura 17. Nevó azul	36
Figura 18. Léntigo simple	36
Figura 19. Lago venoso	37
Figura 20. Tatuaje por amalgama	37
Figura 21. Melanoacantoma	38

Figura 22. Carcinoma basocelular pigmentado	39
Figura 23. Imagen clínica de melanoma bucal	55
Figura 24. Imagen clínica de melanoma bucal	55
Figura 25. Imagen clínica de melanoma bucal	56
Figura 26. Toma de biopsia de melanoma bucal	56
Figura 27. Espécimen cubierto por epitelio escamoso estratificado, 100x H&E	57
Figura 28. Submucosa, 400x H&E	57
Figura 29. Fotomicrografía, 1000x H&E	58

INTRODUCCIÓN

El melanoma es una neoplasia maligna que resulta de la transformación de los melanocitos usualmente localizados en epidermis y dermis que en el 95% de los casos se origina en la piel, aunque puede producirse en las mucosas, ojos, meninges y otros órganos. Es un cáncer de muy alta agresividad y con una gran tendencia a la producción de metástasis, cuya incidencia está aumentando más rápidamente que otros cánceres y aunque supone el 1% de todos los cánceres y sólo el 3% de las neoplasias malignas de la piel es responsable del 65% de las muertes, por todo esto tiene trascendencia sanitaria. Además constituye el 2,5% de todos los cánceres diagnosticados en varones mayores de 65 años.

Las lesiones tienden a ocurrir en sitios anatómicos que reciben menos irradiación ultravioleta con el tronco y extremidades inferiores. Los factores de mayor riesgo mas destacados son la edad, género, raza, fenotipo cutáneo, herencia, inmunosupresión, radiación actínica.

Existen 4 tipos de melanomas cutáneos cada uno con características clínicas, histológicas y de crecimiento propios. El de extensión superficial constituye el 70% de todos los melanomas y el resto son clasificados como nodular (15 a 30%), lentiginoso acral (2 a 8%) y léntigo maligno (1 a 5%). El melanoma nodular se caracteriza por ser el único en presentar un patrón de crecimiento vertical desde el inicio de la enfermedad y por ser de mal pronóstico.

Ante una lesión sospechosa es necesario realizar una biopsia preferentemente mediante una escisión local, lo cual debe ser examinada por un patólogo experimentado para la confirmación histopatológica del melanoma y así mismo evaluar el espesor vertical del tumor en milímetros (clasificación de Breslow) y/o el nivel anatómico. El melanoma puede diseminarse mediante extensión local y a través de los ganglios linfático y/o rutas hematógenas a sitios distantes.

A pesar de los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento del melanoma maligno cutáneo en los últimos años, aproximadamente el 15% de los pacientes mueren. Una mejor comprensión de las características clínico-patológicas nos ayuda a determinar el riesgo de metástasis regional y/o a distancia y adicionalmente permite diagnosticar al melanoma en estadios tempranos, donde con un tratamiento quirúrgico adecuado se obtiene altos índices de curación y de supervivencia a largo plazo.

La extirpación quirúrgica completa con margen es el tratamiento de elección para el melanoma localizado.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La primera descripción de un melanoma aparece en los escritos de Hipócrates, en el siglo V, AC., asimismo se ha detectado en varias momias incas precolombinas de aproximadamente la misma época. ¹

La primera publicación moderna sobre un paciente con melanoma, se debe a John Hunter en 1787. Inicialmente, fué denominado “melanosis” Término propuesto por René Laennec en 1812. ²

En 1838 el término melanoma fué sugerido por primera vez por Robert Carswell. En 1907, William Sampson Handley describió las vías anatómicas de diseminación y su extensión linfática centrífuga. ²

En 1969 W.H. Clark relacionó el pronóstico con el nivel anatómico de invasión en el momento del diagnóstico. Un año más tarde, en 1970 Breslow propuso que el grosor actual se mida en milímetros mediante un micrómetro ocular relacionado con el pronóstico. ³

En 1975 W.H. Clark propuso que el melanoma puede dividirse en cuatro o más distintos tipos, basándose en rasgos clínicos y anatomopatológicos que reflejan, básicamente, su patrón de crecimiento. ⁴

En 1980 se utilizó la proteína S100 como marcador inmunohistoquímico para el diagnóstico de melanoma. ⁵

En 1987 Elder y Clark, escribieron la Patobiología del melanoma maligno. ⁴

En 1988 Fitzpatrick analiza las lesiones precursoras del melanoma. ³

En 2002 Chang y colaboradores. Proponen el uso de Interferón alfa como posible vacuna para el melanoma. ⁶

El primer caso de melanoma maligno primario en la cavidad bucal fue reportado por Weber en 1859. New en 1921 y Patterson en 1926, revisaron la literatura y pudieron coleccionar solo 24 casos, a los cuales cada uno de ellos agregó un nuevo caso. Fuhs y Kumer en 1929 y Lence en 1937, pudieron recolectar solo 31 y 39 casos respectivamente. Baxter en 1944, discutió profusamente los hallazgos clínicos, la histopatología y el tratamiento de 55 casos de esta neoplasia publicada en la literatura.⁷

La mayor cantidad de casos reportados de melanoma maligno primario en la cavidad bucal fue descrita por Chaundhry y cols. (1958) en una serie de 105 casos registrados en un periodo de 100 años en un estudio mundial.⁷

DEFINICIÓN

El melanoma es una neoplasia derivada de la proliferación de melanocitos atípicos con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de dar metástasis. Se presenta principalmente en la piel pero se pueden presentar en otros órganos y mucosas.^{8 9}

EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma se ha convertido en una forma habitual de cáncer y actualmente se considera que, en ausencia de una intervención efectiva, constituye un problema de salud pública dado su alarmante frecuencia. Desde 1950 el número de melanomas ha aumentado de forma continua con una tendencia a duplicar el número de casos cada 10 a 15 años. Se calcula que 1 de cada 87 caucásicos desarrollará un melanoma a lo largo de su vida. La incidencia de melanomas ha ido en aumento con el paso de los años y ahora representa el 2% del total de los tipos de cáncer (excluyendo carcinomas de la piel).⁹

Este evidente aumento de la frecuencia del melanoma en las últimas décadas ha impulsado la investigación sobre los tipos de factores que pudieran influir en este desmesurado incremento.^{9 10}

El melanoma de la mucosa bucal constituye una entidad nosológica extremadamente rara. Se ha referido una incidencia de 1,2 casos por 10 millones de habitantes al año. Dentro de la región cervicofacial, el lugar más frecuente de aparición del melanoma de mucosas es la conjuntiva, seguido por la vía aérea superior y la cavidad bucal. En nuestro país, las neoplasias malignas son la segunda causa de muerte; entre ellas, las neoplasias malignas de piel ocupan el segundo lugar en frecuencia. En el estudio de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, se analizaron 1,107 casos de melanoma, lo que corresponde al

1.5% de todos los cánceres. Su frecuencia está bien estudiada en otros países sin embargo en el nuestro existen pocos registros.⁷

FACTORES DE RIESGO

Individuales:

Edad. Aparece con mayor frecuencia entre 30 y 60 años, siendo el cáncer con mayor incidencia en individuos entre 25 y 29 años y en los varones de 35 a 39 años. Las edades más avanzadas tienen un peor pronóstico.⁷

El melanoma de cavidad bucal se considera que tiene su mayor incidencia entre la 4a y 5a décadas de la vida.^{7 11}

Género. Normalmente el melanoma afecta por igual a ambos sexos, aunque ello no se mantiene en todos los países. Así en el norte de Europa hay el doble de casos en mujeres. Se desconoce la razón. Tal vez la mayor exposición al sol de las extremidades en las mujeres. Teniendo que señalar que tienen estos casos mejor pronóstico.^{7 12}

En cavidad bucal el melanoma se presenta con una distribución por sexos de 2:1 a favor del sexo masculino.¹³

Raza. La neoplasia aparece más en la raza blanca que en negros. Así mismo varía el tipo de melanoma, por ejemplo, en personas de raza negra se eleva la proporción de los melanomas lentiginosos acrales (zonas de menor pigmentación), mientras que en los caucásicos aparece más frecuentemente el de extensión superficial. En cuanto a la supervivencia se ha encontrado, que es mayor, en personas de raza blanca que en las de foto tipo de piel V, lo que se atribuye a su diagnóstico más precoz.^{7 12}

13

En cuanto al melanoma de cavidad bucal afecta prácticamente todas las razas, aunque existe un registro mayor en raza blanca.^{14 15}

Fenotipo cutáneo: La incidencia de melanoma guarda relación con los fototipos bajos, concretamente los caucásicos de piel blanca.^{7 16}

Herencia. Es evidente la existencia de casos familiares de melanoma, que parece estar relacionada con alteraciones en el cromosoma 1 (1p36), siendo el riesgo de padecer melanoma el familiar del paciente con melanoma, puede llegar a ser hasta 229 veces mayor.⁷

Inmunosupresión. Se ha encontrado un aumento de melanomas en enfermos de procesos que cursan con inmunidad alterada tales como síndromes linfoproliferativos, trasplantados renales y de médula, etc., si bien no está clara la razón.^{7 16}

Neoplasias benignas pigmentarias. La presencia de melanomas se correlaciona con el número de nevos pigmentarios especialmente de los llamados atípicos.^{7 12 16}

En cavidad bucal han sido reportados algunos posibles factores etiológicos en el desarrollo de estas neoplasias, como son: radiación solar, trauma mecánico, dentaduras mal adaptadas, malos hábitos en boca, agentes químicos (nuez de betel masticada, tabaco invertido, chimó, rapé, snuff, etc.) y proliferación desde lesiones melanóticas previas.^{7 17 18 19}

Ambientales:

Radiación actínica: radiación ultravioleta y la capa de ozono. La exposición solar y los fenotipos juegan un importante papel en el desarrollo de los melanomas, pero hoy, además, se matiza en el sentido de que son las exposiciones intermitentes masivas. Pero también se conoce que son más predisponentes las exposiciones excesivas en los

niños y especialmente las quemaduras producidas antes de los 18 años. Por último, la disminución de la capa de ozono está permitiendo que penetren cada vez más radiaciones ultravioletas a la superficie terrestre lo que incrementa este factor.^{7 16}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Lo habitual es encontrar una mácula o neoformación nodular oscura o con distribución irregular del pigmento, de tamaño mayor que los nevos comunes. Estas lesiones cumplen con la llamada regla del ABCDE, la cual indica algunos parámetros que en conjunto pueden ser indicadores de malignidad y ha sido desarrollado para ayudar a distinguir clínicamente un melanoma de un neví melanocítico.^{8 9 12 19 20}

- A. Asimetría de una mitad con la otra.
- B. Bordes Irregulares.
- C. Colores diferentes (negro, café, rojizo).
- D. Diámetro mayor a 0.6cm de diámetro.
- E. Elevación sobre el neví.^{21 23}

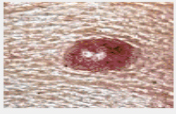

Lunar Normal	El Melanoma	Señal	Característica
		Asimetría	una mitad del lunar no coincide con la otra
		Borden	el borde (contorno) del lunar es desigual o irregular
		Color	el color del lunar no es uniforme
		Diámetro	el diámetro del lunar es mayor que un borrador de lápiz

Fig. 1 ABCD De melanoma

FORMAS CLÍNICAS

Se han descrito cuatro tipos morfológicos: melanoma de extensión superficial, melanoma léntigo maligno, melanoma nodular y melanoma acral lentiginoso (Clark y col. 1969).^{8 9 12 19}

Melanoma de extensión superficial

Supone entre el 50% y el 70% de todos los casos de melanomas y se localiza con mayor frecuencia en la espalda en el varón y en las extremidades en la mujer. Consiste en una mácula, de 1 a 3 centímetros o más de diámetro, marrón o pardo negruzca, con pequeñas zonas azules, que crece hacia la periferia y pronto adquiere elevación en su centro. Es frecuente encontrarse con imágenes anulares, arciformes o del todo irregulares con diminutas elevaciones puntiformes marginales. Al final, al cabo de varios meses o años genera un aumento de volumen difuso nodular, ulcerada y sangrante, reflejo de la fase invasora, capaz de metastatizar.^{8 9 12 19}

En México, representa tan solo del 7 al 20% de estas neoplasias.²²



Fig.2 Melanoma de extensión superficial

Melanoma léntigo maligno

Es mucho menos frecuente. Localizado en piel de cara y áreas foto expuestas, en edades avanzadas de la vida, supone entre el 10 y 15% de los melanomas. Se caracteriza por una mácula hiperocrómica negro o azul pálido, con tonalidades muy diversas, opacas y brillantes, de dimensión variable (casi siempre extensa), de lento crecimiento, modificando de modo progresivo su contorno. Mientras palidece en su interior y parece involucionar por algunas zonas se extiende por otras. La superficie es lisa o delicadamente irregular y escamosa. Al cabo de años la mancha se vuelve más queratósica y excrecente, desarrollándose una lesión sobreelevada con frecuencia ulcerada y sangrante, con tendencia a crecer de forma rápida.^{8 9 12 19}

En México representa aproximadamente el 5% de los melanomas.²²



Fig.3 Melanoma lentigo maligno

Melanoma nodular

Su frecuencia oscila alrededor del 15%, se localiza en cabeza y cuello así como tronco. Presenta una evolución más rápida que el de extensión superficial, por lo que se diagnostica en fase más avanzada. Se trata de un nódulo, sésil, cupuliforme y excepcionalmente pediculada, casi siempre rojo parduzca o negra intensa, que se ulcera rápidamente y sangra, de pocos centímetros de diámetro o alcanza mediadas

gigantescas. Existe una variante en la que no aparece coloración melánica de la lesión (melanoma amelanótico), no supone más del 5% de los casos. Tiene solo fase de crecimiento vertical y por eso el pronóstico es pobre. Las células neoplásicas se encuentran en la dermis y también en la epidermis. La lesión tiene un crecimiento rápido.^{8 9 12 19}

En México, representa la variedad más frecuente del melanoma con un 32% a un 49%.²²

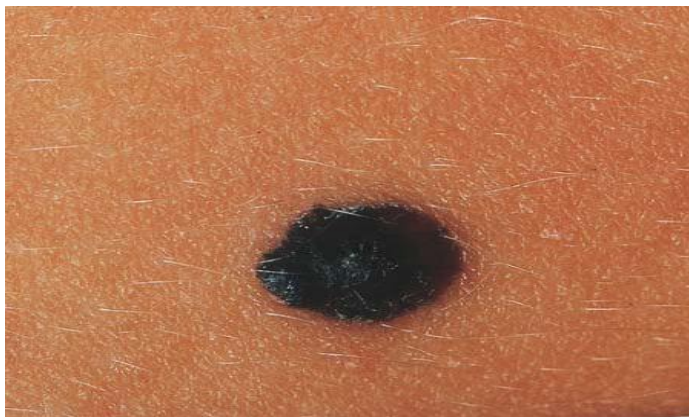


Fig.4 Melanoma Nodular

Melanoma acral lentiginoso

Es raro en caucásicos, pero es el más frecuente entre los individuos de raza negra y asiáticos. Suele localizarse en palmas de manos, planta de pies, mucosas y en el lecho ungueal. Comienza en la fase de crecimiento radial como una mácula pigmentada, a menudo muy azulada, cuyo desarrollo vertical al principio es poco evidente dada las características del área de aparición, por lo que puede pasar desapercibido mucho tiempo, haciéndose muy evidente tiempo después.^{8 9 12 19}

En México representa del 24% al 31% de los melanomas.²²



Fig. 5 Melanoma acral lentiginoso

Melanoma bucal

La lesión se puede desarrollar primero como una neoplasia de crecimiento rápido, así como también de la expansión de una lesión pigmentada o mácula pre-existente. Se han reportado casos donde la pigmentación ha estado presente por períodos que van de 6 meses a 20 años. La lesión avanzada aparece como un área fuertemente pigmentada, a veces ulcerada y hemorrágica, que tiende a aumentar progresivamente de tamaño. La neoplasia puede permanecer indolora por mucho tiempo, siendo el principal motivo de consulta la hemorragia o la presencia de una pápula pigmentada en la mucosa oral. La infiltración ganglionar es un suceso frecuente.^{12 14 15}

No puede realizarse una clasificación del melanoma bucal como la que se da en el melanoma cutáneo, ya que son biológicamente diferentes. Los criterios de Clark no aplican por la peculiar histología de la mucosa bucal. La clasificación histológica parece ser la más correcta: in situ, con un patrón de crecimiento radial, e invasivo, con un patrón de crecimiento vertical.²⁴

En la literatura se reporta que los melanomas bucales aparecen con mayor frecuencia en el paladar (57% de ellos en el paladar duro), 26% en

el reborde alveolar y 8% en el paladar blando. Otros autores reportaron al proceso alveolar y la encía como los sitios más comunes. Los sitios más frecuentes de enfermedad metastásica son en orden de frecuencia: Lengua, encía, paladar y mucosa. Con frecuencia los pacientes presentan metástasis a ganglios cervicales.^{7 12 25 26}

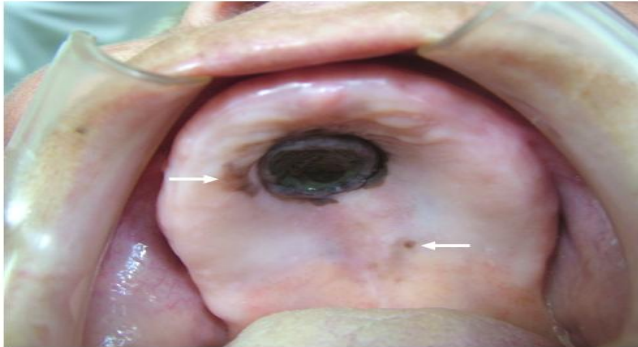


Fig. 6 Melanoma bucal

DIAGNÓSTICO

El propio paciente o sus familiares detectan aproximadamente el 75% de los casos. La clave para un tratamiento efectivo reside en una detección precoz y acudir al médico en estadios iniciales. La forma clínica más común de presentarse es como lesiones cutáneas pigmentadas que presentan cambio de coloración y/o crecimiento reciente. Otros signos de riesgo son la presencia de crecimiento vertical, sangrado, úlcera, parestesia o dolor.¹⁶

Es fundamental estudiar las características de la superficie y de los márgenes. Se describe un ABCD de exploración para identificar lesiones potencialmente malignas.^{12 21 23 27}

- Asimetría (A).
- Irregularidad de los bordes de la lesión (B).
- Variación de color (C).

- Incremento de diámetro (D).²¹

El diagnóstico de melanoma se sospecha por clínica, ayudado por la dermatoscopia y otros métodos no invasivos de diagnóstico pero solo se confirma con la histopatología.¹⁵

DERMATOSCOPIA

Es una técnica diagnóstica no invasiva para el examen en vivo de las lesiones cutáneas pigmentadas. El método se basa en el reconocimiento de una serie estructuras y patrones, a partir de los cuales se han desarrollado las reglas de ABCD o algoritmos que permiten un análisis más objetivo de cualquier lesión.¹⁵



Fig.7 Dermatoscopia

La introducción de la dermatoscopia, como un método no invasivo para la evaluación de las estructuras de la epidermis y dermis papilar ha aumentado la capacidad de diagnosticar correctamente lesiones pigmentadas en un 10 a un 20% y es útil, particularmente en la diferenciación del melanoma de las lesiones pigmentadas no melanocíticas . La sensibilidad de la dermatoscopia se ha reportado desde un 60 hasta un 95% dependiendo, entre otras cosas, del grado de experiencia del observador, de la dificultad diagnóstica de la lesión y de los criterios dermatoscópicos utilizados. En el meta-análisis realizado por Bafounta y cols, se encontró una sensibilidad para el diagnóstico

dermatoscópico de melanoma de 75 al 96% y una especificidad de 79 a 98%, y un poder de discriminación mucho mayor que el examen clínico. De los patrones dermatoscópicos, la presencia de una red de pigmento irregular es la que tiene la mayor sensibilidad para el diagnóstico de melanoma (23,8%), la presencia de puntos negros en la periferia tiene una sensibilidad de 11,1% y la presencia de pseudópodos una sensibilidad de tan solo 7,9%. La dermatoscopia digital permite, además, el seguimiento de las lesiones de difícil diagnóstico llevando a la extirpación temprana de melanomas basados en su evolución dinámica a través del tiempo; de acuerdo con un estudio realizado por Kittler y cols, el crecimiento de la lesión sospechosa, aunado a la presencia de estructuras dermatoscópicas asociadas a melanoma permite la identificación temprana de estas neoplasias utilizando la dermatoscopia digital. La fotografía cutánea total, las imágenes secuenciales, los sistemas de análisis de imagen por computadora y la microscopia láser con focal representan nuevas tecnologías para el diagnóstico in vivo del melanoma. Sin embargo, el juicio clínico y la experiencia siempre serán importantes para la decisión de cuáles lesiones requieren mayor investigación y seguimiento.¹⁵

BIOPSIA

Toda lesión sospechosa debe ser biopsiada para confirmar o descartar el diagnóstico de melanoma.^{8 9 12}

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico temprano es esencial para el buen pronóstico del paciente con melanoma, para lo cual es de crucial importancia una adecuada toma de biopsia.^{8 9 12}

Se recomiendan la toma de biopsias excisionales como método de elección. La obtención de estas biopsias se recomienda en las lesiones sugestivas de melanoma o con riesgo intermedio, con un margen de 5

mm; según el resultado de la histopatología, se debe llevar al paciente a un segundo tiempo quirúrgico (4 a 6 semanas después) con el objeto de obtener márgenes quirúrgicos libres.^{8 9 12 27}

En los casos en que se tiene el diagnóstico de melanoma o se tiene una lesión muy sugestiva de ser maligna, se debe practicar una resección con márgenes adecuados y profundos.^{8 9 12}



Fig. 8 Biopsia

Al dejar amplios márgenes se disminuye la probabilidad de recurrencia local y regional aunque no cambia la supervivencia. Estos estudios demostraron que, en las neoplasias menores de 1 mm de profundidad, es suficiente dejar un margen de 1 cm. Las neoplasias con más de 1 mm de profundidad requieren un margen de 2 cm. En los melanomas con más de 4 mm de profundidad, no se ha demostrado que el dejar más de 2 cm sea efectivo. En los casos en que el melanoma esté localizado en la cara o el cuello, o en lugares en los que el resultado cosmético sea de vital importancia, se debe dejar un margen de 5 mm para el carcinoma in situ y de 1 cm, como mínimo, para lesiones más profundas; además de quimioterapia o radioterapia adyuvante.^{8 9 12}

La inmunohistología y las técnicas moleculares son hoy en día decisiones importantes ya que permiten arribar a un pronóstico más certero.²⁸

EXPLORACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS

La exploración de los ganglios linfáticos debe ser sistemática para detectar posibles metástasis macroscópicas. En el caso de que se palpen adenopatías, o en los pacientes de difícil exploración, se recomienda el uso de ecografía y en caso de que ésta resulte compatible con melanoma, se recomienda la punción citológica. El ultrasonido de ganglios linfáticos puede aumentar la sensibilidad (de un 85,4% hasta 99,1%) en el diagnóstico de metástasis ganglionares. Actualmente, la biopsia del ganglio centinela (primer ganglio o grupos de ganglios que reciben el drenaje aferente de la neoplasia primaria) se considera apropiada para los pacientes sin ganglios palpables y para aquellos con neoplasias de grosor igual o superior a 1 mm, ulcerados, con nivel de Clark IV-V, datos de regresión, biopsia por rasurado e incongruencia clínica. Los marcadores inmunohistoquímicos para melanoma S100 (altamente sensible pero poco específica) y HMB-45 (más específico pero se encuentra negativo en los melanomas de células fusiformes) aunado a otros marcadores tales como antígenos de diferenciación melanocítica (MelanA/MAET1, MITF y tirosinasa) y marcadores de proliferación celular (Ki-67) se han utilizado para el diagnóstico de melanoma metastático y aumentan la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico de los ganglios regionales hasta en un 44%. Los pacientes con ganglio centinela positivo deben someterse a linfadenectomía regional completa ya que aproximadamente 16% de ellos presentarán ganglios linfáticos positivos adicionales en dicha zona.

10 22 27

PROTEÍNA S100

La proteína S100 se hace prácticamente en todas las lesiones de tipo melanocíticas, también en el melanoma amelanocítico y metástasis encontradas. Es un ácido, proteína calcio-ligando que se aisló originalmente de un extracto de cerebro bovino. La forma química es una

mezcla de 3 proteínas similares, S100a, S100ab Y S100b de las que existen subunidades alfa-alfa, alfa-beta y beta-beta. La sensibilidad es alta , la especificidad baja, ya que las neoplasias neurales, los condromas, condrosarcomas, algunos carcinomas y en neoplasias mioepiteliales también responden positivamente. ⁵

Concentraciones séricas elevadas de S100 en pacientes que sufren melanoma maligno (especialmente en aquellos que se encuentran en los estadios II, III y IV) pueden indicar la progresión de la enfermedad. Las determinaciones de S100 en serie pueden resultar de gran ayuda para el control y el seguimiento del tratamiento de este tipo de pacientes.

La determinación de la proteína S100 en sangre constituye en consecuencia un marcador tumoral sensible para la detección de metástasis de melanoma maligno. Durante el seguimiento de pacientes con melanoma, el aumento de estas proteínas es el primer indicador de desarrollo de metástasis a distancia en el 50% de los casos.

Adicionalmente, la proteína S100 es un marcador sensible para el seguimiento de la enfermedad bajo diferentes esquemas terapéuticos. La respuesta en pacientes bajo tratamientos sistémicos, muestra una rápida disminución en los valores de proteínas S100. También, los niveles séricos de esta proteína muestran una rápida caída después de una remoción quirúrgica de la neoplasia. Las células metastásicas de melanoma expresan la subunidad alfa y beta de la proteína S100 que liberan a la circulación general. Valores elevados se pueden detectar ya en metástasis locorregional y se observan casi regularmente en la metástasis a distancia. ²

ANTÍGENO NKI/C3

Es una glicoproteína 25-110 NKI/C3, verificable con un anticuerpo monoclonal, en material parafinado. La sensibilidad en neoplasias melanocíticas es alta, la especificidad sin embargo es baja, ya que

responde positivo en las neoplasias neuroendocrinas, en sarcomas y a veces en carcinomas. La expresión del antígeno NKI7C3 en un melanoma no es homogénea.²⁹

ANTÍGENO HMB-45

La glicoproteína HMB-45 se aplica proporcionalmente en la rutina de los cortes parafinados. La sensibilidad no es alta como la proteína S100, sin embargo la especificidad es alta. La expresión de los melanomas no siempre es homogénea. HMB-45 es más selecto para lesiones melanocíticas. La tinción en gradiente es a menudo útil como una ayuda accesoria distinguiendo entre lesiones melanocíticas benignas y malignas. Nevos se tiñen positivo en los melanocitos intraepidérmicos. La tinción se hace paulatinamente negativa en la profundidad de las lesiones névicas. Melanomas sin embargo tienen tendencia a ser uniformemente positivos, aunque en lesiones gruesas no es raro ver grupos de melanocitos positivos y negativos lado a lado. Como el HMB-45 es un marcador de melanosomas es generalmente negativo en los melanomas desmoplásicos. Por la misma razón, HMB-45 es positivo en neví azul.⁵

METÁSTASIS

Las metástasis del melanoma maligno se clasifican convencionalmente en satélites, en tránsito, ganglionares y a distancia. Las satelitos son agregados de células neoplásicas localizados entre 2 y 5 cm del primario, mientras que las metástasis en tránsito se definen como aquellas que se encuentran a 5 o más centímetros del primario, entre éste y los ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos regionales son el primer sitio de metástasis en 60 a 70% de los pacientes con melanoma clínicamente localizado. Las recurrencias locales se consideran la persistencia de células de la neoplasia primaria como resultado de extirpación incompleta que ocurren en el mismo sitio del primario, sobre o adyacente a la cicatriz semanas después de la cirugía. Los niveles séricos de proteína S100 y

lactato deshidrogenasa son marcadores de carga neoplásica en pacientes con enfermedad avanzada.^{10 22}

TNM DE MELANOMA

T	PROFUNDIDAD (mm)	ÚLCERA
T1	<1.0	A) Sin úlcera y Clark II/III B) Con úlcera y Clark IV/V
T2	1.0 a 2.0	A) Sin B) Con
T3	2.1 a 4.0	A) Sin B) Con
T4	>4	A) Sin B) Con
N	NÚMERO DE GANGLIOS	MICROMETÁSTASIS/MACROMETÁSTASIS
N1	1	A) Micro B) Macro
N2	2 a 3	A) Micro B) Macro C) En tránsito
N3	4 o más	C) En tránsito
M	LOCALIZACIÓN	LDH
M1a	-Piel, tejido celular subcutáneo ganglios	-Normal
M1b	-Pulmón	-Normal
M1c	-Otras vísceras	-Normal
M1c	-Cualquier M	-Elevada

16

ESTADIAJE DEL MELANOMA				
Estadio	Características			Pronóstico a los 5 años
Enfermedad localizada	I	O	In situ	100%
		IA	≤ 1mm	95%
		B:	≤ 1mm	89-90%
Enfermedad localizada	II	IIA	Neoplasias entre 1 y 2 mm ulceradas o entre 2 y 4 no ulceradas.	77,4-78,7%
		IIB	Entre 2 y 4 mm ulceradas y mayores de 4 mm.	63-67,4%
Enfermedad regional y ganglionar	III	IIIA	Neoplasias no ulceradas y presencia entre 1 y 3 ganglios con micrometástasis.	67%
		IIIB	Neoplasias ulceradas con micrometástasis o no ulceradas con macro metástasis ganglionar o no ulceradas con satelitosis.	53%
		IIIC	Neoplasias ulceradas con macrometástasis ganglionar y satelitosis o metástasis en tránsito.	26%
Metástasis a distancia	IV		Presencia de metástasis a distancia.	6.7- 18.8%

16

HISTOPATOLOGÍA

En la histopatología de los melanomas es de crucial importancia definir si la lesión se encuentra en la fase de crecimiento radial (sin potencial metastásico) o en la vertical (con potencial metastásico).^{8 9 12}

Fase de crecimiento radial

La fase de crecimiento radial se refiere a los estadios iniciales del melanoma, en los cuales la neoplasia es principalmente intraepidérmica, ya sea in situ o microinvasiva, es decir, con extensión microscópica a la dermis papilar. El más común en este estadio es el melanoma de extensión superficial. Las células malignas en crecimiento radial tienden a formar nidos en la epidermis; ocasionalmente migran hacia la dermis, mas no son capaces de proliferar en este nivel.^{9 12}

En la fase de crecimiento radial se puede ver microinvasión a la dermis, con presencia de células malignas en la dermis papilar; sin embargo, el nido más grande de células en la dermis no es mayor que el nido celular epidérmico más grande. Una característica de esta fase es la presencia de un infiltrado inflamatorio alrededor de la lesión, compuesto por linfocitos, macrófagos y melanófagos.^{9 12 30}

Diversos estudios destacan la importancia de diagnosticar los melanomas en la fase de crecimiento radial. Se ha encontrado una supervivencia del 98% en las neoplasias con crecimiento radial y del 84% en los de crecimiento vertical. La mortalidad se presentó en los casos en los que hubo inicialmente error en el diagnóstico, células con actividad mitótica en la dermis, melanomas con regresión total y compromiso linfático.^{9 12 30}

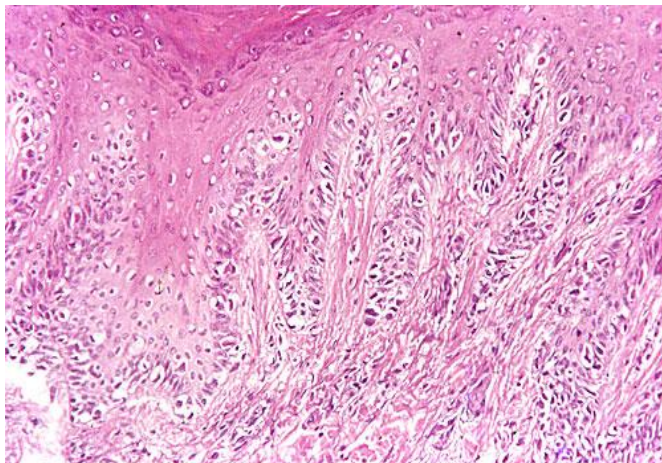


Fig.9 Fase de crecimiento radial

Fase de crecimiento vertical

Es el estadio con claro potencial metastático, puede ocurrir de novo o asociado a lesiones en fase de crecimiento radial.

Se definen como lesiones con mitosis dérmica, como mínimo, o con nidos celulares más grandes que los epidérmicos.^{9 12}

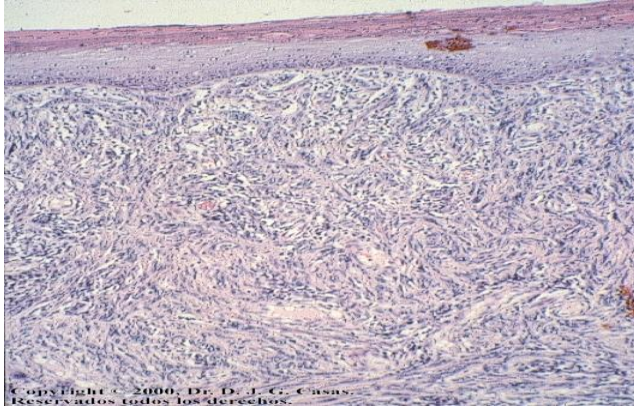


Fig. 10 Fase de crecimiento vertical

Melanoma de extensión superficial

La morfología celular es epitelioide, con núcleos grandes, cafés, nucléolos evidentes y citoplasma amplio, gran cantidad de gránulos de melanina. El componente dérmico se extiende más allá de un tercio del grosor de la dermis. ^{9 12}

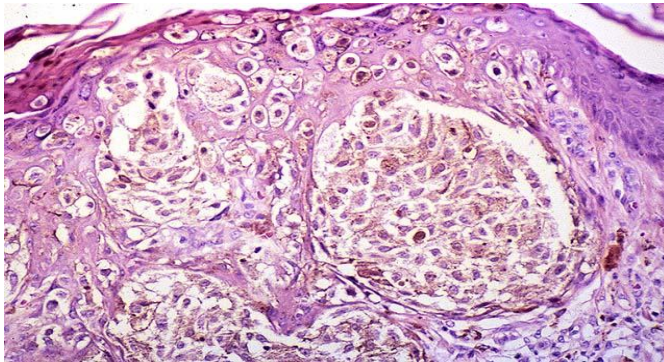


Fig. 11 Histopatología de melanoma de extensión superficial

Melanoma léntigo maligno

Se observa atrofia epidérmica, elastosis solar y presencia de melanocitos malignos en la unión dermoepidérmica, los cuales son pleomórficos con núcleo hiper cromático. Es característico que se extiendan hacia la raíz de los folículos pilosos, motivo por el cual no está indicada la ablación superficial. ^{9 12}

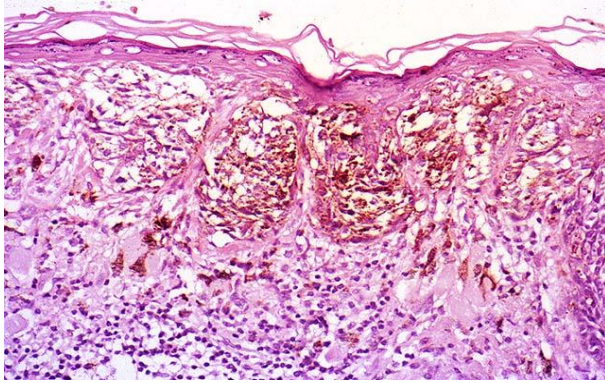


Fig.12 Histopatología de melanoma lentigo maligno

Melanoma nodular

Se observan células neoplásicas en la dermis así como en la epidermis este tiene una fase de crecimiento vertical.^{9 12}

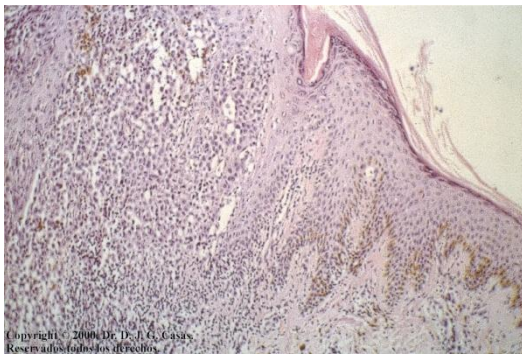


Fig.13 Histopatología de melanoma nodular

Melanoma acral lentiginoso

Se encuentra hiperqueratosis, nidos irregulares de células con núcleos pleomórficos; comúnmente rodeados por infiltrados linfoides con melanófagos.^{9 12}

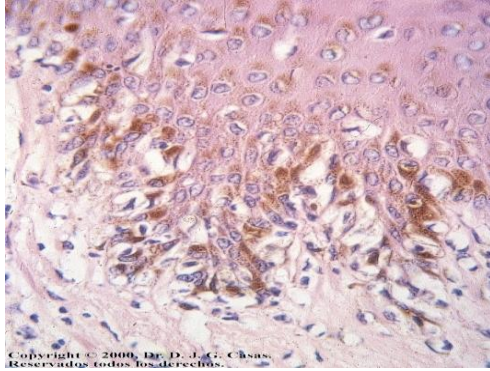


Fig. 14 Histopatología de melanoma acral lentiginoso

Melanoma bucal

Tiene un patrón de crecimiento bifásico consistente en una fase radial cuyo crecimiento tiene una diseminación “lateral y superficial” de grandes melanocitos epitelioides y células fusiformes, confinadas al epitelio y la fase vertical con crecimiento “infiltrativo” al tejido conectivo subyacente. Dichas células suelen ser muy anaplásicas. Es posible que se presente metástasis una vez que el melanoma maligno entra en su fase de crecimiento vertical. Una característica frecuente de encontrar es la presencia de melanina.¹²

Shan y cols. (1977) encontraron la presencia de numerosos vasos sanguíneos intralesionales e invasión linfática en todas las lesiones primarias lo cual explica la predisposición a metástasis y puede explicar su naturaleza agresiva y el éxito limitado por los tratamientos efectuados.

7 12

Los tipos del melanoma bucal no han sido todavía bien determinados, aunque según los diferentes autores, los casos reportados corresponden a los tipos MES y MAL. En boca, se han identificado lesiones comparables con los melanomas nodulares y maligno superficial, pero no del melanoma lentigo maligno causado por el sol. También se conoce el melanoma acral lentiginoso (MAL) bucal, que es un pequeño grupo de neoplasias que comparten características clínicas y microscópicas con los melanomas que ocurren alrededor de los lechos ungueales.^{7 12}

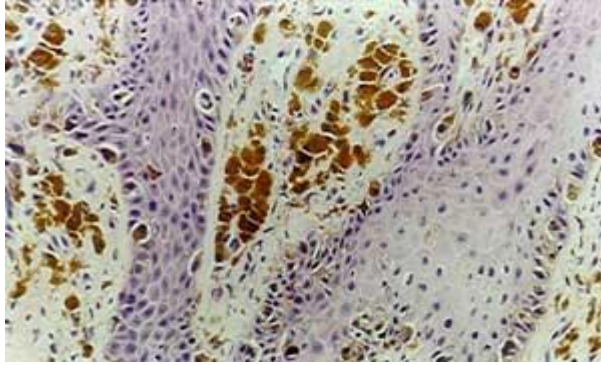


Fig. 15 Histopatología de melanoma bucal

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Varias lesiones melanocíticas y no melanocíticas pueden simular un melanoma tanto clínica como histológicamente. Las lesiones que pueden simular melanomas pueden ser: melanocíticas (nevus azul, léntigo simple, nevus de vulva), epidérmicas (queratosis seborreica, carcinoma basocelular pigmentado) y vasculares (granuloma piogénico, hemangiomas) y angioqueratoma, hematoma, lago venoso, dermatofibroma y queratosis actínica pigmentada.^{7 12 16}

En el caso del melanoma bucal algunas lesiones bucales pueden ser confundidas clínicamente con melanoma maligno y estas incluyen nevos, mácula melanótica bucal, tatuajes de amalgama, de grafito y de nitrato de plata, pigmentaciones fisiológicas y postinflamatorias, melanoacantoma y sarcoma de Kaposi.^{7 12}

Queratosis seborreica

Las queratosis seborreicas son crecimientos comunes de la piel, inofensivos, que aparecen por primera vez en la edad adulta. Conforme pasa el tiempo, aparecen más crecimientos de estos. Algunas personas tienen un gran número de ellas. Las queratosis seborreicas aparecen tanto en zonas cubiertas como no cubiertas de la piel; no son causadas por la luz solar. La tendencia a desarrollar queratosis seborreica es

heredada.

Las queratosis seborreicas son inofensivas y nunca resultan malignas. Se inicia como manchas ligeramente levantadas de color café. Poco a poco hacen relieve y adquieren una superficie rugosa y verrucosa. Se van oscureciendo en forma lenta y pueden tornarse negras. Estos cambios de color no deben de causar ninguna preocupación. Las queratosis seborreicas son superficiales y se observan como pegadas a la piel.²¹

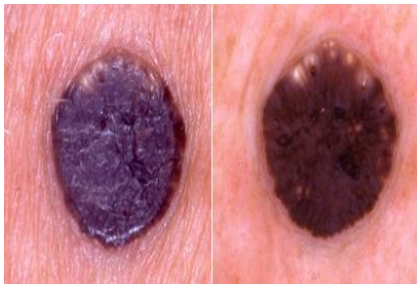


Fig. 16 Queratosis seborreica

Nevó azul

El nevus azul es una lesión benigna papular o nodular con coloración que varía desde el azul-oscuro al azul negruzco. Las localizaciones más comunes son el dorso de las manos y pies, brazos, piernas, cara y cuero cabelludo.²¹

Lesión solitaria y asintomática de menos de 10mm de diámetro de color azul grisáceo, localizada más frecuentemente en manos y pies. Se presenta como una pápula en forma de domo de consistencia suave.²¹



Fig. 17 Nevó azul

Léntigo simple

Es una lesión melanocítica frecuente, caracterizada por una mácula marrón, parduzca, de pequeño tamaño que puede afectar a piel y mucosas, suelen aparecer en la infancia y aumentan en el embarazo. Pueden semejar a la efélide pero a diferencia de esta no aumenta su pigmentación con la exposición solar. ²¹



Fig.18 Léntigo simple

Lago venoso

El lago venoso es una neoformación azul oscuro compuesta por vasos dilatados de paredes gruesas que predominan en personas ancianas y que topográficamente se presenta en orejas, cara y labios. ²¹



Fig.19 Lago venoso

Tatuaje por amalgama

Se observa como una zona pigmentada de color café , marrón o negro. Única, localizada generalmente en reborde alveolar, asintomática y asociada a una obturación con amalgama. ¹⁹



Fig. 20 Tatuaje por amalgama

Melanoacantoma

El melanoacantoma es una lesión proliferativa no neoplásica que afecta piel y mucosas, se caracteriza por la proliferación de queratinocitos y melanocitos dendríticos y puede confundirse con otras lesiones incluyendo neoplasias malignas. ²¹



Fig.21 Melanoacantoma

Carcinoma basocelular pigmentado

El carcinoma basocelular es una neoplasia cutánea maligna más frecuente y supone el 60% de las neoplasias de piel. Su incidencia aumenta con la edad, el 80% de los pacientes son mayores de 50 años. Presenta una incidencia algo mayor en el varón con una distribución hombre-mujer de 2:1. Se caracteriza por ser muy heterogéneo desde el punto de vista clínico, lo cual en ocasiones puede hacer difícil su diagnóstico. Su localización más frecuente es en la cara. Posee un crecimiento lento e indoloro, al evolucionar puede llegar a producir invasión y destrucción de estructuras vecinas. La presentación más frecuente es en forma de pápula perlada con teleangiectasias en su superficie, que tiende a localizarse en el canto interno del ojo, nariz, o frente. Corresponde al 95% de los carcinomas basocelulares. Al evolucionar puede ulcerarse en el centro de la lesión, aunque los bordes conservan las pápulas perladas características. En algunos casos esta ulceración se produce de manera precoz y masiva, denominándose entonces *ulcus rodens*, una forma poco frecuente pero más agresiva. ²¹



Fig. 22 Carcinoma basocelular pigmentado

Últimamente se han desarrollado diversos sistemas tecnológicos que sirven para ayudar a mejorar la eficacia en el diagnóstico clínico entre estos sistemas destaca la microscopia de epiluminiscencia y el análisis digital computarizado. Con la utilización adecuada de ambos sistemas puede mejorarse el diagnóstico clínico de las lesiones melanocíticas. Sin embargo, a pesar de la utilidad de estas técnicas el diagnóstico siempre

deberá ser confirmado mediante la realización de una biopsia y el consiguiente estudio histológico.^{7 8 16}

PRONÓSTICO

A pesar de que los más importantes son el grosor de la lesión (Breslow) y la fase en la que se encuentre la neoplasia, se han encontrado otros factores que ayudan a identificar los pacientes con alto riesgo de recaída, metástasis y muerte por melanoma.^{8 9 22}

Mitosis

Es un cálculo sencillo que no requiere equipos sofisticados y debe ser hecho por todo patólogo que se enfrente a un melanoma. Se refiere a las células en proceso de mitosis localizadas en la dermis; si se encuentran en la epidermis, no tienen importancia pronóstica pero sí en el diagnóstico.⁷

Úlcera

Se ha visto que aquellos melanomas con úlceras mayores de 3 mm presentan con mayor frecuencia metástasis linfáticas. Para diferenciar las úlceras propias de la neoplasia de aquéllas secundarias a la toma de la biopsia, se debe encontrar una respuesta inmune local, como la presencia de fibrina, de tejido de granulación o de fibrosis, asociada a una hiperplasia reactiva del epitelio adyacente a la úlcera. Se ha visto disminución en la supervivencia de 91,6 a 66,2% en pacientes sin ulceración del melanoma y con ulceración de la neoplasia.^{7 16}

Regresión

Puede encontrarse en las lesiones en fase radial o vertical. Los pacientes pueden referir desde la disminución del tamaño hasta la desaparición total de la neoplasia; sin embargo, esto está asociado a un peor pronóstico y a mayor presencia de metástasis. En la histopatología se evidencia reemplazo del melanoma por fibrosis, con infiltrado linfocítico y melanófagos. Usualmente, hay áreas de melanoma adyacente. Se cree que uno de los motivos por el cual este hallazgo empeora el pronóstico es que lleva a una interpretación y una definición erróneas del verdadero grosor de la neoplasia. ¹⁶

Satélites microscópicos

Son nidos neoplásicos mayores de 0,05 mm de diámetro, que no están en contigüidad con la neoplasia primaria pero que se encuentran a menos de 5 cm del mismo. ¹⁶

Algunos consideran que se trata de metástasis locales y regionales. Se asocian a mayor riesgo de presencia de metástasis a distancia así como a recaídas locales, a pesar de una adecuada resección quirúrgica. ¹⁶

Otros

Se han encontrado otras características histopatológicas que suponen un peor pronóstico, aunque aún no se ha determinado qué tan fiables son, como infiltración linfocitaria, invasión vascular, positividad del ganglio centinela, edad (mayor o menor de 65 años), sexo (mejor pronóstico en mujeres), etc. En el estudio inmunohistoquímico se deben determinar marcadores de proliferación celular como el Ki-67. ¹⁶

El pronóstico del melanoma bucal depende de varios factores entre los cuales están: tiempo de evolución, tamaño, metástasis ganglionares o a

otros órganos, presencia de ganglio centinela y recidiva. El pronóstico de los melanomas de la boca es casi siempre pobre por las siguientes razones: la lesión por lo general es asintomática, la mucosa bucal sufre traumas repetidos, existe una gran vascularización en toda la boca y el tratamiento es difícil por lo complicado del tratamiento quirúrgico. ^{15 31 32}

Chaundhry y col. Reportaron que el promedio de vida desde el diagnóstico fue de cerca de 18 meses. Sampat y Sirsates reportaron que el 79% de los pacientes mueren dentro de 5 años. ^{33 34}

Vairaktaris y col. Mostraron que el porcentaje de supervivencia de 5 años del melanoma intraoral no excede de 5-9%. ³⁴

Algunos factores que son significantes en el peor pronóstico del melanoma intraoral son, neoplasia mayor a 5mm, presencia de invasión vascular, ausencia de melanosis y desarrollo de nódulos y metástasis a distancia. ³⁴

CLASIFICACIÓN Y SUPERVIVENCIA

Clark

Fue descrita por Wallace Clark en 1967; se refiere al nivel anatómico microscópico de invasión de la lesión. Se define de la siguiente manera: ⁸

9 12

NIVELES DE CLARK

NIVEL	ÁREA	CARACTERÍSTICAS
I	-Limitado a la epidermis (in situ)	-Estas lesiones tienen potencial de crecimiento pero no la capacidad de atravesar la membrana basal.
II	-Se extiende hasta la dermis papilar pero no la ocupa en su totalidad (micro invasión)	-Las células tienen capacidad de atravesar la membrana basal e invadir la dermis pero no pueden proliferar ahí.
III	-Ocupación total de la dermis papilar	-Fase vertical.
IV	-Infiltración a la dermis reticular	-Esta dermis tiene un ambiente poco hospitalario, por lo cual se considera que aquellos tumores en los cuales las células llegan a este nivel tienen capacidad de infiltración tisular a Distancia.
V	-Infiltración del tejido celular subcutáneo	

12 16

Breslow

Descrito por primera vez por Roland Breslow en 1970, se ha convertido en el factor aislado más importante en cuanto a la supervivencia y el manejo del melanoma; se refiere a la profundidad de invasión de la neoplasia. Para que sea útil, se debe medir adecuadamente, es decir, desde la parte más superficial de la capa granular de la epidermis hasta el lugar en donde esté la célula más profunda. Los melanomas se dividen de la siguiente manera, según Breslow: ^{8 9 12}

ÍNDICE DE BRESLOW

TAMAÑO	SUPERVIVENCIA	CARACTERÍSTICAS
-Menores de 0.76 mm	98%	-Aproximadamente 75 % de los tumores de este grupo se encuentran en la fase de crecimiento radial , presentan 10% de riesgo de metástasis, grupo de bajo riesgo de metástasis , bajo riesgo de recurrencia.
-0.76 a 1.5 mm	83 a 91%	-Riesgo intermedio.
-1.5 a 3.99	59 a 73%	-Riesgo intermedio alto.
-Mayor a 4mm	58%	-Riesgo alto de recurrencia.

9 12

En las últimas guías de la Junta Americana del comité contra el Cáncer se tomaron 1, 2 y 4 mm como puntos de corte para la clasificación de TNM. ¹⁶

-<1 mm: las neoplasias de este tamaño tienen supervivencia de 95 a 97% y menos del 5% de metástasis. El riesgo de éstas aumenta si hay úlcera, regresión extensa o invasión hasta el nivel IV ó V de Clark. Algunos autores recomiendan el uso de ganglio centinela en estos casos, aunque no está completamente demostrada su utilidad. Es muy importante clasificarlos en la fase radial (la mayoría) o vertical, ya que aquéllos que se encuentren en la fase radial tienen prácticamente 0% de posibilidades de metástasis y el 100% de supervivencia, comparado con el 71% de supervivencia de aquéllos en la fase vertical. ¹⁶

- 1,1 a 2 mm: riesgo intermedio de metástasis y de recaída local y regional.

- 2,1 a 4 mm: riesgo intermedio alto de metástasis y recaída local y regional.

- >4 mm: riesgo alto de metástasis y recaída. La supervivencia es de 49% para aquéllos entre 4 y 8 mm, comparado con 33% en los mayores de 8 mm, con promedio de 5 y 2,6 años, respectivamente. Estas cifras

aumentan ligeramente si no se asocian a úlcera o compromiso ganglionar; si los dos están presentes, el promedio de vida baja a 1 a 6 años.¹⁶

Compromiso Ganglionar

La diseminación celular de la neoplasia primaria a los ganglios linfáticos disminuye de manera dramática la supervivencia de los pacientes con melanoma; de ahí, la importancia de la disección ganglionar ya sea de ganglio centinela, electiva o terapéutica. A nivel microscópico, las células del melanoma son difíciles de diferenciar de las células benignas o de los histiocitos con pigmento, que pueden ser hallazgos normales. Las células malignas drenan inicialmente a los senos subcapsulares, mientras que las benignas se encuentran más a menudo en la cápsula fibrosa y las trabéculas. Para confirmar el diagnóstico se usan las coloraciones de inmunohistoquímica. También se ha encontrado una mayor supervivencia en los pacientes con enfermedad ganglionar detectada por histopatología que en aquéllos a quienes se les detecta clínicamente. Además, es importante determinar el número de ganglios positivos, lo cual se utiliza también en la clasificación TNM, dividiéndolo en 1, 2-3, ó 4 o más ganglios comprometidos. Es importante aclarar que al tener un ganglio comprometido, la enfermedad se clasifica automáticamente en E III.¹⁶

Metástasis

La presencia de enfermedad metastásica a distancia clasifica la enfermedad en E IV; sin embargo, es diferente si las metástasis son cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia (con mejor pronóstico, menos de 40% a los 2 años) que si son viscerales, las cuales se pueden presentar en los pulmones (30% a 1,5 años) y otros órganos (20% a 2 años).¹⁶

Clasificación TNM y Estadificación

Esta clasificación es la más usada a nivel mundial; fue descrita por la Junta Americana del Comité contra el cáncer en 2002. Provee una nomenclatura, terminología y definición para ser usadas en todo el mundo. Clasifica a los pacientes en diversos grupos según la supervivencia y el riesgo o la presencia de metástasis, sirve para comparar los resultados de diversos tratamientos y es una ayuda invaluable para decidir el manejo.¹⁶

TRATAMIENTO

La extirpación quirúrgica completa con margen es el tratamiento de elección para el melanoma localizado. Durante la última década ha existido una tendencia a disminuir el margen para la escisión del melanoma primario, basándose en estudios controlados que no muestran diferencias en el pronóstico de los pacientes con melanomas extirpados con márgenes de 4 o más centímetros con respecto a los que fueron extirpados con margen de 2 cm.^{8 9 12 19 22}

En lesiones bucales dada su naturaleza, debe ser aplicado un tratamiento agresivo en las etapas tempranas del manejo de esta enfermedad. La cirugía radical es la primera modalidad de tratamiento, con amplios márgenes de seguridad quirúrgica y el vaciamiento ganglionar cuando los ganglios linfáticos regionales se encuentren afectados o por razones profilácticas; ésta puede ser combinada con radioterapia y quimioterapia aun cuando su uso es controversial y también con inmunoterapia, cuyos beneficios están en espera de ser comprobados.^{12 14 17 26}

Factores que condicionan la decisión terapéutica

- Factores individuales:

- Patología sistémica.
- Edad.
- Condicionantes sociales.
- Factores inherentes a la enfermedad:
- Localización.
- Variante anatómico-clínica.
- Estadío de la neoplasia.
- Profundidad de la neoplasia.
- Sintomatología asociada.

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	CARACTERÍSTICAS
1. BIOPSIA INCISIONAL BIOPSIA EXCISIONAL	- Está indicada en caso de sospecha baja de melanoma, cuando el defecto creado requiera una reconstrucción compleja o cuando sea inextirpable. - Siempre que sea posible, se extirpara la lesión completa con un margen de 5mm.
2. EXTIRPACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO	- Está indicada en caso de sospecha baja. - Margen profundo : hasta el tejido celular subcutáneo. - Tiempo máximo de espera aconsejable desde el diagnóstico hasta la extirpación tumoral: 30 días.
3. AMPLIACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS	- INDICACIONES: Se realizará en melanomas sin evidencia clínico-radiológica de metástasis. - "in situ": 5 mm - <2mm: 1 cm - 2 mm: 2 cm - Margen profundo: hasta la fascia muscular. - Tiempo máximo de espera aconsejable entre la extirpación del tumor primario y la ampliación de márgenes: 30 días.

12 16

TRATAMIENTO	CARACTERÍSTICAS
4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA	<ul style="list-style-type: none"> -INDICACIONES: Se realizará en melanomas sin evidencia clínico-radiológica de metástasis. -(T2, T3 y T4, N0) con -Breslow \geq 1 mm -Breslow \geq 1 mm. IV siempre que la tumoración sea extirpable y no existan adenopatías palpables, no exista evidencia de enfermedad metastásica. -Debe ser realizada en el mismo acto quirúrgico que la ampliación de márgenes, o en su defecto antes de la misma con el fin de mantener lo más intacto posible el patrón de drenaje linfático de la región donde asentaba. -Tiempo máximo de espera desde la extirpación del tumor primario y la biopsia selectiva del ganglio centinela: 30 días.
5. LINFADENECTOMIA	<ul style="list-style-type: none"> -Indicaciones: -Ganglios palpables. -Adenopatías identificadas en pruebas radiológicas. -Ganglio centinela positivo. -Tiempo máximo de espera aconsejable desde la identificación de afectación ganglionar hasta linfadenectomía: 30 días. -Si existen metástasis en los ganglios peri o intraparotídeos debe realizarse además, una paratidectomía.

TRATAMIENTO	CARACTERÍSTICAS
6. TRATAMIENTO ADYUVANTE	<ul style="list-style-type: none"> - Interferón a 2b: Se ofertará la opción de este tratamiento con la información del riesgo-beneficio esperable en los siguientes casos: - Metástasis ganglionar, tras linfadenectomía. - Metástasis en tránsito o satélites, tras extirpación. - Biopsia selectiva de ganglio centinela negativa y Breslow >4 mm. - Melanoma con ulceración y Breslow 2.01 – 4 mm. - El tratamiento debe iniciarse hasta 8 semanas después de la extirpación del tumor primario o hasta 6 semanas después de la linfadenectomía.
7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA	<ul style="list-style-type: none"> - Extirpación quirúrgica de metástasis viscerales o cutáneas siempre que sea posible, valorando cada caso de forma particular. - Protocolo de quimioterapia según Oncología Médica y / o radioterapia en caso de metástasis a distancia, metástasis en tránsito o satélites inextirpables, o tumor primario inextirpable.
8. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> - Indicaciones: - Tratamiento de metástasis en tránsito y ganglionar, cuando no sea posible la extirpación quirúrgica. - Tratamiento paliativo de metástasis sintomática.

Tratamiento recomendable por estadios

ESTADÍO	CARACTERÍSTICAS
-Melanoma in situ: (pTis N0 M0)	-Tumor primario: Excisión quirúrgica con márgenes conservadores (0.5-1 cm).
-Estadio I: (pT1-2 N0 M0)	-Tumor primario: Excisión quirúrgica con márgenes amplios aceptable 1 cm. -Linfáticos regionales: Observación versus biopsia de ganglio centinela versus vaciamiento cervical electivo.
-Estadio II: (pT3 N0 M0)	-Tumor primario: Excisión quirúrgica con márgenes amplios (recomendable 2 cm). Si márgenes quirúrgicos <1 cm, asociar radioterapia complementaria. -Linfáticos regionales: Observación versus Biopsia de ganglio centinela versus vaciamiento ganglionar cervical electivo.
-Estadio III: (pT4 N0 M0, cualquier PtN1-2 M0)	-Tumor primario: Excisión quirúrgica con márgenes amplios (recomendable 2 cm). Si márgenes quirúrgicos < 1cm, asociar radioterapia complementaria. -Linfáticos regionales: Vaciamiento ganglionar cervical electivo ± Paratidectomia. -La radioterapia complementaria parece incrementar el control locoregional de la enfermedad. -Contemplar tratamiento sistémico de forma individualizada Quimioterapia vs Inmunoterapia vs Bioquimioterapia.
-Estadio IV: (Cualquier pT cualquier N M1)	-Tumor primario: Excisión quirúrgica con márgenes amplios (recomendable 2 cm) Si márgenes quirúrgicos <1 cm, asociar radioterapia complementaria. -Linfáticos regionales: Vaciamiento ganglionar cervical electivo ± Paratidectomia. -Metástasis: Cirugía vs Radioterapia vs Quimioterapia. -Considerar tratamiento sistémico de forma individualizada Quimioterapia vs Inmunoterapia vs Bioquimioterapia. -Considerar tratamiento paliativo.
-Recidiva	-Recidiva locoregional: Valorar Cirugía vs Radioterapia ± Tratamiento sistémico. -Recidiva a distancia: Valorar Tratamiento sistémico ± Cirugía (según respuesta terapéutica). -Objetivo terapéutico: Máximo control local regional posible de la enfermedad, y mejor calidad de vida posible de pacientes.

RADIOTERAPIA

La radioterapia no es una alternativa a la cirugía para tratar el melanoma, ya que se suele considerar que los melanocitos no son tan radiosensibles como otras neoplasias. Algunos investigadores opinan que son necesarias grandes fracciones de dosis para tratar el melanoma; aunque existen datos que no demuestran ventajas sobre fracciones de dosis más bajas.³⁵

La radioterapia es parte importante del tratamiento paliativo del melanoma metastásico y se propone como tratamiento adyuvante posquirúrgico del melanoma cutáneo de la zona de cabeza y cuello .³⁵

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia adyuvante a la cirugía para tratar el melanoma ha resultado decepcionante, dado que no se ha encontrado ninguna pauta terapéutica, ya sea un fármaco aislado o una combinación de ellos, que resulte eficaz. Los únicos fármacos que de forma aislada han producido respuesta en alrededor del 20 % de los casos son la dacarbacina y la carmustina. El tratamiento con taxanos ha producido respuestas variables, en algunas publicaciones hasta en el 20 % de los casos.^{35 36}

La quimioterapia combinada se ha probado con resultados limitados, y de hecho los ensayos con quimioterapia combinada han obtenido resultados decepcionantes. Los intentos con dosis superiores de varios fármacos quimioterapéuticos se han realizado mediante infusión hipertérmica intraarterial en la extremidad afectada para no aumentar la toxicidad. Aunque se han observado respuestas locales en la neoplasia no se aprecia una clara mejora de supervivencia.^{34 35}

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia mejora y estimula el sistema inmunológico del paciente para que reconozca y destruya las células neoplásicas con más eficacia. Hay varios tipos de inmunoterapia que se utilizan en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado.³⁵

Terapia con Citocinas

Las citocinas son proteínas que activan el sistema inmunológico en forma general. Dos citocinas, el alfa-interferón y la interleucina-2, pueden ayudar a estimular la inmunidad en los pacientes de melanoma.³⁵

Ambos medicamentos pueden ayudar a reducir el tamaño de los melanomas metastásicos (en etapa III o IV) entre el 10% y el 20% de los casos. Los efectos secundarios de las citocinas pueden incluir fiebre, escalofríos, dolores y cansancio intenso. La interleucina-2, especialmente en altas dosis, puede hacer que se acumule líquido en el cuerpo de forma tal que la persona padezca edema y se sienta bastante enferma. Algunos pacientes pudieran requerir hospitalización a causa de este problema. Los pacientes que tienen melanomas más profundos a menudo tienen células cancerosas que se desprenden del melanoma primario y viajan a otras partes del cuerpo. El tratamiento adyuvante consiste en tratamientos que se administran además del tratamiento principal para evitar la propagación o crecimiento de cualquier célula neoplásica residual. Los interferones son sustancias inmunológicas que el cuerpo produce como respuesta a las infecciones. Es un tipo de sustancia inmunológica que puede utilizarse para el melanoma junto a otros tratamientos. Se tiene que administrar altas dosis de interferón para que la terapia sea eficaz. Sin embargo, muchos pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios que ocasionan altas dosis, los efectos secundarios incluyen fiebre, escalofríos, dolor y cansancio intenso.³⁵

Este El interferón alfa-2b se puede utilizar como tratamiento adyuvante. Este tratamiento se administra en inyecciones durante un año. Además de los efectos secundarios mencionados anteriormente, el interferón alfa-2b puede afectar el corazón y el hígado y los pacientes deben recibir seguimiento por parte de un oncólogo con experiencia en este tratamiento. El interferón alfa-2b que se le administra a los pacientes de melanoma en etapa III después de la cirugía puede retrasar significativamente la recurrencia del melanoma. Al tomar la decisión de usar la terapia adyuvante, los pacientes y sus médicos deben considerar los posibles beneficios y efectos secundarios de este tratamiento. ³⁵

Terapia de vacunas

Las vacunas contra el melanoma son tratamientos experimentales cuyos beneficios no se han comprobado aún. Se han hecho pruebas de estas vacunas con pacientes de melanoma en etapa III y etapa IV.

Las vacunas antimelanoma son, de cierta manera, similares a las vacunas que se utilizan para prevenir las enfermedades causadas por virus tales como la poliomielitis, el sarampión y las paperas. Las vacunas antivirales por lo general contienen virus debilitados o partes de un virus que no pueden causar la enfermedad. La vacuna estimula el sistema inmunológico del cuerpo para destruir el tipo de virus más dañino. De la misma forma, las células de melanoma debilitadas, o parte de las células del melanoma (llamadas antígenos), se pueden inyectar en un paciente en un intento por estimular el sistema inmunológico del cuerpo para que destruya selectivamente las células del melanoma. Generalmente, las células del melanoma o los antígenos están mezclados con las sustancias que ayudan a estimular el sistema inmunológico del organismo. Sin embargo, crear una vacuna contra una neoplasia como el melanoma es más difícil que crear una vacuna para combatir un virus. Hay estudios clínicos que se están realizando en la actualidad para probar el valor del tratamiento con vacunas en pacientes de melanoma en etapas III o IV, a

veces combinadas también con la terapia de citocinas. Inyecciones directamente en la neoplasia: en algunas ocasiones los melanomas se reducen y desaparecen si se les inyectan ciertas sustancias.³⁵

PREVENCIÓN

Los fotoprotectores han demostrado cierta utilidad para la prevención del melanoma léntigo maligno, pero no para el resto de los melanomas. La autoexploración de la piel permite que el paciente reconozca cambios tempranos en sus nevos y acuda al dermatólogo para su evaluación. Para hacer un diagnóstico precoz, el médico debe tener un alto grado de sospecha y un conocimiento consistente de las características clínicas de los melanomas tempranos, su diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas, las características de las lesiones precursoras y los factores que aumenten el riesgo de melanoma. Se debe realizar una exploración física exhaustiva siempre combinada con dermatoscopia.¹⁵

CASO CLÍNICO

Femenino 65 años

Estado Civil-Casada

Ocupación-Hogar

Motivo de la consulta

“Me mando mi doctora por que dice que tengo espantosamente horrible la boca”.

Interrogatorio por Aparatos y Sistemas

Estreñimiento con 16 años de evolución, hemorroides, hipertensión, epistaxis y vértigo.

Coma diabético en el 2005 en dos ocasiones, Diabetes controlada.

Refiere haber estado internada por amenazas de infarto “según diagnóstico médico”.

Antecedentes Heredofamiliares

- Padre muerto en accidente automovilístico.
- Madre sana (no la conoció).

Antecedentes Personales Patológicos

- Alergias negadas.
- Pérdida de peso por control de diabetes.

Antecedentes Ginecoobstetricos

- Inicio de actividad sexual 14 años.
- 5 embarazos, 1 aborto, 4 hijos.

Antecedentes Personales no Patológicos

- Cuenta con todos los servicios.
- Alimentación dieta balanceada.
- Inmunizaciones refiere contar con el esquema de vacunación.

Exámenes, Terapéutica y Diagnósticos Previos

- Glibenclamida 5 mg cada 8 hrs.
- Diclofenaco ocasional.
- Metropolol 100mg cada 12 hrs.
- Dieta balanceada por diabetes.

Exploración Intraoral

A la exploración intraoral se observan manchas de color café oscuro en paladar duro, encía y proceso alveolar del maxilar, así como en mucosa vestibular superior izquierda y en reborde alveolar en área de premolares y molares y en zona retromolar izquierda.



Fig.23 y 24 Imágenes clínicas de melanoma bucal

Se observa aumento de volumen en zona molar de color café oscuro con una úlcera de 1 cm de diámetro aproximadamente. Asintomático con una evolución de 3 a 5 meses, de consistencia firme, hace 5 años se dio cuenta de las manchas color café oscuro.



Fig.25 Imagen clínica melanoma bucal

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Ortopantomografía

En la cual no se observa ninguna alteración.

Biopsia incisional

Se realizó procedimiento quirúrgico para la toma de biopsia incisional sin contratiempos bajo anestesia regional.



Fig. 26 Toma de biopsia de melanoma bucal

Estudio histopatológico

En el que se reporta que el espécimen examinado está constituido por una proliferación de melanocitos pleomórficos atípicos (fig. 27), con nucléolo grande y evidente, algunas de estas células están cubiertas totalmente por melanina, formando un nódulo submucoso (fig. 28 y 29). Cubierto parcialmente por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, con edema intercelular y exocitosis.

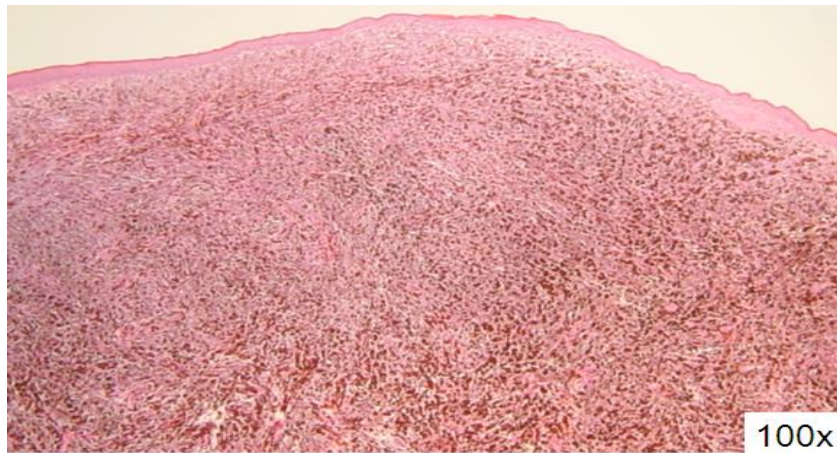


Fig. 27. Especimen cubierto por epitelio escamoso estratificado. 100x H&E.

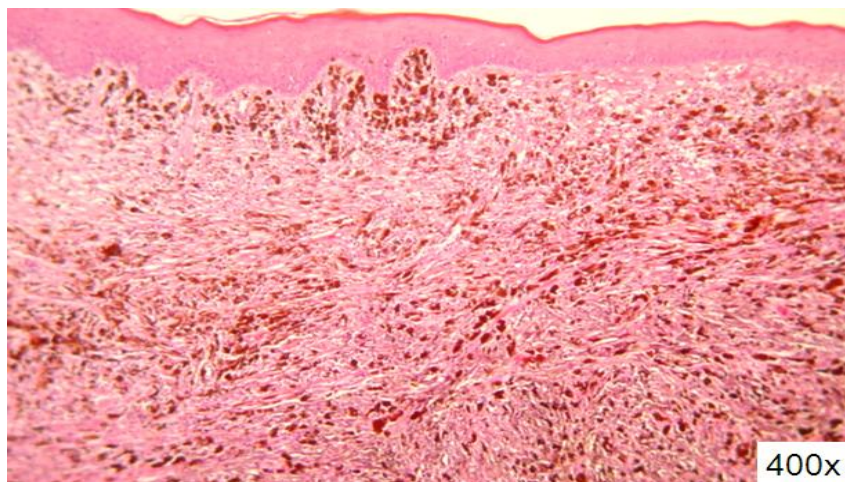


Fig. 28. Submucosa, 400x. H&E.

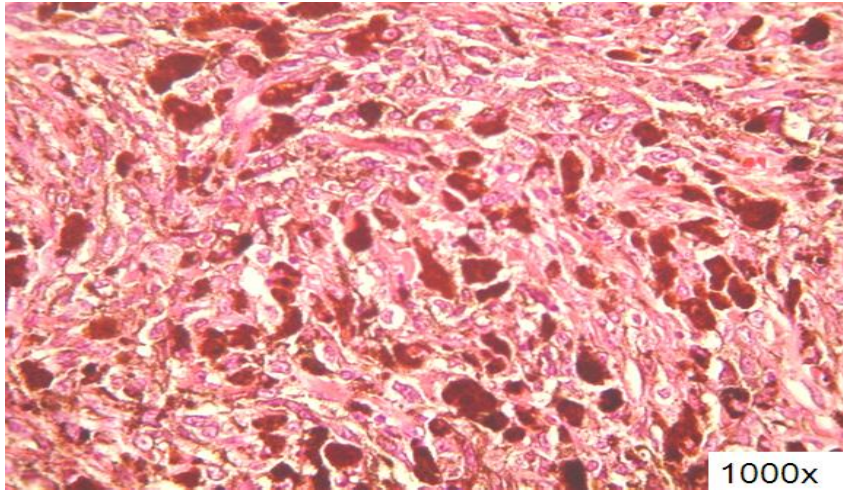


Fig. 29. Fotomicrografía 1000x. H&E.

Diagnóstico Final

Melanoma

La paciente fué referida a un hospital de tercer nivel especialista en oncología en el cual recibió como tratamiento radioterapia.

CONCLUSIONES

Las lesiones pigmentadas se deben abordar tomando en cuenta una historia clínica detallada con los factores de riesgo para melanoma.

Sospechar siempre de melanoma en las lesiones pigmentadas que no tengan criterios claros de benignidad.

Hasta ahora, desafortunadamente, como hace 20 años, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son las únicas estrategias para aumentar la sobrevida de los pacientes con melanoma.

Es labor del dermatólogo y de los servicios de salud gubernamentales el implementar estrategias de prevención y detección temprana para disminuir las tendencias crecientes en la incidencia de esta neoplasia.

Los Melanomas malignos, principalmente los localizados en la cavidad bucal, continúan siendo un reto difícil, debido a que los resultados generales y la supervivencia a largo plazo continúan siendo pobres.

El Melanoma de la cavidad bucal es una enfermedad con un comportamiento impredecible. Es probable que el único método para reducir la mortalidad por esta causa sea la detección temprana del melanoma intraoral y efectuar tratamiento oportuno. Aunque el control local y regional es posible, muchos pacientes sucumben por metástasis a distancia. Las terapias alternativas dirigidas a la enfermedad sistémica continúan siendo un importante objetivo para futuras investigaciones.

Todos los pacientes con alto riesgo para desarrollar metástasis a distancia deben considerarse elegibles para recibir terapia sistémica adyuvante. De hecho, es posible inferir que un mayor incremento en los resultados después del tratamiento del melanoma primario de la cavidad

bucal no podrá ser conseguido hasta que una terapia sistémica más efectiva esté disponible.

Es de suma importancia la autoexploración para detectar posibles alteraciones en piel o en boca.

Es de vital importancia acudir inmediatamente al médico una vez detectada cualquier lesión.

Existe una alarmante falta de conocimiento por parte del sector salud acerca de estas neoplasias.

Es labor del odontólogo realizar inspecciones minuciosas en todos los tejidos del paciente y detectar posibles alteraciones y referir a los pacientes oportunamente.

PUNTOS CLAVE

1. La piel clara, los nevos displásicos, los nevos melanocíticos congénitos gigantes, la presencia de 50 o más nevos adquiridos y la historia familiar de melanoma son factores de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno.
2. El melanoma de extensión superficial es el más frecuente en población caucásica y el acral lentiginoso es más frecuente en población latina y negra.
3. Los melanomas nodulares y los acrales en mucosas son las variedades clínicas más agresivas.
4. El diagnóstico sólo se confirma por histopatología.
5. La biopsia excisional con un margen de 2 mm es la más recomendada para la extirpación de las lesiones pigmentadas.
6. La biopsia debe orientarse en el sentido del drenaje linfático.
7. Debe preferirse el cierre directo y evitar colgajos.
8. La biopsia incisional se debe tomar de la zona más pigmentada o de la zona más elevada.
9. La presencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma.
10. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son las únicas estrategias para aumentar la supervivencia de los pacientes con melanoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. S.Subhash J. Melanina: polímero esencial para la supervivencia. Act. Terap. Dermatol. 1997 , 20 : 119-29.
2. Fitzpatrick, TB. Rodhes, AR; AJ. Et al. Primary malignant melanoma of the skin : the call for action to identify persons at risk ; to discover precursor lesions ; to detect early melanomas.Pigment Cell 1988 9: 110-17.
3. Saap. P. Oral and maxillofacial pathology. 20 Ed. Mosby 2004 pp.157-159.
4. Bagan J. V Medicinal Oral, 1995. Ed. Masson. pp 208-213.
5. Shafer W., Hine M. Tratado de Patología Bucal 4ª ed. México Ed. Interamericana. Pp. 133-146.
6. Casariego J., Baudo J. Trabajo de revisión. melanoma Av. Periodon Implantol. 2004 , 16, 3 157-177.
7. Revista de la Asociación Dental Mexicana Volumen 61 numero 1 enero-febrero 2004.
8. Harrison's T.R. Principles of internal medicine 16 th edition, Mc Graw Hill 2007 p 498-503.
9. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquet J, Oral & Maxillofacial Pathology Second edition, Mosby 2002, p 376-380.
10. Chalela H.T. Melanoma cutáneo: De la epidemiología a la quimioterapia Cirugía General, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia. Vol 48 No. 2 2007 .

11. Resendiz J. Valenzuela A. Melanoma primario de la mucosa oral, Experiencia en un hospital de Oncología ,Servicio de tumores de cabeza , cuello y piel , Hospital de Oncología , Centro Medico siglo XXI Vol.75 No. 4 Julio-Agosto 2007.
12. Marx R. Stern D . Oral & Maxillofacial Pathology A rationale for diagnosis and treatment First edition Quintessence 2003 p 725-737.
13. González R, Naval G. Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature Oral pathology & oral surgery bucal ,Hospital universitario de la Princesa , España, Madrid . Vol. 10 p 264-71 2005.
14. Jagadish E. Malignant Melanoma of the oral cavity. Department of dental & oral surgery . Indian Journal Dental Vol. 17 No. 2 p 94-96 2006.
15. Zeballos P. Carrera C. Puig S. Criterios dermatoscópicos para el diagnostico del melanoma .Departamento de Dermatología, Hospital de San Pau y Santa Tecla , Barcelona , España . Vol. 32 No. 1 Enero – Febrero 2004.
16. García A.–Rosado G.- Villareal R. Melanoma de cabeza y cuello, Cirugía Oral y Maxillofacial, Protocolos clínicos de la sociedad española p575-591 2005.
17. Maleti M. Leemans R. Oral Malignant Melanoma : The Amsterdam experience 2007 , Department of oral & maxillofacial surgery/ oral pathology ,Academic centre for dentistry Amsterdam .
18. Wilson A. Delgado A. , Mosqueda A. Un metodo practico para el diagnostico clínico de melanomas de la mucosa oral . Departamento de Patología , medicina y cirugía oral . Lima, Perú. Departamento de atención a la salud Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco e Instituto

19. Regezzi J Scciuba J Oral pathology Clinical –Pathologic correlations Fourth edition McGraw Hill 2003 p 562-563. Nacional de Cancerología , México D.F. 2002.
20. E. Phillip , LeBoit, Gunter B. , Weedon D. , Sarasin A., Pathology & Genetics of Skin Tumours World Health Organization Classification of Tumours 2006 pp 54 -77.
21. Fitzpatrick's Color Atlas and Sinopsis of Clinical Dermatology fifth edition Mc Graw Hill 2007 part 1 section 12 .
22. Gutiérrez R. Cortez L. Confrontando al melanoma en el siglo XXI , Centro Dermatológico del Valle de México D.F. Vol. 35 No. 1 p 3 -13 2007.
23. Buxton P. K. ABC of Dermatology Fourth edition, BMJ 2003 p 69-71.
24. Sociedad Americana del Cáncer Informed Decisions, Second Edition: The Complete Book of cancer Diagnosis , Treatment , and Recovery 2004.
25. Tanaka and Kohama. Melanoma of the tongue : case report, Department of oral surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan 1997.
26. Midion M., Mabomva L. Primary Malignant Melanoma of the oral mucosa , American Association of oral & Maxillofacial surgeons Vol. 25 p 1117-1120 2007.
27. Estrella G. J . Estudio genético y anatomo-clínico del melanoma de extensión superficial .Departamento de medicina interna y dermatología de la universidad de la Laguna 2001.

28. Boer-Dennert M., Stoter and J. Verweij` Phase II Study of a Short Course of Weekly High-dose Cisplatin Combined with Long-term Oral Etoposide in Metastatic Malignant Melanoma European Journal of Cancer 2006; 32 A , No. 11: 2026-2028.

29. Valverde P. 2006. <http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/oron/>

30. White & Neil H. Cox Diseases of the Skin W.B. Saunders 2002 cap. 27.

31. Alexander D, Rapidis, Charalabos Apostolidis and Spyros Valsamis . Primary Malignant Melanoma of the oral mucosa . American Association of Oral and Maxillofacial surgeons . Journal Oral Maxillofacial Surgery . Vol. 61 p 1132-1139 2003.

32. Baade P. D. , Youl P. Dallas R. Clinical pathways to diagnose melanoma: a population based study , The cancer council Queenisland , Australia ,Vol. 17 No. 4 p 243-249 2007.

33. Bloomer W. D. *NCCN Practice Guidelines for Melanoma , American Cancer Society version 1 junio 2002 .*

34. Pour H. Malignant melanoma of the oral cavity: A review of literature. Indian Journal Dental Research 19 (1) 2008.

35. *Rubin P. Oncología Clínica Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes octava edición Saunders Elsevier Science 2003 p 262 .*

36. Maleti M., Leemans R., Mooi W. Oral malignant melanoma: A review of the literature. Oral oncology 2007 43, 116-121.

REFERENCIAS DE FIGURAS

- Fig. 1 <http://www.healthsystem.virginia.edu>
Fig.2 *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology fifth edition Mc Hill 2007*
Fig. 3 *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology fifth edition Mc Hill 2007*
Fig. 4 *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology fifth edition Mc Hill 2007*
Fig. 5 *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology fifth edition Mc Hill 2007*
Fig. 6 <http://www.ispub.com>
Fig. 7 <http://www.profesional/medicinatv.com>
Fig. 8 <http://www.sapatologia.org>
Fig. 9 <http://www.splp.com.ar/labovirtual/piel>
Fig. 10 <http://www.conganat.org>
Fig. 11 <http://www.escuela.med.puc/patologia>
Fig. 12 <http://www.escuela.med.puc/patologia>
Fig. 13 <http://www.conganat.org>
Fig. 14 <http://www.conganat.org>
Fig. 15 <http://www.actaodontologica.com>
Fig. 16 <http://www.edumed.imss.gob.mx>
Fig. 17 <http://www.sepeap.org>
Fig. 18 <http://www.uv.com>
Fig. 19 <http://www.iqb.com>
Fig. 20 <http://www.odontologiaholistica.org>
Fig. 21 <http://www.scielo.isciii.es>
Fig. 22 <http://www.iqb.es>