



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

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

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A :

SANDRA ROSAS SANDOVAL

DIRECTORA: MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS

ASESOR: MTRO. FABIAN OCAMPO ACOSTA

MÉXICO, D. F.

2007



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.



Agradecimientos

Dios te doy Gracias porque nunca estuviste ocupado para mí. Gracias por guiarme en el camino correcto y estar en estos momentos que llega la culminación de un gran sueño, que en ocasiones difícil, pero verdaderamente reconfortante

A mis padres y hermanos

Pedro Rosas Noguerrón, Isidora Sandoval Ruiz, Fernando, Cristina, Javier y Pablo. Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer en esta vida de lucha y superación constante, deseo expresarles con mis ideales que esfuerzos y logros han sido también suyos, y constituye el legado más grande que pudiera recibir.

A mis amigos

Francisco, Maria Eugenia, Antonio, Iván, Rebeca, Gerardo, Maribel, Laura y Nelly. Ninguno menos importante, doy gracias por estar conmigo no solo a lo largo de la carrera, sino formando parte de mi vida, fueron un gran sostén en los momentos difíciles. Los quiero mucho

A mis maestros

Mtra. Beatriz C. Aldape Barrios, M.C Porfirio Jiménez Vázquez, C.D Fabián Ocampo Acosta por su maravillosa labor de la enseñanza, por confiar en mí y por mostrarme lo maravilloso del arte de aprender. Significan un modelo ejemplar que me motiva a seguir adelante.

Con cariño, respeto y admiración.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN4
EMBRIOLOGÍA DEL MELANOCITO6
INMUNOLOGÍA DEL MELANOMA11
ANGIOGÉNESIS14
ANTECEDENTES HISTORICOS16
DEFINICIÓN17
Sinonimia17
EPIDEMIOLOGÍA19
PATOGENIA21
Predilección21
Inmunosupresión22
Antecedente personal de melanoma23
CLASIFICACIÓN24
Criterios de Clark24
Lentigo maligno25
Melanoma de extensión superficial25
Lentiginoso acral25
Melanoma nodular26
CLÍNICA27



DIAGNÓSTICO30
Auxiliares de Diagnóstico31
Histopatología42
Diagnóstico Diferencial45
TRATAMIENTO52
PRONÓSTICO58
Clasificación de Breslow59
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO64
Clínica64
Histopatología64
Diagnóstico64
Tratamiento64
Seguimiento64
DISCUSIÓN65
CONCLUSIONES67
REFERENCIAS69



INTRODUCCIÓN

El melanoma se origina de los melanocitos, células que contienen los melanosomas y especializadas en la biosíntesis y transporte de melanina, el pigmento que da color a la piel. Aunque el número de melanocitos por unidad de superficie cutánea no muestra correlación significativa con la predisposición a desarrollarlo.

Entonces se puede considerar como una neoplasia de color oscuro, negro azul o negro, aunque existen variaciones en la pigmentación y en ocasiones se encuentra un melanoma no pigmentado denominado melanoma “amelanótico” de color rojo, que a veces presenta zonas de hipopigmentación de color blanco que se presenta en la superficie de las mucosas.

La primera descripción aparece en los escritos de Hipócrates, en el siglo V, AC.; asimismo, se ha identificado en varias momias incas precolombinas de la misma época, el término melanoma fue sugerido por primera vez por Robert Carswell, así mismo W.H. Clark propuso que puede dividirse en cuatro o más tipos distintos, basándose en rasgos clínicos y anatomopatológicos que reflejan, básicamente, su patrón de crecimiento, del mismo modo Breslow propuso que el grosor actual se mida en milímetros mediante un micrómetro ocular relacionado con el pronóstico.

Ocupa el 0.2-8% del total y de 1 el 6% en cabeza y del cuello. En la cavidad bucal, esta neoplasia aparece en aproximadamente el 0.4% al 1.4% de todas las neoplasias frecuencia en el paladar (57% de ellos en el paladar duro), 26% en el reborde alveolar y 8% en el paladar blando.

La mayoría ocurren después de la quinta década, pero unos pocos pueden aparecer en la segunda o tercera década de la vida



El diagnóstico clínico se basa en el reconocimiento de las características clínicas de las formas, para lo cual se utiliza el ABCD (Asimetría, Bordes irregulares, Color heterogéneo y Diámetro mayor de 6mm). Aunque en lesiones de melanocitos tales como nevos azules, no se ha comprobado que experimenten una transformación maligna, sin embargo, se debe tener un control adecuado de las lesiones pigmentadas como es el caso de la enfermedad de Addison, efélides, sarcoma de Kaposi, nevo melanocítico, nevo de Spitz, tatuaje por amalgama y grafito, Macula melanótica, Síndrome de Peutz-Jeghers

El diagnóstico final se logra con la descripción histológica que involucra un patrón de crecimiento radial, o con un patrón de crecimiento vertical e invasivo.

Para llevar a cabo el tratamiento primario en la enfermedad temprana se requiere de cirugía, por medio de la excisión amplia quirúrgica con un margen de tejido normal, en algunas ocasiones, cuando existe invasión a ganglios linfáticos, está indicada la disección radical de cuello

Tiene un mal pronóstico, debido primero a que puede permanecer asintomático durante largo tiempo y la mayoría de las veces se diagnostica de forma casual en una exploración de rutina sin saber el tiempo real de evolución de la lesión, y segundo por la gran afluencia linfática y de vascularización en las mucosas, lo que permite una mayor facilidad para su diseminación a ganglios linfáticos y órganos a distancia

En el presente trabajo se muestra un caso clínico de un paciente femenino de 52 años que en el año 2002 que acudió a la Facultad de odontología Campus Tijuana de la UABC, El diagnóstico clínico e histopatológico fue melanoma primario de la cavidad bucal. Aunque se remitió a un centro oncológico y recibió inmunoterapia, la paciente falleció aproximadamente al año de ser diagnosticada.



EMBRIOLOGÍA

Los melanocitos, células productoras de melanina, y responsables de la pigmentación de la piel, derivan de células pluripotenciales de la cresta neural, al igual que diversos tipos celulares como neuronas, células gliales y células secretoras del sistema neuroendocrino periférico.¹

Sus precursores, conocidos como melanoblastos, emigran durante el primer trimestre de la gestación para poblar diversas regiones tisulares como la piel, úvea, meninges y mucosa ectodérmica.¹

La diferenciación progresiva de los melanoblastos en la piel durante el desarrollo embrionario, fetal y neonatal, produce los melanocitos maduros de la epidermis del adulto, que son células dotadas de un citoplasma con marcadas prolongaciones o dendritas y fuertemente pigmentadas.²

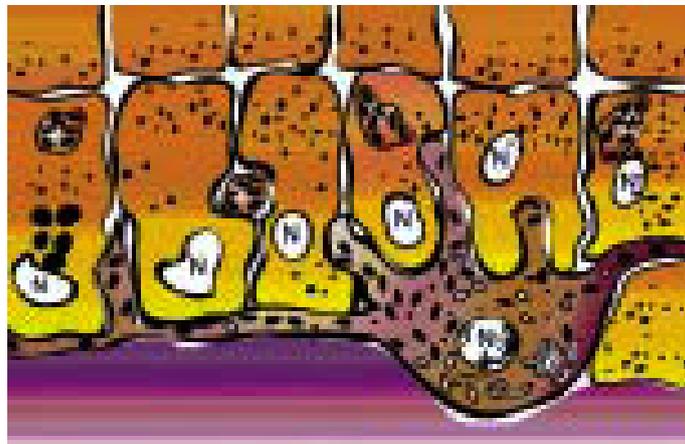


Figura 1. Melanocito maduro de la epidermis.³



Tras alcanzar la dermis migran a la epidermis o el folículo piloso y se diferencian hacia melanocitos epidérmicos o foliculares, o se quedan en la dermis y se diferencian hacia melanocitos.¹

Las funciones de los melanocitos epidérmicos es la de producir melanina y transferirla a los queratinocitos que los rodean. Además de la función de producir melanina los melanocitos dan lugar a una de las lesiones más frecuentes del organismo, los nevos melanocíticos.²

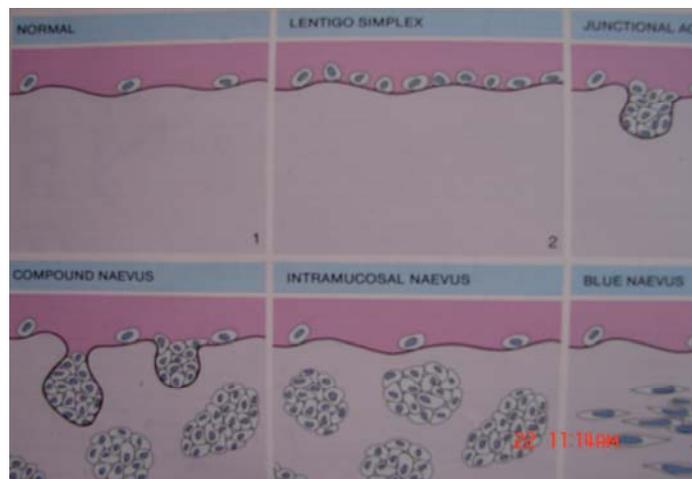


Figura2. Localización de los nevos.⁴

La regulación específica de algunos antígenos durante el proceso de diferenciación de los melanoblastos, sugiere que su expresión, es característica de los precursores de los melanocitos, probablemente de los melanoblastos.²

La migración de los melanoblastos desde la cresta neural y su entrada en el estrato epidérmico y en folículos pilosos, es un proceso que requiere la digestión proteolítica de la matriz extracelular para facilitar su penetración a través de los somitos y de otros tejidos.¹



De esta forma, cuando las células de la cresta neural en proceso de diferenciación se orientan hacia el linaje melanocítico, activan un programa de expresión genética que les concede la capacidad de invadir y migrar.⁵

Los melanoblastos en fase de migración deben ser capaces de reconocer y seguir “pistas” moleculares que los lleven a su correspondiente destino.⁵

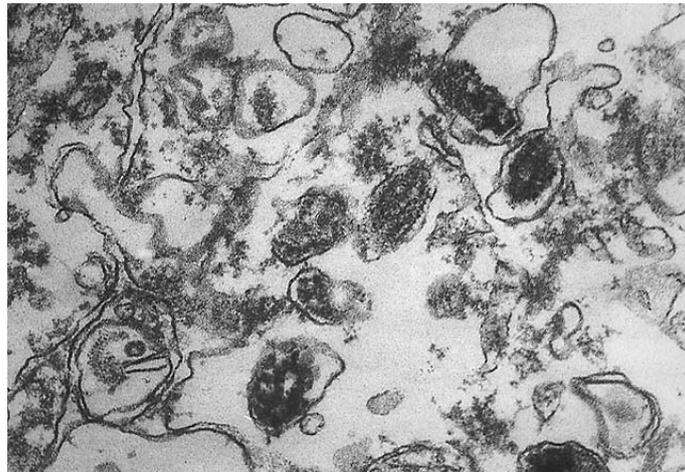


Figura 3. Premelanosoma.¹¹

Una vez en él, la diferenciación posterior debe incluir la desactivación del programa de expresión genética para la migración.²

Se cree que su reactivación puede ser uno de los principales pasos que llevan a los melanocitos atípicos, que crecen autónomamente de forma localizada, a convertirse en células con capacidad de producir metástasis, capaces de migrar e invadir.⁷

En la piel, los melanocitos se sitúan en la capa basal de la epidermis y bajo el estímulo de las hormonas, estimuladora del melanocito (alfa MSH) y adrenocorticotropa (ACTH), elaboran pigmento melánico.

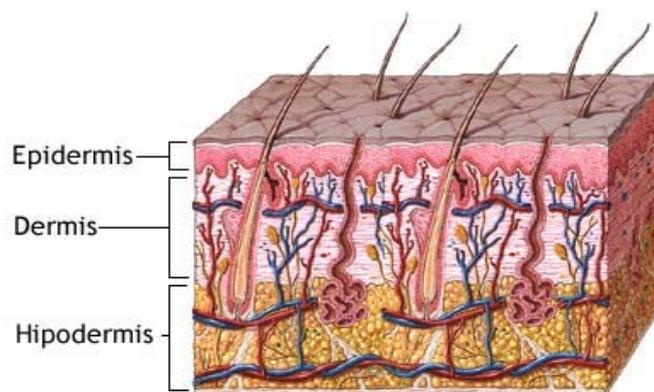


Se considera que alfa MSH, además, puede desempeñar un papel en el mantenimiento de la diferenciación de estas células.⁵

La síntesis de melanina tiene lugar en el melanosoma, organela intracelular característica del melanocito maduro, donde, el aminoácido tirosina, al oxidarse por acción de la tirosinasa, se convierte en DOPA (dihidroxifenilalanina), y después en dopaquinona, que se polimeriza para formar melanina.⁸

El paquete de melanosomas pigmentados sale de los melanocitos a través de las dendritas y es fagocitado por los queratinocitos circundantes, quienes, a su vez, emigran en sentido ascendente a través de la epidermis, confiriendo los factores fenotípicos y grados de color a la piel, pelo y ojos.^{5, 17}

El número de melanocitos por unidad de superficie cutánea no muestra correlación significativa con la predisposición a desarrollar melanoma. Lo demuestra el hecho que es mucho más frecuente en la raza blanca que en la negra, a pesar que ésta última se caracteriza por poseer una densidad de melanocitos mucho mayor.^{7, 17}



ADAM.

Figura 4. Localización de los melanocitos en la capa basal.¹⁰



Por otra parte, se ha comprobado, mediante estudios en cultivos celulares, que las células tumorales, difieren de los melanocitos normales en que, aunque éstos precisan para proliferar el estímulo de ciertas sustancias presentes en el medio, como insulina o IGF-1, las primeras crecen de forma continuada aun sin factores exógenos de crecimiento, debido a mecanismos autoestimuladores que parecen consistir en factores de crecimiento y citoquinas producidos por las propias células neoplásicas; de éstos, el más significativo es el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), un mitógeno presente en algunas células humanas normales, pero no en melanocitos.⁹



Inmunología del melanoma

El desarrollo del melanoma maligno a partir de un precursor melanocítico benigno se ha sido descrito a través de 5 fases:

- 1- Desarrollo a partir de un nevo con arquitectura alterada y citología atípica.
- 2- Proliferación irregular de melanocitos dentro de la epidermis (melanoma *in situ*).
- 3- Adquisición de la capacidad de invadir y proliferar en el tejido conectivo (melanoma invasor).
- 4- Desarrollo de la capacidad de dar metástasis (melanoma invasor).
- 5- Metástasis a distancia (melanoma metastásico).¹¹

Los anticuerpos monoclonales han permitido definir antígenos que se expresan en grado diferente en estas fases de progresión tumoral y distinguir distintas clases de antígenos en las células de melanoma.¹¹ El análisis de líneas celulares en cultivo de melanoma ha revelado que las células de melanoma van cambiando la expresión de las moléculas de HLA durante el proceso de transformación maligna. Este cambio incluye una disminución o pérdida de antígenos de clase I y la aparición de antígenos. La pérdida de la expresión de antígenos de clase I parece ocurrir en la lesión primaria.¹²

Cuanto más agresiva es la lesión, menos expresa HLA I. La pérdida de HLA I ofrece ventajas al tumor, ya que le permite escapar a la respuesta inmune celular. Por otra parte, los HLA II son expresados con más frecuencia en las metástasis que en las lesiones primarias.⁷

La melanotrasferrina es un antígeno presente en las células del melanoma, es una sialoglicoproteína fosforilada capaz de ligar hierro. El hecho de ser un antígeno de superficie y de expresarse de forma significativa en melanoma que en tejidos normales hace que esta proteína sea considerada uno de los blancos potenciales para la terapéutica con anticuerpos monoclonales.^{11,17}



El receptor del factor de crecimiento epidérmico no es expresado en cantidades detectables en melanocitos normales o células névicas maduras, y es sólo débilmente expresado en nevos displásicos o melanomas en fase de crecimiento radial, pero es fuertemente expresado en melanomas primarios en fase de crecimiento vertical y en melanomas metastásicos.¹¹

Los melanocitos segregan una variedad de proteínas de la matriz extracelular, como fibronectina, colágeno tipo IV, laminina, vitronectina, tenascina. Estas proteínas no son encontradas alrededor de melanocitos o células névicas normales, pero pueden ser detectadas alrededor de nidos de melanoma invasivo primario o metastásico.¹²

Las células de melanoma expresan también una variedad de proteínas de la matriz extracelular (integrinas) que participan en la adhesión y migración celular, factores que juegan un rol importante en la motilidad celular, y por lo tanto en la invasión y la metástasis.¹¹

Alguno de los mecanismos moleculares que ocurren durante la progresión del mismo, ha llevado a la identificación de varios marcadores de progresión tumoral.^{13, 16}

Muchos casos de nevo y melanoma muestran una expresión uniforme o un gradiente alterado de ARNm o expresión de proteína, algunos muestran un patrón de expresión muy heterogéneo. Este patrón heterogéneo de expresión antigénica, con focos de alta y baja expresión antigénica de las células tumorales, muestra la correlación con el potencial metastásico.^{14,16}

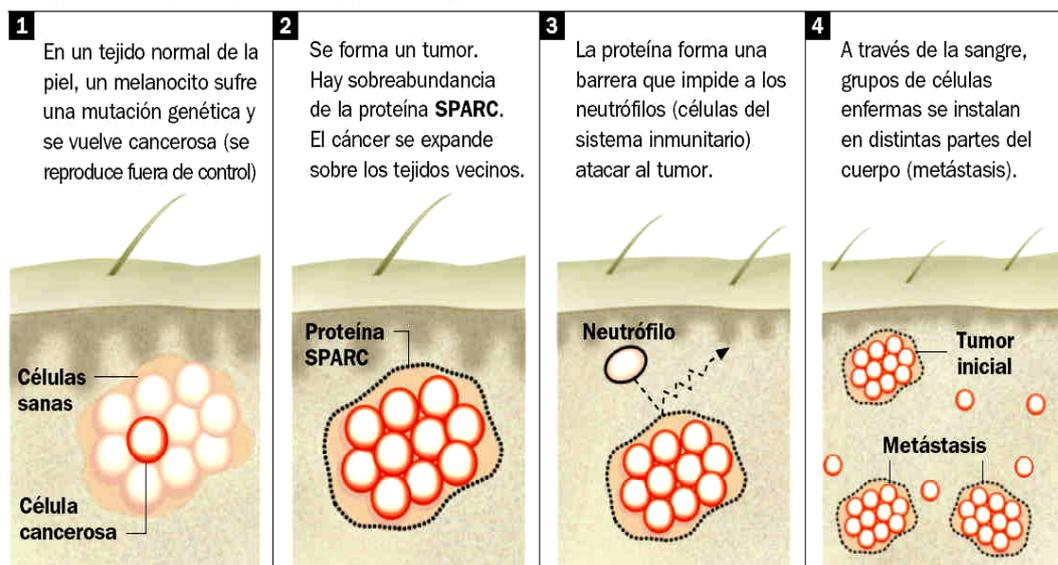
El melastatin es un gen melanocítico específico recientemente identificado como un marcador para el pronóstico de metástasis independientemente del espesor del tumor primario en pacientes con melanoma localizado.^{11, 16}

La expresión de ARNm melastatin se correlaciona inversamente con la progresión de tumores melanocíticos malignos.^{12,16}



Niveles elevados de ARNm melastatin se observan en el nevo melanocítico, la pérdida de expresión se observa en los casos de melanoma invasivo con potencial metastásico pero no en los casos de melanomas invasivos primarios cutáneos que no dieron metástasis. Todo melanoma metastásico muestra una pérdida de expresión.^{14, 16}

Cómo se extiende el melanoma



COMO DETECTAR UN LUNAR QUE PODRIA SER INDICIO DE UN MELANOMA

Signos que indican que un lunar (nuevo o existente) puede representar riesgo:	ASIMETRIA Al comparar una mitad con otra, se ven diferentes.	VARIEDAD DE COLORES Partes negras, marrones y hasta rojas o azules.	BORDES IRREGULARES Los bordes se ven escalonados.	TAMAÑO El diámetro no debe ser superior a los 6 mm.

FACTORES DE RIESGO

● Personas de piel y ojos claros.	● Exposición solar prolongada.	● Quemaduras solares durante la infancia.	● Cáncer de piel en un familiar directo.	● Personas con muchos lunares.
-----------------------------------	--------------------------------	---	--	--------------------------------

Fuente ASOC. ARG. DEL CANCER | INST. FLEMING | H. ALEMAN | SOC. ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

CLARIN

Figura 5. Expansión del melanoma.¹⁵



Angiogénesis en el melanoma

La capacidad de inducción de angiogénesis es producida por los melanomas al pasar de fase radial a fase vertical y, por tanto, que el desarrollo de dicha capacidad puede ser un paso decisivo en la adquisición del fenotipo metastático en el melanoma maligno cutáneo ^{16,12}

La célula característica puede producir, gránulos acumulados en su citoplasma, y secretar varios factores angiogénicos y factores de crecimiento que faciliten la neovascularización, incluyendo histamina, heparina, y factor de necrosis tumoral alfa. ¹⁶

Además estas células pueden producir y secretar el factor de permeabilidad vascular, factor de crecimiento endotelial vascular, que parece ser uno de los factores angiogénicos más importante. Es sintetizado y secretado por varios tumores y por células normales. Tiene un efecto mitogénico específico sobre las células endoteliales vasculares ya que los receptores para el factor de crecimiento endotelial vascular son expresados selectivamente en estas células. Este factor actúa como una célula mitogénica y regula la neovascularización de varios tumores y otras patologías tisulares. ¹⁷

Se ha observado una directa correlación entre el número de la célula característica del melanoma y la densidad microvascular, lo que sugiere el compromiso de dichas células en la angiogénesis. ¹⁷

Existe una correlación entre la cantidad de células típicas y la densidad microvascular en el patrón de unión de la lesión. Las células del melanoma en algunas de estas áreas se acumulan mostrando una proliferación predominantemente capilar. ¹⁶



La capacidad de inducción de angiogénesis es producto de los melanomas al pasar de fase radial a fase vertical y, por tanto, que el desarrollo de dicha capacidad puede ser un paso decisivo en la adquisición del fenotipo metastásico en el melanoma maligno cutáneo.^{16, 17}

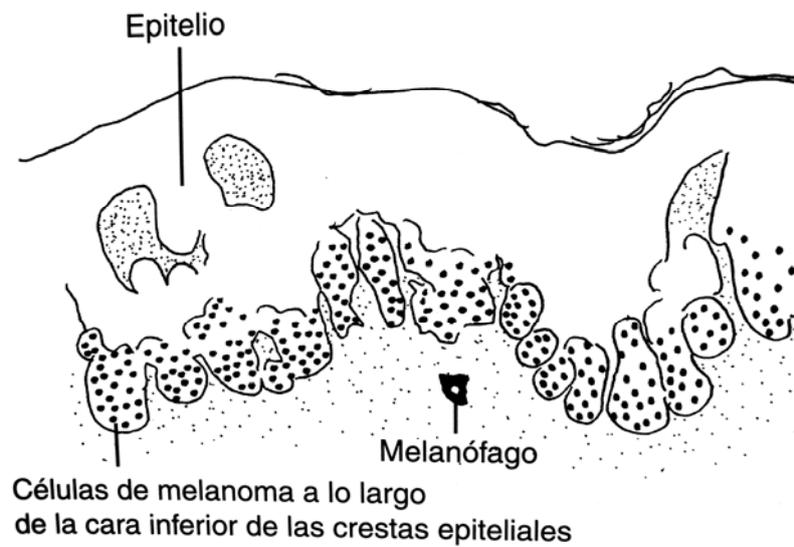


Figura 6. Invasión del melanoma.¹⁸



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.¹⁹

La primera publicación moderna sobre un paciente con melanoma, se debe a John Hunter en 1787. Inicialmente, fue denominado “melanosis” término propuesto por René Laennec en 1812.²⁰

En 1838 el término melanoma fue sugerido por primera vez por Robert Carswell. En 1907, William Sampson Handley describió las vías anatómicas de diseminación y su extensión linfática centrífuga.²⁰

En 1969 W.H. Clark relaciono 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.⁵

En 1975 W.H. Clark propuso que el melanoma puede dividirse en cuatro o más tipos distintos, basándose en rasgos clínicos y anatomopatológicos que reflejan, básicamente, su patrón de crecimiento.²¹

En 1980 se utilizó la Proteína S100 como marcador inmunohistoquímico para el diagnóstico de melanoma.²²

En 1987 Elder y Clark, escribieron la Patobiología del melanoma maligno.²¹

En 1988 Fitzpatrick analiza las lesiones precursoras del melanoma.⁵

En 2002 Chang y colaboradores. Proponen el uso de interferón alfa como posible vacuna para el melanoma.¹¹



SINONIMIA

Melanoma Maligno Bucal.²³

DEFINICIÓN

Neoplasia maligna originada de los melanocitos, células provistas de melanosomas y especializadas en la biosíntesis y transporte de melanina, el pigmento que da color a la piel y al pelo, así como a la úvea ocular, relativamente frecuente, su presentación suele ser cutánea en la mayoría de los casos, por tanto en la superficie del organismo, en la superficie de las mucosas de la boca y de la región anogenital, esófago, meninges, pero puede acaecer en otras localizaciones, como la intraocular, constituyendo el tumor primario más común en la raza blanca en esa ubicación, donde se origina a partir de melanocitos uveales.²³

Neoplasia maligna de origen melanocítico. Estos se desarrollan sobre la piel o mucosas sanas de *novo*; a veces sobre nevos melanocíticos y dermatosis previas. La mayoría ocurren sobre la piel, sin embargo pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo donde haya melanocitos presentes.⁵

Crecen en la piel y las mucosas, habitualmente tiene un periodo de crecimiento inicial radial y superficial antes de extenderse a los tejidos subyacentes más profundos y dar metástasis.²⁴



Melanoma bucal

Neoplasia de los melanocitos epidermoides, presente en la cavidad bucal.²⁵

Lesión pigmentada que aparece con mayor frecuencia en la piel y que en raras ocasiones se observa en la cavidad bucal, es una neoplasia agresiva con gran capacidad metastásica y en virtud de su alta tasa de recurrencia, la vida del paciente está en grave riesgo.²⁶



Figura 7. Melanoma bucal en labio superior.²⁸



EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría ocurren después de la quinta década, pero pueden ocurrir en la segunda o tercera década de la vida.⁵

No hay predilección por sexo, siendo su incidencia similar, sin embargo, la localización suele ser diferente: predomina en miembros inferiores en las mujeres, y en tronco, cara, cuello y hombros en los hombres.³⁰

En la mucosa bucal es raro, aparece entre 1.5 a 2 por cada 2 millones de personas en los Estados Unidos y ocupa solo un 1% de todos los melanomas. A nivel mundial según Hicks y Flaitz 1.2 por cada 10 millones de habitantes. Al menos uno de cada 3 pacientes tienen historia de haber tenido máculas pigmentadas preexistentes, antes de ser diagnosticado.³⁰

La localización más frecuente es en mucosas es la cavidad nasal (55% de todos los casos en mucosas, y el 1% del total de los melanomas), seguida de su localización en la cavidad bucal (40% de los casos en mucosas y el 0,2% del total de los melanomas). En zonas como la faringe y laringe son menos frecuentes aún que en las anteriores.¹⁴

Ocupa el 0.2-8% del total y aproximadamente el 6% en cabeza y del cuello.³⁰

Aparece raramente en la cavidad bucal, con una incidencia de 1-2 por ciento. Son encontrados en el paladar duro y suave, y menos a menudo en encía y la mandíbula. Son mucho más agresivos que los que se localizan en la piel.³¹

El de la cabeza y del cuello abarca menos el de 1% para todos los melanomas occidentales. Frecuencia en el paladar (57% de ellos en el paladar duro), 26% en el reborde alveolar y 8% en el paladar blando.³²

La incidencia en los Estados Unidos ha aumentado desde 4,5/100.000 habitantes en el año 1970 hasta 11,7 y 15,2/100.000 en los años 1987 y 1995.



Uno de cada 57 hombres y una de cada 78 mujeres desarrollará un melanoma a lo largo de su vida. Representa el 2,5% de todos los cánceres y es responsable del 1-2% de las muertes por cáncer.³³

Representa el 1% de todas las neoplasias registradas en la república mexicana. En nuestro país las neoplasias son la segunda causa de muerte.

El estudio de la Dirección General de epidemiología de la secretaria de Salud, se analizaron 1, 107 casos de melanoma, lo que corresponde al 1.5% de todos los cánceres. Su frecuencia es bien estudiada en otros países, sin embargo en nuestro país existen pocos estudios.²¹

En la cavidad bucal, esta neoplasia aparece en aproximadamente el 0.4% al 1.4% de todas las neoplasias. Lo que significa que la mayor parte de los que aparecen en boca son neoplasias capaces de producir metástasis. Es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación de 2:1 y es bastante raro antes de la pubertad. Se considera que tiene su mayor incidencia entre la 4 a y 5 a décadas de la vida y típicamente aparece en personas de raza blanca .²¹



Figura 8. Melanoma en paladar duro.²⁸



PATOGENIA

La causa del melanoma bucal o del melanoma de la mucosa sigue siendo desconocida, y la incidencia ha seguido siendo estable para más de 25 años. En cambio, las lesiones cutáneas se ligan directamente a personas con una historia de quemaduras, y la incidencia ha aumentado.³⁴

Debido a que la mayoría de las células continúan produciendo melanina, son de color café o negro. Pero éste no es siempre el caso ya que los pueden carecer de pigmentación (sin color). Es mucho menos común que el cáncer de la piel de células basales o de células escamosas, pero es mucho más peligroso.³⁵

El predilección para la ocurrencia en el paladar sigue habiendo un misterio.³⁴



Figura 9 melanoma en paladar.²⁹

No se ha establecido ningún acoplamiento con la dentadura el usar, producto químico o trauma físico, o uso del tabaco.³⁵



En lesiones de melanocitos tales como el nevo azul, no se ha comprobado que experimente una transformación maligna.³⁶

Inmunosupresión

Las personas que han sido tratadas con medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, tales como los pacientes de transplantes de órganos, tienen un mayor riesgo de desarrollar el cáncer.³⁷

Raza:

Ocurre según se informa en Japón más que en otros grupos. Aunque es raro en blancos, sigue siendo más común en blancos que en la raza negra.³⁸

Sexo:

Un predilección masculina existe, de hombre a mujer de casi 2:1. Se diagnostica melanoma bucal aproximadamente una década anterior en varones que en mujeres.³⁸

Una clasificación separada en los datos de la vigilancia del cáncer divulgados en los Estados Unidos y por la Organización Mundial de la Salud se podía utilizar para clarificar el predominio la raza y el sexo.³⁹

Edad

Es en gran parte una enfermedad personas mayores de 40 años, es raro en los pacientes jóvenes de menos de 20 años.⁸

La edad promedio en la que se diagnostica es 56 años.

Se diagnostica en los hombres entre 51-60 años, mientras que se diagnostica en las mujeres entre 61-70 años.²¹



Antecedente personal de melanoma

Una persona que ha padecido de melanoma tiene un riesgo mayor de presentar cáncer en cualquier otra localización. En un estudio, aproximadamente 11% de las personas con melanoma presentaron un segundo dentro de cinco años. Esas personas tuvieron una probabilidad de 30% de presentar un tercer melanoma dentro de cinco años.²⁴

El ADN es el material genético en nuestras células que transmite información genética a la siguiente generación; por ejemplo, hace que los hijos se parezcan a sus padres. Además de la información acerca del color del pelo, los rasgos faciales y otros aspectos de nuestra apariencia externa, el ADN contiene información que indica a las células de nuestro cuerpo cómo deben crecer y llevar a cabo las actividades necesarias para la vida.⁴⁰

Los científicos continúan estudiando las relaciones entre el ADN y el melanoma y han encontrado que el ADN de ciertos genes a menudo está dañado en las células del melanoma. Estos cambios en el ADN no son hereditarios, sino que pueden ser el resultado del daño causado por la luz solar. No obstante, hay cierta evidencia que muestra que algunas personas pueden reparar el ADN dañado mejor que otras, y tienen menos probabilidades de contraer cáncer.⁴¹

En el futuro, una mejor comprensión de la forma en que estos cambios en el ADN dan lugar a un melanoma pudiera utilizarse en la terapia génica para vencer o reparar este daño.⁴¹



CLASIFICACIÓN

No se puede realizar 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.⁴²

Según diversos en estudios clínicos, histopatológicos, inmunológicos y genéticos, existen 5 niveles de progresión de los tumores melanocíticos:

1. Nevus melanocítico benigno
2. Nevus atípico
3. Melanoma maligno primario de crecimiento radial
4. Melanoma maligno primario en fase de crecimiento vertical
5. Melanoma metastático⁴²

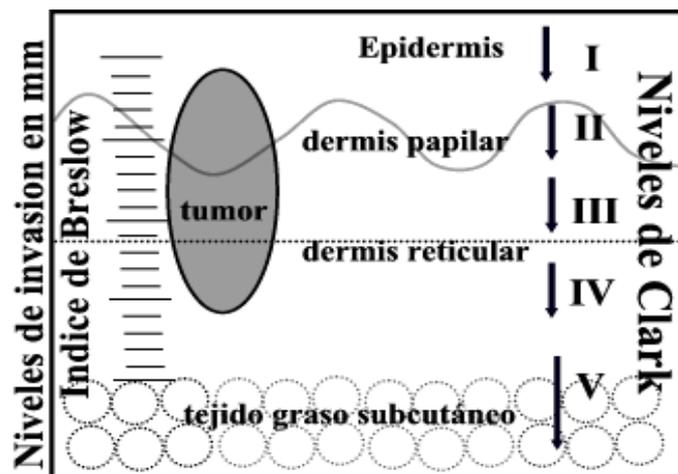


Figura 10 Clasificación⁴¹



Lentigo Maligno de Hutchinson o Melanosis Precancerosa de Dubreuilh,

Es una lesión que aparece en la edad adulta o en la vejez. Se localiza en la cara, pero puede desarrollarse en la piel de cualquier parte del cuerpo. Se presenta como una mancha pigmentaria melánica, de tonalidad no uniforme, que crece regularmente por progresión excéntrica o se inicia como manchas pardas, marrones y algunas veces blancas que tienden a confluir. Los pacientes relatan que esas lesiones han estado presente por muchos años y las han visto crecer muy lentamente.²¹

El lentigo maligno esta relacionado con la exposición a los rayos del sol y es el menos agresivos de los melanomas. En su nivel 1 de localización cutánea, puede curar en el 100 % de los casos.³⁹

Melanoma Extensivo Superficial de Clark

Es el más común de los melanomas, representa el 70% de las lesiones cutáneas, Su localización preferencial en el hombre es la región intercapular y en la mujer la parte de atrás de las piernas. Este tumor aparece como una mácula con una variedad potencial de colores: pardas, marrones, grises, negras, azul, blanca y rosada. Las lesiones pueden tener unos 3 cm de diámetro y su crecimiento e invasión, se manifiesta con la aparición de nódulos o induraciones en su superficie al año de la mácula original. Máculas o nódulos satélites pueden desarrollarse alrededor de la lesión primaria.³⁵

Melanoma Lentiginoso Acral

El más frecuente, de color negro y también la forma más común de los melanomas de la mucosa bucal. Se presenta como manchas negras localizadas en las palmas de las manos, plantas de los pies, dedos y debajo de las uñas. Es muy agresivo.¹²



Melanoma Nodular

Representa el 15% de los melanomas cutáneos. Una tercera parte se desarrolla en el área de la cabeza y el cuello. Los nodulares aparecen como una elevación nodular que rápidamente invaden el tejido conectivo, es una lesión exofítica profundamente pigmentada, aunque en algunas ocasiones, las células están pobremente diferenciadas y no producen melanina, resultando un melanoma amelanótico.³⁴



Figura11.melanoma nodular en piel²⁸



CLÍNICA

Es una lesión pigmentada de color oscuro, negro azulado o negro, existen variaciones en la pigmentación llamativas, con tonos de negro, marrón, rojo, gris y en ocasiones se encuentra un melanoma no pigmentado denominado melanoma “amelanótico” de color rojo a veces hay zonas de hipopigmentación de color blanco o carne. ¹³

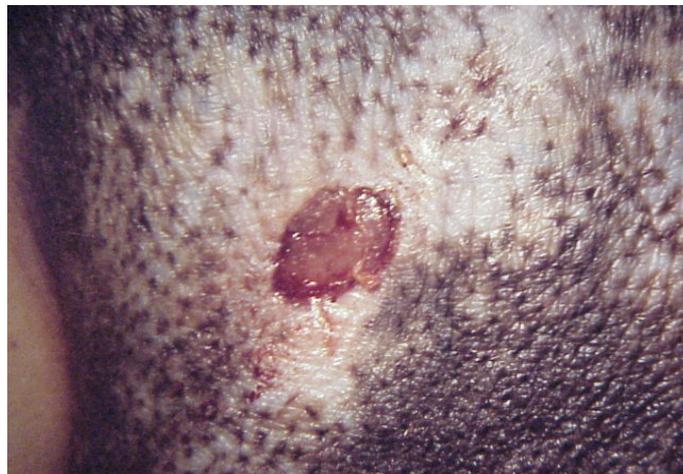


Figura 12. Melanoma amelanotico¹⁴

Los bordes son irregulares, en la superficie de la piel, suelen tener “muescas”.⁹

En el inicio presenta un patrón macular y se convierte en pápulas en estadios tardíos. ¹⁸

La frecuencia en el paladar (57% de ellos en el paladar duro), 26% en el reborde alveolar y 8% en el paladar blando (paladar duro).³²

Se presentan con pocos síntomas hasta que la progresión ha ocurrido. El proceso alveolar y la encía son los sitios más comunes ³⁵



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.²¹

La mayoría de la gente no examina su cavidad bucal de cerca, y los melanomas se permiten para progresar hasta la hinchazón significativa, la movilidad del diente, o la sangre los hace buscar con cuidado.³⁹

El crecimiento se presenta en dos fases:

Radial

Células neoplásicas se extienden de forma lateral en todas direcciones pero permanecen confinadas al epitelio superficial. Es decir en la capa epidérmica y dérmica superficiales, con frecuencia durante un periodo de tiempo prolongado. Durante esta etapa de crecimiento las células del melanoma no tienen capacidad reproducir metástasis.⁴³

Vertical

Empieza cuando las células neoplásicas invaden y colonizan el tejido conectivo.

El melanoma ahora crece hacia abajo, a las capas dérmicas más profundas por debajo de la capa de célula granulares de la epidermis que la cubre, como una masa que se expande y que carece de maduración celular, sin tendencia a que las células se vuelvan más pequeñas a medida que descienden de la dermis reticular.⁴³

Este fenómeno se correlaciona con la aparición de un clon de células con verdadero potencial metastático.³²



La naturaleza y extensión de la fase de crecimiento vertical, determinan la conducta biológica del melanoma.²³

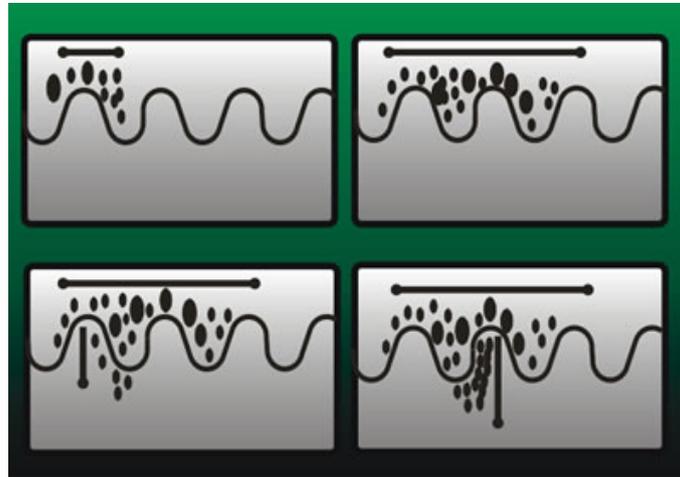


Figura 13. Fases de crecimiento del melanoma.¹⁸

Pueden diseminarse por los vasos linfáticos o el torrente sanguíneo, las metástasis más precoces se producen con frecuencia en los ganglios linfáticos regionales. Los lugares más frecuentes de diseminación hematológica son el hígado, pulmón, huesos y cerebro, aunque pueden estar afectadas zonas poco habituales, como la cámara anterior del ojo. Una vez establecida la metástasis, la probabilidad de curación es baja.³⁶



DIAGNÓSTICO

Por su localización, el diagnóstico debe ser precoz, pero lo cierto es que es tardío y el porcentaje de supervivencia muy escaso, por la indefinición en los síntomas, al menos en los estadios iniciales y en segundo lugar por la dificultad en el tratamiento quirúrgico debido a la anatomía del área afectada, así como por la edad de los pacientes.³⁷



Figura 14 Melanoma en paladar. ¹⁴

El diagnóstico del melanoma en la cavidad bucal esta basado en la identificación clínica, aunque no existe clara separación entre la lesión premaligna y la fase superficial del melanoma ²⁵

Una lesión pigmentada en la cavidad bucal siempre sugiere el melanoma maligno oral. Cualquier lesión pigmentada que no sea diagnosticada en forma evidente de la cavidad bucal para cuál puede ser encontrada ninguna causa directa requiere biopsia excisional o incisional. ⁴⁰



DIAGNÓSTICO

TABLA 1.- CRITERIO DE SOSPECHA DE MELANOMA	
OBSERVACIÓN	SOSPECHA DE MALANOMA
Color de la lesión	Lesión marrón o negra con variación de color rojo, rosa, gris, blanco o azul
Configuración	Bordes irregulares, asimetría
Topografía	Superficie irregular
Despigmentación	Sugiere destrucción inmunológica de melanocitos o células de melanoma

Tabla1. Criterio de sospecha de melanoma.⁴¹

El diagnóstico clínico se basa en el reconocimiento de las características clínicas de las formas, para lo cual utilizamos el ABCD

A: Asimetría

B: Bordes irregulares

C: Color heterogéneo.

D: Diámetro mayor de 6mm.⁴⁰

Los cambios más iniciales son la presencia de cambios en la coloración, prurito, aumento de tamaño y desarrollo de satélites. En lesiones más evolucionadas puede observarse la aparición de hemorragia y/o ulceración. 39

Cuando existe la sospecha clínica de un melanoma, la técnica de diagnóstico recomendada es el estudio histológico mediante la práctica de una biopsia excisional de la lesión, con un margen de 1 a 2 mm de piel normal.⁵



El tema de la biopsia incisional en una lesión, que puede ser un melanoma maligno, fue motivo de innumerables controversias ya que podría causar metastasis.

La biopsia por afeitado y el curetaje están contraindicados porque el material obtenido no determina la profundidad de penetración del tumor, dato fundamental para plantear la terapéutica indicada y el pronóstico.²¹

En una biopsia incisional se extirpa sólo una porción del tumor, mientras que en una biopsia excisional se remueve el tumor por completo. Éste último es el método de preferencia cuando se sospecha la presencia de un melanoma..³⁰

La inmunohistología y las técnicas moleculares son hoy en día decisiones importantes ya que permiten arribar a un pronóstico más certero.³⁹

Técnicas moleculares como la hibridación genómica comparativa o la hibridación fluorescente in situ son promesas en el futuro para nuestro medio.²²

Las técnicas de anticuerpos moleculares han identificado antígenos diferentes por más de 20 años, tanto de las células tumorales como de las células normales. Los antígenos tumorales pueden asociarse a célula diseccionadas, a cortes de tejido y a líquidos del cuerpo, mediante la inmunocitología, inmunohistología y la inmunohistoquímica.²²

Líneas de antígenos melanocíticos específicos son útiles para el diagnóstico simple, diferencial y de las metástasis, mientras que los antígenos melanocíticos asociados a la progresión resultan interesantes para el pronóstico.

Son utilizadas también técnicas inmunológicas como la adhesión de receptores y citoquinas en el suero de pacientes con melanoma.¹⁶

Antígenos asociados al melanoma



Se clasifican de acuerdo a su naturaleza química, su función o la distribución celular. Son ellos: los gangliosidos primitivos, proteínas oncofetales, receptores de factores de crecimiento, antígenos HLA, antígenos pigmentarios asociados, proteínas de la matriz extracelular y moléculas distinguidas.

Es más sencillo distinguir antígenos de diferenciación y antígenos de progresión, y, desde el diagnóstico diferencial, entre tumores melanocíticos y no melanocíticos. El origen y la capacidad del antígeno de progresión son relevantes para el pronóstico. Las pruebas de antígenos de diferenciación, ya sea por inmunocitología o inmunohistología, resultan de gran valor para el diagnóstico por su sensibilidad y especificidad.¹⁶

Proteína S100

La proteína S100 se hace prácticamente en todas las lesiones de tipo melanocíticas, también en el melanoma amelanótico y metástasis encontradas. Es un ácido, proteína calcio-ligando que se aisló originalmente de un extracto de cerebro bovino. Esta proteína no sólo se encuentra en el sistema nervioso y en especímenes melanocíticos, también en células de Langerhans, condrocitos y células mioepiteliales. 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. Un antisuero de conejo contra la proteína S100 se hace en los diagnósticos de rutina comenzando en los cortes en parafina. El patrón del color es citoplasmático y a veces intranuclear, la mayoría de la expresión es homogénea, rara vez heterogénea. La sensibilidad es alta, la especificidad baja, ya que los tumores neurales, los condromas, condrosarcomas, algunos carcinomas y tumores mioepiteliales también responden positivamente^{16, 22}



HMW-MAA

Es un antígeno de alto peso molecular asociado al melanoma (HMW-MAA) es un condrosulfatoproteinglicano, con dos cadenas de alto peso molecular de 420 y 250 kD, también conocido como melanoproteinglican. Reacciona con los queratinocitos basales, el epitelio del folículo piloso así como con las células musculares lisas.²²

Antígeno NKI/C3

Es una glicoproteína 25 - 110 NKI/C3, verificable con un anticuerpo monoclonal, en material parafinado. La sensibilidad en tumores melanocíticos es alta, la especificidad sin embargo es baja, ya que responde positivo en los tumores neuroendocrinos, en sarcomas y a veces en carcinomas. La expresión del antígeno NKI/C3 en un melanoma no es homogénea¹⁶

Antígeno HMB-45

La glicoproteína HMB-45 de peso molecular 100 (gp 100) se aplica proporcionalmente en la rutina de los cortes parafinados. La sensibilidad no es alta como para la proteína S100, sin embargo la especificidad es alta. La expresión en los melanomas no siempre es homogénea. De los nevos sólo los de unión son positivo para HMB-45²²

Indicaciones para la aplicación de anticuerpos contra antígenos de diferenciación melanocítica:

Existen anticuerpos en parafina contra antígenos de diferenciación melanocítica, para el diagnóstico diferencial histológico de tumores malignos. Los anticuerpos reaccionan contra el filamento intermedio (citoqueratina, vimentina, y desmina) y CD45 (antígeno leucocitario común).



Lo más indicado es la aplicación de la proteína anti S100 o HMB-45 para melanomas primarios y micrometástasis en ganglios linfáticos. También en el material de biopsia por aspiración con agujas finas²²

Antígeno de progresión asociado al melanoma:

El antígeno de progresión asociado al melanoma (PAMAS) representa receptores para los factores de crecimiento (por ejemplo el receptor para el NGF, receptor para el EGF), factores de crecimiento y moléculas de adhesión.¹⁶

El receptor transferrina en la citología es un indicador de tumores melanocíticos con displasia y con transformación maligna. Ya que se considera que las moléculas de adhesión tienen un rol crucial en la invasión y las metástasis así como con la interacción con los leucocitos. La coexpresión de varias moléculas de progresión en el nevo congénito parece ser un indicador del potencial maligno de estas lesiones²²

Diagnóstico molecular en cambios genéticos en el melanoma:

La estructura de los cromosomas pueden ser no interpretables a través del análisis, de amplificaciones o de deleciones de ADN se localizaron cambios aunque recurrentes en los cromosomas 1, 6 y 7²²

Diagnóstico inmunológico y molecular en sangre periférica:

Prueba de tirosinasa en sangre periférica: En las células melanocíticas circulantes, la enzima clave que rige la biosíntesis de la melanina es la tirosinasa. Debido a que los melanocitos no circulan en la sangre y que la tirosinasa en el ARNm libre es muy inestable, la detección del gen tirosina en sangre periférica demuestra la presencia de células melanocíticas circulantes. La reacción de la polimerasa en cadena es una técnica muy sensible para este hallazgo.¹⁶

S 100 medidas en la sangre periférica: Se ha probado que es un marcador útil para el diagnóstico de melanoma mediante inmunohistoquímica.¹⁷



Se demostró que esta proteína presenta una sensibilidad interesante en el suero de pacientes con melanoma, en fases avanzadas. El método de la prueba está basado en un IRMA (=ensayo inmunorradiométrico).¹⁶

El 70% de los pacientes con señal de metástasis a distancia se reflejó en un aumento de la S100 en el suero, mientras apenas aumentó en pacientes en fases anteriores de la enfermedad. Además la proteína S100 se correlaciona con la remisión durante la terapia, así como con la progresión de la enfermedad.^{17,22}

La proteína S100 parece ser útil particularmente cuando se supervisan pacientes con melanoma metastásico bajo terapia sistémica²²

La inmunohistoquímica con anticuerpos mejora la detección de células de melanoma ocultas en comparación con la coloración con hematoxilina y eosina. La reacción en cadena de polimerasa reversa (RT-PCR) es de utilidad para la identificación de células neoplásicas, La identificación de marcadores específicos de ARN mensajero, en el ganglio centinela, puede contribuir con el mejor diagnóstico.¹⁷

Un marcador potencialmente útil es la actividad melanoma inhibitoria (MIA; también conocido como una cartilago derivado del ácido retinoico). MIA es una pequeña proteína soluble secretada por las células del melanoma y condrocitos malignos. La caracterización del factor de inhibición del crecimiento *in vitro*. Distintos estudios mostraron que este MIA es codificado por un solo gen, localizado en el cromosoma 19, bajo el control de un promotor específico de melanoma.

Los casos con metástasis ganglionares deben ser estudiados exhaustivamente en busca de otros sitios de afección. El análisis básico debe incluir pruebas de función hepática completa con determinación de DHL, biometría hemática completa, radiografía de tórax y ultrasonografía de hígado.



En caso de identificarse depósitos secundarios en pulmón o hígado se analizarán además con tomografía computarizada o algún método de diagnóstico superior (resonancia magnética nuclear, angiotomografía, PET scan, etc.).¹²

Aspiración con aguja fina (FNA, por sus siglas en inglés): algunas veces puede usarse existe sospecha que el melanoma se ha propagado a órganos, tales como el pulmón o el hígado. Una aguja fina se usa para remover del tumor muestras muy pequeñas de tejido. Esta prueba muy pocas veces causa mucha molestia y no deja cicatriz. No se usa para el diagnóstico de melanoma, pero podría usarse como biopsia para los ganglios linfáticos grandes cercanos a un melanoma para determinar si el melanoma ha hecho metástasis (se ha propagado).²¹

Biopsia quirúrgica (excisional) de los ganglios linfáticos: Este procedimiento implica la extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos grandes a través de una incisión en la piel. A menudo se realiza este procedimiento si el tamaño de un ganglio linfático sugiere la propagación del melanoma, pero la biopsia FNA no encontró ninguna célula del melanoma.³⁰

En situaciones en las que no puede establecerse un diagnóstico histológico adecuado en el preoperatorio, se sugiere análisis transoperatorio antes de decidir la disección formal de la región linfoportadora.³¹

Biopsia de los ganglios centinelas: Éste es un nuevo procedimiento muy prometedor. El médico inyecta una sustancia radioactiva o colorante hasta el área del melanoma. Al cabo de una hora, el cirujano examina los ganglios linfáticos para determinar cuál de éstos se ha tornado azul o se ha vuelto radiactivo.⁴⁴

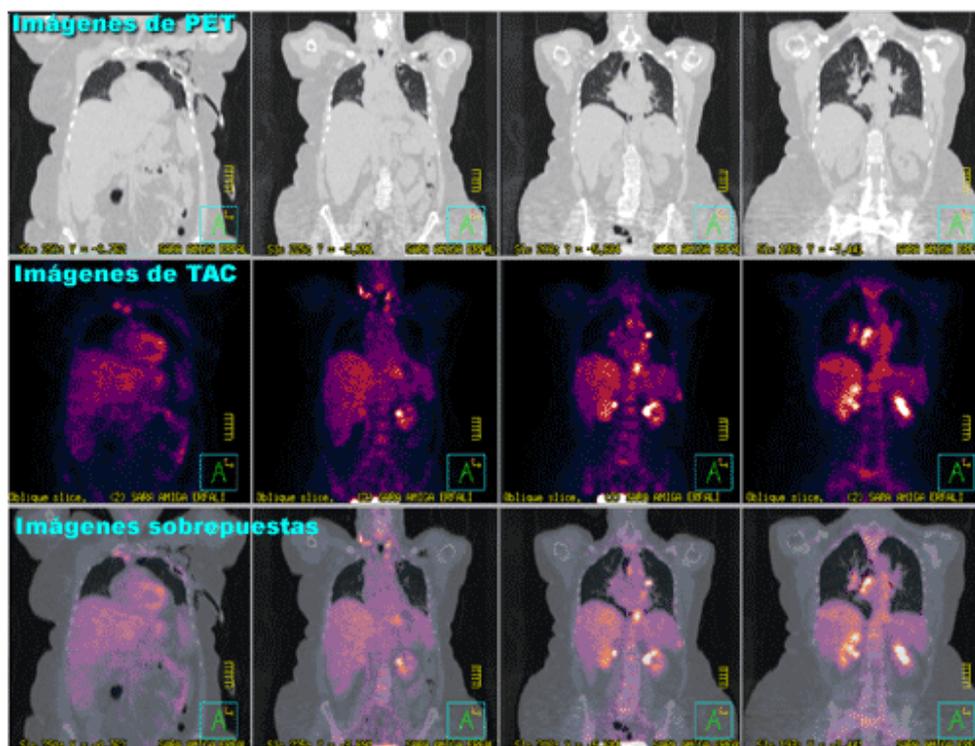
Una vez detectado el ganglio centinela pertinente, éste se extirpa para examinarlo con el microscopio.



Si se encuentran células de melanoma en este ganglio linfático, los ganglios linfáticos restantes en esta área se extirpan quirúrgicamente. Si el ganglio centinela no contiene células de melanoma, no es necesario realizar otra cirugía.⁴⁴

Radiografías: Algunas veces, el médico ordenará este estudio para determinar si el melanoma se ha propagado a los pulmones.⁴⁰

Tomografía axial computarizada (CT): si existe alguna razón para sospechar que el melanoma se ha propagado al hígado o a otros órganos, el médico pudiese ordenar esta prueba. La tomografía computarizada es un procedimiento radiológico que produce imágenes transversales detalladas de su cuerpo.⁴⁴



*Tumor que se localizó en pulmón derecho.
Las imágenes pueden analizarse por separado o sobrepuestas*

Figura 15. TAC.³

Imágenes por resonancia magnética (MRI): el MRI es parecido a la CT con la excepción de que usa un imán muy potente para producir una imagen.⁴⁰



Las imágenes por resonancia magnética (MRI) son útiles para examinar el cerebro y la médula espinal. ²¹

Tomografía por emisión de positrones (PET): en esta prueba (PET, por sus siglas en inglés) se le inyecta al paciente *glucosa* (una forma de azúcar) que contiene un átomo radiactivo. La azúcar se acumula en las áreas que tienen cáncer y un escáner muestra esas áreas.

Este estudio es útil cuando su médico cree que el melanoma se ha propagado, pero desconoce a dónde. ²¹

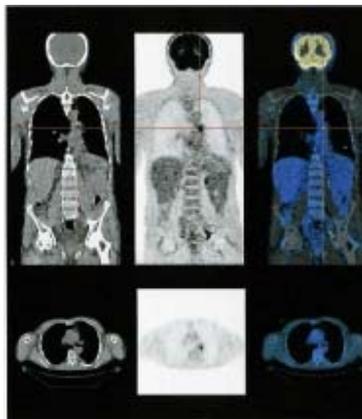


Figura 16.PET⁴⁰

Gammagrafía nuclear: En este procedimiento se inyecta en una vena una sustancia química radiactiva. Se usa una cámara especial para ver si el melanoma se ha propagado a los huesos o al hígado. ⁴⁷

La linfogammagrafía prequirúrgica permite visualizar los canales linfáticos eferentes del MM (estudio dinámico) y posteriormente el o los ganglios centinelas. ⁴⁷



Asimismo, nos permite objetivar los territorios linfáticos "en riesgo" de presentar micrometástasis, puesto que nos proporciona un mapa linfático y permite observar si existe más de una área de drenaje, lo cual no es infrecuente en los melanomas localizados en tronco, abdomen y región cervical, evidenciándose hasta en un 49%. Por otra parte, la linfogammagrafía demuestra con frecuencia discordancias con los patrones de drenaje pronosticados clínicamente y puede alterar el tratamiento quirúrgico hasta en un tercio de los pacientes.⁴⁴

La linfogammagrafía nos ayuda en la localización del ganglio centinela, permitiendo realizar un marcaje externo cutáneo de la región donde se encuentra el ganglio centinela para, posteriormente, realizar la incisión quirúrgica y la localización intraoperatoria del ganglio centinela dirigida con la sonda de detección.

La localización del ganglio centinela puede realizarse el mismo día o al día siguiente de la linfogammagrafía, lo que permite una gran flexibilidad en la programación y manejo de los pacientes¹⁷



Histopatología

Las células malignas jerarquizan o arraciman a menudo en grupos en una manera de nidos malformados; sin embargo, las células individuales pueden predominar. Las células individuales del melanoma suelen ser considerablemente mayores que las células névicas. Contienen núcleos grandes de contornos irregulares, a menudo con los nucleolos prominentes (eosinófilos), la cromatina se encuentra aglutinada en la periferia y demuestran las pseudoinclusiones nucleares debido a la irregularidad nuclear de la membrana. El citoplasma abundante puede ser uniformemente eosinófilo o ópticamente claro. Esto que encuentra se interpreta como característica más agresiva, comparada con resultados de las variedades redondas o poligonales de la célula.¹⁴

En la mucosa bucal, el pronóstico es triste para los pacientes con cualquier tipo de célula maligna. La predilección del desenlace clínico está relacionada con el número de mitosis y el grado de respuesta infiltrativa linfocitaria en el interior del nódulo tumoral.¹⁶

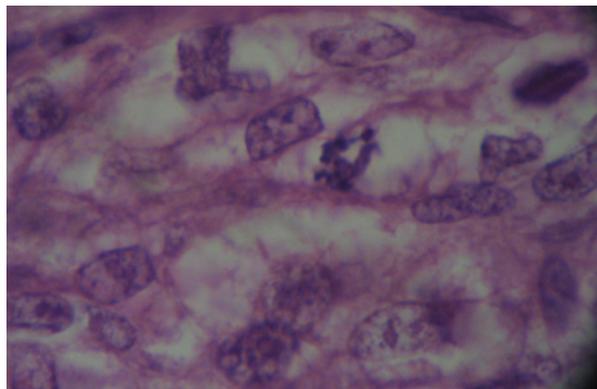


Figura17. Células tumorales¹⁵

Los melanomas tienen un número de imitadores histopatológicos, incluyendo carcinomas mal distinguidos y linfomas anaplásticos de la gran célula.¹



La diferenciación requiere el uso de técnicas inmunohistoquímica de destacar los filamentos o los antígenos intermedios específicos para una variedad de células particular.¹⁶

Los criterios histopatológicos con técnicas convencionales consideran en la valoración del melanoma los aspectos de tamaño tumoral, atipía, distribución celular y márgenes de la lesión¹⁶

TABLA 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS	
MELANOMA INTRAEPIDÉRMICO O MICROINVASIVO	MELANOMA INVASIVO CON NÓDULOS O PLACAS DÉRMICAS
Arquitectura: Tamaño generalmente > 4-5 mm. Asimetría de la arquitectura en general Márgenes mal definidos Pérdida de la arquitectura névica	Arquitectura: Expansión de nódulos o placas en dermis papilar Infiltración difusa de dermis reticular Infiltración de grasa subcutánea
Citología: atipía uniforme en la población celular, células grandes, núcleos grandes, pleomórficos, hiper cromáticos con nucleolos evidentes	Citología: grandes atipías, frecuente pérdida de síntesis pigmentaria

Tabla2. Criterios histopatológicos.⁴¹

La cantidad de melanina es muy variable. En algunas lesiones no sólo se ubica en las células tumorales sino también en el estroma. La magnitud del infiltrado también es disímil. En general en el melanoma maligno invasor reciente se observa un infiltrado inflamatorio en bandas, a menudo entremezclado con melanófagos situados debajo del tumor. En los tumores que invaden la dermis el infiltrado se extiende hasta la epidermis.²¹

El antígeno común del leucocito y Ki-1 se utilizan para identificar las lesiones linfocíticas.



Los marcadores de Citoqueratina, a menudo cocteles de citoqueratinas altos y de poco peso molecular, se pueden utilizar para ayudar en la identificación de células malignas. ¹⁸

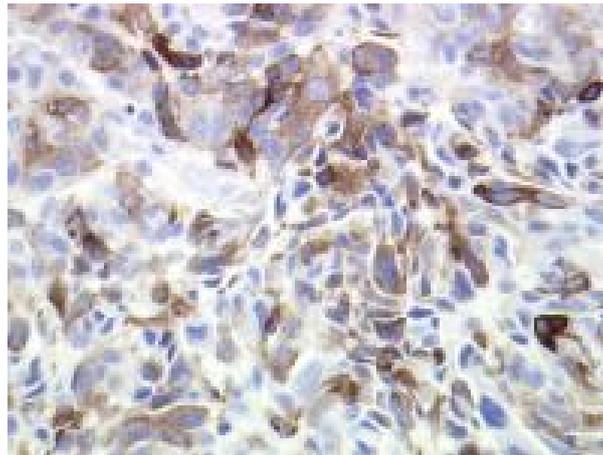


Figura 18. inmunohistoquímica²⁸

La positividad de la proteína S-100 y del antígeno (HMB-45) es característica de, aunque es no específico para melanoma. La proteína S-100 se utiliza con frecuencia para destacar haber crecido muy alto y delgado, más melanocitos de los nervios que aparecen, mientras que HMB-45 se utiliza para identificar las células redondas. Son identificados usando el vimentina, un marcador de células mesenquimales.. ²¹



La inclusión de estas manchas en un panel de las manchas para el melanoma puede ser beneficiosa.²¹

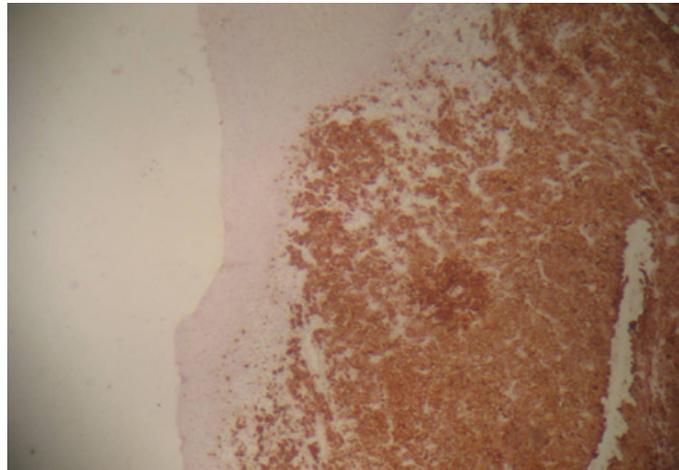


Figura 19.- Positivo a proteína S100.²¹



Diagnóstico diferencial

Enfermedad de Addison

Destrucción adrenocortical, aumento de la relación de la hormona hipofisiaria adrenocorticotropica (ACTH), con un aumento de la hormona estimuladora de los melanocitos.⁵



Figura 20. Pigmentación por enfermedad de Addison⁴¹

Efélides

Las efélides o "peças" son manchas de forma lenticular, de color pardo claro que se localizan, en las zonas de la piel expuestas a los rayos solares. Según Zeisler y Becker se originan por una concentración prenatal de los melanoblastos en pequeños sectores epidérmicos.⁴¹



Figura 21. Efélides⁴¹



Sarcoma de Kaposi

El cuadro clínico de la enfermedad puede manifestarse como una forma mucocutánea o diseminarse con localización visceral. La primera, puede ser asintomática o manifestarse con síntomas mórbidos, con úlceras, movilización de piezas dentarias, sangrado, alteración de la masticación y de la respiración. En la segunda forma puede acompañarse de obstrucción del tracto bronquial respiratorio y esofágico, diarrea, sangrado gastrointestinal, fiebre, tos, disnea, hemorragias gástricas y hemoptisis con infiltración de los pulmones. Las neumonías bacterianas son comunes en pacientes con SK avanzado, el cual continuará progresivamente siendo agresivo si el paciente no entra en tratamiento.⁴⁸



Figura 22. Sarcoma de Kaposi en Paladar blando-úvula-dorso de lengua y máculas en paladar duro¹⁸

Entre las distintas lesiones cutáneas que pueden considerarse en el diagnóstico diferencial, se hallan lesiones benignas precursoras:



Nevos melanocíticos congénitos.

Los nevos congénitos presentan un riesgo elevado para el desarrollo de melanoma cutáneo y extracutáneo.

Las melanocitosis dérmicas son formaciones névicas marrón o azul presentes al nacimiento o manifestadas algún tiempo más tarde. Bajo esta denominación se agrupan las siguientes entidades: mancha mogólica, nevo azul, nevo de Ito y nevo de Ota. La mancha mogólica es una mácula azul grisácea de ubicación lumbo sacra o en otro lugar del tronco que desaparece en los primeros años de vida. Se presentan desde el nacimiento, según su tamaño pueden ser gigantes o no gigantes. De tamaño generalmente mayor a los adquiridos, son simétricos, bien delimitados y de coloración uniforme.

Nevo melanocíticos comunes, sobre todo los de unión y los compuestos.

La presencia de nevos melanocíticos comunes adquiridos en la población se estima en el 100%, pudiendo afirmarse que todos los individuos poseen algún nevo de este tipo, con un promedio de 15 a 30 al final de la segunda década de la vida. Poseer un gran número de nevos se considera un factor de riesgo elevado, y algunos autores lo consideran el factor de riesgo personal más importante para el desarrollar un melanoma, aún en la edad infantil.¹⁸

Nevos y melanomas se desarrollan en individuos con melanocitos genéticamente susceptibles sobre los que actúan estímulos ambientales, y de los que la radiación **UV** es el más importante. El nevo de unión se observa en los niños y adultos jóvenes como una mácula pigmentada marrón claro u oscuro, simétrica y circunscrita, menor a 1 cm de diámetro. Los nevos compuestos son lesiones palpables, circunscritas, hiperpigmentadas y de bordes bien definidos.

Los nevos intradérmicos son pápulas del mismo color de la piel por la profundidad del pigmento.²¹



Nevos atípicos o displásicos. Dentro de las lesiones precursoras con tendencia a progresar encontramos al nevo displásico (ND) que en la clínica se presenta como un nevo atípico con un tamaño mayor a 5 mm.

Algunas lesiones tienen un aspecto plano totalmente o sólo con algunos componentes planos. Por lo menos deben observarse dos de las siguientes 3 características: pigmentación variable, contorno asimétrico irregular, y bordes difusos.⁵

No están presentes al nacer, se inician en la adolescencia y continúan apareciendo en la edad adulta^{5, 21}

Nevo azul

El nevo azul es de pigmentación cutánea negro azul, de bordes irregulares o discontinuos, con localización frecuente en las extremidades, las nalgas y la cara. El nevo de Ito es de pigmentación azulada acromio - clavículo - deltoidea. El nevo de ata es una lesión facial unilateral integrada por máculas azules y pardas que confluyen, afectando la región periorbitaria, la sien, la frente, la zona malar y/o la nariz. Se acompaña generalmente de una pigmentación mucosa: ocular, palatina, nasofaríngea y timpánica. El 50% aparece en menores de un año. De etiología incierta, el área facial comprometida y su naturaleza congénita, sugiere una anomalía en el desarrollo de la cresta neural. Histológicamente revela en la dermis melanocitos dendríticos y alargados dispersos entre los haces colágenos. Aunque la mayoría se localiza en el tercio superior de la dermis reticular, en algunas lesiones también se identifican en la zona papilar y en otras alcanzan el tejido subcutáneo.²¹

Como la concentración de melanocitos en el nevo de ata es mayor que en la mancha mongólica, es indudable que no representa a células névicas residuales como en ésta, sino a un hamartoma o lesión nevoide, como sucede en el nevo azul.



La mancha mogólica nunca se maligniza, mientras que se han descrito casos de melanoma en pacientes con nevo de ata. Son lesiones múltiples y de diámetro superior al del nevo adquirido, más de 5 mm ¹⁸

El nevo azul maligno es un tumor excepcional que puede originarse de un nevo azul o ser maligno desde un principio. Difiere del melanoma maligno porque histológicamente hay ausencia de actividad en la unión.

Además de los signos habituales de malignidad, como el desarrollo invasor, la atipía y el pleomorfismo de los núcleos y la existencia de mitosis anormales, el nevo azul maligno muestra zonas de necrosis ¹⁸

El significado del ND en términos de riesgo de transformación maligna varía según el contexto en que aparece. Por ello, se ha propuesto su clasificación en varios grupos:

1. **Tipo A:** individuos con múltiples ND, sin historia personal de melanoma, ni familiar de ND ni de melanoma.
2. **Tipo B:** individuos con ND y antecedentes familiares de ND, pero no de melanoma personal ni familiar.
3. **Tipo C:** individuos con ND y melanoma, sin historia familiar de ND ni de melanoma.
4. **Tipo D:** individuos con ND y melanoma, y antecedentes familiares de melanoma en uno o varios miembros de la familia⁴¹

Nevos de Spitz.

Denominado también melanoma benigno juvenil, se presenta preferentemente en la cara y extremidades de niños o adultos jóvenes. Es una pápula solitaria e hiperpigmentada o sonrosada, que mide menos de 1 cm de diámetro. Puede confundirse con un melanoma amelanótico, pero la edad del paciente ayuda a su correcto diagnóstico



Otros que se considerarán:

Tatuaje de la amalgama

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



Figura23 Pigmentación por amalgama²⁸

Macula melanótica

Es de color marrón y café, puede estar prevete en cualquier parte de la mucosa bucal, como una mácula solitaria de menos de 1 cm. asintomática.²¹



Figura24 Mácula melanótica.²⁹



Síndrome de Peutz-Jeghers

Se caracteriza por pigmentación melanótica mucocutánea y presencia de poliposis intestinal. De carácter autosómico dominante.²⁹



Figura25, Peutz Jegers²⁸

Pigmentación fisiológica

Se observa de bordes difusos, de color café o marrón, presente en encías, mucosa yugal y paladar. Asintomática y asociada a genética racial.²⁵



Figura26. Pigmentación fisiológica²⁹



TRATAMIENTO

Desde la implantación del sistema de estadificación basada en el sistema TNM, que en el caso de melanoma es además valorada desde el punto de vista de observaciones patológicas, ha mejorado notablemente la forma de abordaje de casi todos los tipos de tumores, ya que de esta forma se conoce mejor su pronóstico para supervivencia y se pueden seleccionar grupos de pacientes en donde el intento de un determinado tratamiento puede justificarse para mejorar los resultados hasta entonces obtenidos; sin embargo, esto no se logra y se requieren muchos estudios clínicos para alcanzar esa meta.⁸

Tal es el caso del melanoma de la cavidad bucal, en donde el tratamiento primario en la enfermedad temprana a base de cirugía, esto ha logrado un punto de acuerdo sobre la estandarización de un tratamiento (2) por medio de la excisión amplia quirúrgica con un margen de tejido normal, en algunas ocasiones, cuando existe invasión a ganglios linfáticos, está indicada la disección radical de cuello.²⁴

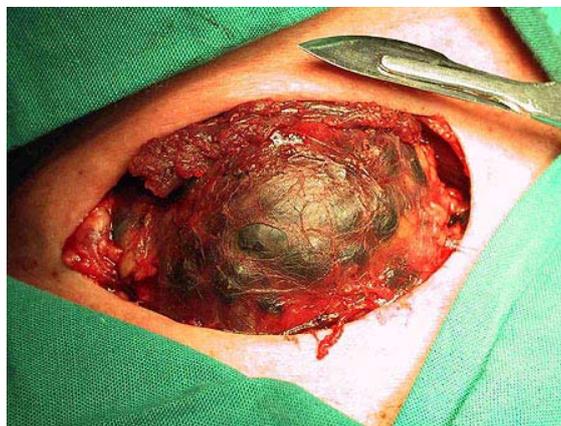


Figura27. Disección de ganglio por metástasis²⁸

En cuanto a los vaciamientos cervicales se recomienda realizar vaciamientos terapéuticos (adenopatías palpables o detectadas en la TAC) y no realizarlo de forma profiláctica, ya que no mejora la supervivencia.³⁰



Disección de los ganglios linfáticos

Mediante una disección de los ganglios linfáticos, se extirpa la mayoría de los ganglios linfáticos en el área del melanoma y luego se observan bajo el microscopio para ver si las células cancerosas se propagaron a ellos. Este procedimiento puede causar efectos secundarios importantes que pudieran ser permanentes. El más problemático se llama linfa edema. Los ganglios linfáticos en la ingle o en la axila ayudan a drenar el líquido de las extremidades. Sin ellos, el líquido se puede acumular.³⁰



Figura 28. Disección radical de cuello.²⁸

Cirugía

Cuando parece que el melanoma tuvo metástasis a órganos distantes (tales como los pulmones o el cerebro), los médicos suponen que ya no se podrá curar mediante cirugía. Aun así, en ocasiones se realiza la cirugía porque el remover incluso algunas áreas de la propagación puede ayudar a algunas personas a vivir más tiempo o a mejorar su calidad de vida.²⁷

La disección ganglionar regional está indicada en los pacientes con evidencia clínica de enfermedad metastásica; sin embargo, el beneficio de la disección ganglionar electiva (DGE), aún es controversial.²⁹



La biopsia de ganglio centinela ayuda a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una disección ganglionar.³⁵

Quimioterapia

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para eliminar las células cancerosas que se inyectan en una vena o se administran por la boca. Estos medicamentos entran al torrente sanguíneo y llegan a todas las áreas del cuerpo, lo que hace que el tratamiento sea eficaz contra el cáncer que se ha propagado.³⁵

Aunque los medicamentos de la quimioterapia matan las células del cáncer, también dañan algunas células normales y esto puede ocasionar efectos secundarios,³⁵ los cuales dependen del tipo de medicamento, de la cantidad administrada y de la duración del tratamiento. Entre los efectos secundarios temporales de la quimioterapia pueden encontrarse:

Náuseas y vómitos

Pérdida del apetito

Caída del cabello

Úlceras en la boca

Sangrado o moretones después de cortaduras o heridas menores

Cansancio⁴²

Varios tipos de quimioterapia pueden usarse contra el melanoma en etapa IV. Aunque generalmente la quimioterapia no es tan eficaz contra el melanoma como otros tipos de cáncer, puede aliviar los síntomas o extender la vida de algunos pacientes con melanoma en etapa IV.⁴⁴



Los estudios recientes han encontrado que el combinar varios medicamentos de Quimioterapia con uno o más medicamentos de inmunoterapia es mucho más eficaz que usar un solo medicamento⁴²

La utilización de la quimioterapia se realiza exclusivamente con fines paliativos.²⁴

La mayoría de los autores opinan que la radioterapia no aporta beneficio alguno al ser considerados estos tumores radiorresistentes.

La radioterapia es el tratamiento con rayos de alta energía (tales como los rayos x) para matar o reducir las células malignas. La radiación externa enfoca la radiación desde afuera del cuerpo hacia la zona afectada.²¹

Puede usarse para tratar la propagación distante o aliviar los síntomas del cáncer que se ha propagado al cerebro o a los huesos. No se espera que la radioterapia que se usa de esta forma cure el cáncer.⁴²

Las terapias coadyuvantes, como el interferón alfa 2b y las vacunas que se emplean en los pacientes con elevado riesgo de enfermedad metastásica, particularmente en la etapa III.²¹

Inmunoterapia

La inmunoterapia ayuda al sistema inmunológico de la persona a atacar mejor el cáncer. Existen varios tipos de inmunoterapia que se usan para las personas con melanoma avanzado. Las citocinas son proteínas que "encienden" el sistema inmunológico de modo general. Estos medicamentos pueden ayudar a reducir el tamaño de los melanomas en etapas III y IV entre el 10% y el 20% de los pacientes. Se recomienda en dosis elevadas, proporcionando incrementos discretos de supervivencia, presentándose efectos colaterales asociados en forma considerable¹⁶ Sin embargo, los efectos secundarios de la terapia con citocinas pueden incluir fiebre, escalofríos, dolores y cansancio extremo.⁴²



Interferón alfa

Este es un tipo de sustancia inmunológica que puede utilizarse como tratamiento para el melanoma junto a otros tratamientos. Se tienen que administrar altas dosis de interferón para que la terapia sea eficaz. Sin embargo, muchos pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios que ocasionan las altas dosis de interferón. Los efectos secundarios incluyen fiebre, escalofríos, dolores y cansancio intenso.

21

El interferón también puede usarse en pacientes de melanoma en etapa III después de la cirugía para retrasar la recurrencia del melanoma.

El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) informó un estudio fase III que sugirió una leve ventaja de la combinación DTIC e interferón.⁴⁵

Hoy día se prueba el uso de interferón alfa-2B pegilado en forma adyuvante, el cual disminuye costos y toxicidad y puede ser mantenido por largos periodos. Los resultados parciales se han presentado en múltiples reuniones europeas con resultados que hacen suponer que podría ser un tratamiento susceptible de probar en México.²¹

Aunque en el caso de pacientes con riesgo de recurrencia, para justificar el uso de un tratamiento adyuvante (como por ejemplo el uso de interferón BCG) con base al estudio de la ECOG E1673, y la quimioterapia en forma adyuvante no se consideraron una alternativa terapéutica según la información actual de la literatura. Debido a que no se ha logrado un consenso internacional.²¹

Se están estudiando nuevas maneras de manipular el sistema inmunológico. Ésta puede ser el área más prometedora en la investigación de las terapias contra el melanoma. La mayoría de estas maneras están basadas en el desarrollo de vacunas que hacen a una persona inmune a las células cancerosas del melanoma. Otro método consiste en entrenar la célula inmunológica de una persona a luchar contra el cáncer.



Los científicos han descubierto una mutación genética en muchos melanomas. Ésta se ha visto en el gen BRAF. Éste es un descubrimiento importante ya que los médicos creen que al bloquear la actividad de este gen se pudiera tratar a las personas con melanoma avanzado. La mutación ocurre durante el desarrollo del melanoma y no es hereditaria.²²

Terapia génica: Uno de los métodos nuevos más prometedores para tratar el melanoma implica el añadir ciertos genes a las células cancerosas

Hay varias maneras diferentes en las que añadir estos genes puede ayudar a luchar contra el cáncer. En la actualidad se están realizando estudios clínicos para probar estos métodos de terapia génica.²¹



PRONÓSTICO

El melanoma de mucosas tiene un mal pronóstico, debido primero a que puede permanecer asintomático durante largo tiempo y la mayoría de las veces se diagnostica de forma casual en una exploración rutinaria sin saber el tiempo real de evolución de la lesión, y segundo por la gran irrigación linfática y de vascularización en las mucosas, lo que permite una mayor facilidad para su diseminación a ganglios linfáticos y órganos a distancia.²¹

El pronóstico es pobre, con una supervivencia de 5 años generalmente del 10 a 25%.tiene una supervivencia mediana es menos de 2 años⁴⁵

El índice de Breslow, es una variable independiente de otros factores, que determina el pronóstico y la supervivencia de los enfermos con este mal. Los niveles de Clark, describen la invasión de la tumoración en los diferentes niveles cutáneos, así:

Nivel I: describe los tumores puramente epidérmicos.

Nivel II: nos indica que la tumoración atravesó la unión dermoepidérmica con invasión en la dermis papilar.

Nivel III: son las tumoraciones que ocupan toda la dermis papilar expandiéndola.

Nivel IV: la tumoración infiltra la dermis reticular.

Nivel V: indica que la invasión ha llegado al tejido graso.⁴⁶

Los datos pronósticos disponibles indican que entre 30 a 50% de pacientes con T4 (etapa clínica II B/C) y 40 a 70% en etapa III de melanoma, presentan recurrencia y finalmente fallecen por la enfermedad dentro de los primeros cinco años posteriores a la cirugía.⁴²



0	97%
I	90% - 95%
II	65%-70%
III	45%
IV	10%

Tabla 3 ⁴¹

La rareza relativa de melanomas en mucosa bucal tiene dictado esté basado en la experiencia más amplia con melanoma cutáneo. En la cavidad bucal parecen uniformemente más agresivos y producen metástasis más rápido. El reconocimiento temprano y el tratamiento mejora grandemente el pronóstico.

Según su espesor (Breslow) y etapas revisadas de American Journal Comisión of Cancer: supervivencia a 5 años²¹

AJCC	ESPEJOR EN MM	ULCERACIÓN	ENGERMEDAD GANGLIONAR	METASTASIS A DISTANCIA
0	IN SITU	N/A	No	No
IA	<1	No	No	No
IB	<1	Sí	No	No
	1.01-2	No	No	No
IIA	1.01-2	Sí	No	No
	2.01-4.0	No	No	No
IIB	2.01-4.0	Sí	No	No
	>4	No	No	No
IIC	>4	Sí	No	No
IIIA	Cualquiera	No	1 Ganglio de afección microscópica 2-3Ganglios de afección microscópica	No No



IIIB	Cualquiera	Sí	1 Ganglio de afección microscópica	No
		Sí	2-3Ganglios de afección microscópica	No
		No	1 Ganglio con afección microscópica	No
		No	2-3Ganglios de afección macroscópica	No
		Cualquiera	Enfermedad en tránsito o satélite con o sin afección ganglionar	No
IIIC	Cualquiera	Sí	1Ganglio de afección microscópica	No
		Sí	2-3Ganglios de afección microscópica	
		Cualquiera	≥4Ganglios metastásicos o enredados, o metastasis en tránsito o satélites o ganglios metastásicos	No
IV	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Sí

28

Afectación ganglionar

Sistema de estadificación de 1992 (American Joint Committee on Cancer):



Tumor primario (pT):

pTX No se puede determinar el tumor primario.

pT0 Sin evidencia de tumor primario.

pTis Melanoma *"in situ"* (hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica severa). Lesión no invasora (nivel I de Clark).

pT1 Tumor de 0,75 mm, que invade dermis papilar (nivel II de Clark). ≤ Espesor ⁵

pT2 Tumor de espesor entre 0.75 mm y 1,5 mm, que invade unión entre dermis papilar y reticular (nivel III de Clark).

pT3 Tumor de espesor entre 1,5 mm y 4 mm, que invade dermis reticular (nivel IV de Clark).

pT3a Tumor de espesor entre 1,5 mm y 3 mm.

pT3b Tumor de espesor entre 3 mm y 4 mm.

pT4 Tumor de espesor > 4 mm que invade tejido subcutáneo (nivel V de Clark) o presenta satelitosis a menos de 2 cm del tumor primario.

pT4a Tumor de espesor > 4 mm que invade tejido subcutáneo.

pT4b Satelitosis a menos de 2 cm del tumor primario.

Nota: En caso de discrepancia entre espesor y nivel, la categoría pT se basa en el hallazgo más desfavorable.

Ganglios linfáticos (N):

NX No se pueden determinar ganglios linfáticos regionales.

N0 Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis de < 3 cm de dimensión máxima en algún ganglio linfático.

N2 Metástasis de > 3 cm de dimensión máxima en algún ganglio linfático, o metástasis en tránsito.

N2a Metástasis de > 3 cm de dimensión máxima en algún ganglio linfático.

N2b Metástasis en tránsito.



Metástasis a distancia (M):

MX No se puede determinar la presencia de metástasis a distancia.

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Metástasis en piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos distintos de los regionales.⁵

M1b Metástasis viscerales.

Agrupación por estadios:

I pT1 N0 M0, pT2 N0 M0

II pT3 N0 M0, pT4 N0 M0

III Cualquier pT N1 M0, cualquier pT N2 M0

IV Cualquier pT, cualquier N M1⁴²

Se definen satélites como lesiones cutáneas o subcutáneas situadas a menos de 2 cm del tumor primario, y se clasifican como T4b.

La definición de ganglios regionales depende de la localización del tumor primario.²¹

Región	Ganglios linfáticos
Cabeza y cuello	Preauriculares, submandibulares, cervicales y supraclaviculares ipsilaterales.

Tabla 3. Ganglios linfáticos regionales en tumores lateralizados

The American Joint Committee on Cancer



Prevención y control del melanoma

La forma más importante de reducir el riesgo de melanoma es limitar la exposición a la radiación ultravioleta. Se debe poner en práctica la protección contra el sol al estar al aire libre incluso en los días nublados y frescos, así como evitar estar al aire libre por tiempos prolongados en los días de gran intensidad solar.¹⁸

Según el lugar donde se presenten estos lunares, su médico puede observarlos de cerca mediante exámenes periódicos o puede extirparlos si tienen características que sugieren que pueden convertirse en melanoma¹⁵

El autoexamen se hace mejor frente a un espejo de cuerpo completo. Puede usar un espejo de mano para las áreas que son difíciles de ver. Algún miembro de su familia puede examinar las áreas que usted no pueda ver.

Una vez diagnosticado un melanoma el paciente debe seguir controles médicos periódicos, así como debe enseñarse a los pacientes a realizarse controles médicos y a autoexaminarse, ya que un porcentaje elevado son ellos mismos los que van a detectar recidiva de la enfermedad²¹



CASO CLÍNICO

En el año 2002 se presentó una paciente femenina de 52 años a la Facultad de odontología Campus Tijuana de la UABC, por presencia de un nódulo negro asintomático de 1.5 cm. De diámetro, de 1 año de evolución y localizado en la mucosa del borde alveolar superior derecho en zona de canino y premolares.

A la exploración se observó un parche de color café en la mucosa palatina del mismo lado, difuso y mal delimitado.

El diagnóstico clínico e histopatológico fue melanoma primario de la cavidad bucal.

Aunque se remitió a un centro oncológico y recibió inmunoterapia, la paciente falleció aproximadamente al año de ser diagnosticada.



Figura 29. Melanoma en zona retromolar



DISCUSIÓN

El melanoma que se presenta en la cavidad bucal es una lesión pigmentada que se puede confundir clínicamente con otras entidades pigmentadas, sin embargo dicha lesión es muy agresiva y ocasiona metástasis.

La difusión del melanoma bucal ha sido poca, la mayoría de los pacientes que asisten al consultorio dental con la lesión, ignoran su existencia, debido a que es asintomática en sus estadios iniciales.

La localización más frecuente es en mucosas es la cavidad nasal, seguida de su localización en la cavidad bucal.³⁰

Aparece raramente en la cavidad bucal, con una incidencia de 1-2 por ciento.

Localizados 57% en el paladar duro y 8% en paladar blando, y menos a menudo en encía y la mandíbula. Son mucho más agresivos que los que se localizan en la piel.³¹

La paciente que acudió a la Facultad de Odontología de la UABC. Con la lesión en la mucosa del borde alveolar superior derecho en zona de canino y premolares, de color característico de color café en la mucosa palatina del mismo lado, difuso y mal delimitado. Se distinguió la característica clínica de melanoma de extensión superficial.

Se corroboró el diagnóstico clínico con el estudio histopatológico, al presentar en el epitelio grandes melanocitos atípicos, que mostraron citoplasma abundante, pálido y organizado en pequeños cúmulos redondos en la interfase entre el tejido conjuntivo y el epitelio. Correspondiente al patrón clásico de melanoma de extensión superficial.

Así como células tumorales invasoras que se acompañan de una intensa hiperplasia pseudoepiteliomatosa del tejido subyacente, con lo que se demostró un crecimiento de tipo vertical, comprobando la existencia de metástasis.



Que llevarían a la muerte inevitable de la paciente.

Aunque se llevaran a cabo los tipos de tratamiento convencional para el mismo, como es el caso de la cirugía de tipo excisional, con margen de tejido normal y disección de ganglios en el caso de que la metástasis involucre ganglios linfáticos de cabeza y cuello.



CONCLUSIONES

Por desgracia en nuestro país no existe la información suficiente acerca del melanoma bucal debido a su poca frecuencia, se cuenta con mayor información del melanoma en piel.

El odontólogo tiene la obligación de revisar los tejidos bucales y peribucales del paciente en cada cita, para diagnosticar tempranamente esta y otro tipo de lesiones que ponen en riesgo la vida. Además de difundir información necesaria al paciente con la finalidad de llevar a cabo un autoexamen para diagnosticar cualquier lesión aun asintomática. Y saber remitir al paciente de manera adecuada en caso de que el paciente tenga una neoplasia maligna.

Se recomienda hacer biopsia de todas las lesiones pigmentadas para evitar que puedan malignizarse, además de llegar al diagnóstico certero, pues existen varios diagnósticos diferenciales para esta lesión: sarcoma de Kaposi, enfermedad de Addison, Macula melanótica, tatuaje por amalgama, pigmentación fisiológica y melanoacantoma.

Por lo que la inmunohistología y las técnicas moleculares son hoy en día decisiones importantes ya que permiten arribar a un pronóstico más certero. De la misma manera las técnicas moleculares son como es el caso de la hibridación genómica comparativa o la hibridación fluorescente *in situ* son promesas en el futuro para nuestro medio.

El tratamiento primario es a base de cirugía, por medio de la excisión quirúrgica con un margen de tejido normal, sin embargo, cuando existe invasión a ganglios linfáticos, está indicada la disección radical de cuello.

Suele tener un mal pronóstico, debido primero a que puede permanecer asintomático durante largo tiempo.

La mayoría de las veces se diagnostica de forma casual. Por la segundo por la gran irrigación linfática y vascularización, permite de esta modo una mayor facilidad para su diseminación a ganglios linfáticos y órganos a distancia, dando de esta manera una supervivencia de 5 años aunque el índice de Breslow, es una variable independiente de otros factores, que determina el pronóstico y la supervivencia de los enfermos con este malde tal manera que los niveles de Clark, describen la invasión de la tumoración en los diferentes niveles cutáneos.

Una vez diagnosticado el paciente debe seguir controles médicos periódicos, así como debe enseñarse a los pacientes a realizarse controles médicos y a autoexaminarse, ya que un porcentaje elevado tiene recidiva.

En la actualidad el Instituto nacional de cancerología (INCan) cuenta con una clínica especializada en melanoma, donde se atiende a los pacientes que presenten tal neoplasia.



Referencias

1. Sadler,T,W , Laghman D. Embriología médica con orientación clínica 9ª ed. Buenos Aires Argentina 2004 pp 48-57
2. Bloom F. Tratado de histología 12ª ed. Interamericana Mc Graw Hill pp. 128-139
3. Plapperi B. 2006 <http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/oron/>
4. Mackie Rm. 2007 http://html.rincondelvago.com/Tejido_epithelial/
5. Sapp. P. Oral and maxilofacial pathology. 20 Ed. Mosby 2004 pp. 157-159
6. Serrano M, Lee H. 2005 <http://www.sciencedirect.co>
7. Tiecke R., Calandra J., Suteville. Fisiopatología Bucal 3ª ed. C.D. México: Interamericana pp. 82-89
8. Conley J. Melanoma.of the Head and Neck 2ª ed. New York .Editorial There Medical Publishers Inc.1990. pp. 14-17
9. Harrison Medicina Interna, 16ª ed. Mc Graw Hill Interamericana. Pp. 220-231
- 10.harris Sl. 2005. <http://www.intermedicina.com/Publicaciones/Pub-3.htm>
- 11.Casariego 2J, Baudo JE. *Trabajo de revisión: melanoma.* Av Periodon Implantol. 2004; 16,3: 157-177.



Referencias

12. Collins B., Abernethy J. Melanoma overview from the Journal of Clinical Oncology 2005;476:720-724
13. www.oralcancerfoundation.org/facts/pdf/melanoma.pdf
14. Collins B., Abernethy J. Fritsch P., Oral Malignant Melanoma. Medline Gamo 2006; 8: 23-26
15. Melati M. Leemans R., Mooi P., Oral malignant melanoma: A review of the literature. Journal Oral oncology 2006,43: 116-121
16. Valverde P. 2006. <http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/oron/>
17. Massachusetts Medical Society 2006. <http://www.sciencedirect.com>
18. Rosell R, Abad A, Monzó M, Bardanas A. Manual de oncología clínica y molecular. Arán Ediciones. 2000; 405-16
19. S, Subhash JS. Melanina: biopolímero esencial para la supervivencia. Act. Terap. Dermatol. 1997; 20: 119-29
20. Fitzpatrick, TB; Rhodes, AR; Sober, 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.
21. Bagan J.V Medicinal Oral, 1995. editorial Masson. pp 208-213
22. Shafer W., Hine M., Tratado de Patología Bucal 4ª ed. C.D. México: Editorial Interamericana Pp. 133-146



Referencias

23. Prada M., Cuesta C., Zamora B. Pinzón M, Ledesma C. y cols. Melanoma maligno de la cavidad bucal Reporte y revisión de la literatura. Rev. ADA 2004 ; LXI: 26-29
24. Lee JE, Abdalla J, Porter GA, et al. Presence of the human leukocyte antigen class II gene *DRB1*1011* predicts interferon γ levels and disease recurrence in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 587–93
25. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. WHO International histological classification of tumours. 2nd ed. 1997. pp. 115-129
26. Fenoll A., Ceballos A., Peñarrocha M. Medicina Oral. ed. Masson : pp. 37-45
27. Gorlin R., Goldman H. THOMA. Patología oral. 2ª.ed. Barcelona: Editorial Salvat, 1981. Pp.934-947
28. Regezzi J. Patología Bucal ed. C.D. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana , Pp.585-592
29. Neville J. Color atlas of clinical Oral Patology. Philadelphia Lea and Feiberg. 1991. Pp 285-296
30. Dermatology clinical. 2006 WWW. emedicine.com/derm/byname
31. Giunta J.L. Patología Bucal. 3ª .ed.C.D. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, Pp. 149-163



Referencias

32. Garzino P., Massi O., Fasolis, Gian M. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *Journal of Cranio Maxillofacial Surgery* 2004; 32: 251–257
33. Chikumaru, H., Aoki, S., Bukawa, H., Kawabe, R Omura, S., Fujita, K. Primary Malignant Melanoma of the Tongue: A case report *J Clin Epidemiology* 2003; 51(10):853–857,
34. Zamarro M., Martínez S. Soriano J., Laguía P., Melanoma de paladar Duro. Presentación de un caso clínico. *Acta otorrinolarigología Esp* 2002; 52:422-425
35. Paulino A., Guerreo V. Jimenez T., melanoma de suelo de boca. *Rev ORL. DISP* 2003; 29(2): 83-85
36. Nagai, Y. Matsumura, J. Nomura, M. Inui, T. Tagawa A case of double cancer involving oral malignant melanoma and gastrointestinal stromal tumor (GIST) *Int. Journal. Oral Maxillofac. Surgery.* 2005; 34: 328–330
37. Sassi M., Furuse, S.E.N. de Freitas, E.R. Biazolla, V. Pinto, O. Santinho, M.E Montenegro, The incidence of malignant melanoma in oral cavity *int. J. Oral maxillofac. Surg.* 2005; 34
38. Fritsch P., Abernethy J. 2005 Melanoma overview from the *Journal of Clinical Oncology Western Society of Teachers of Oral Pathology.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 Jun; 83(6): 672-9



Referencias

39. 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; 32A, No. 11: 2026-2028
40. Takagi m., ishikawa g. Mori w., Clinical Paper Head and Neck Oncology Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from the clinical records of 35 patients Oral Maxillofacial. Surgery. 2004; 33: 761–765
41. Rapini R., Loren E., Golitz. Primary Malignant Melanoma of the Oral Cavity. A Review of 177 Cases Rev. Cancer 1985; 55:1543-1551
42. Sociedad Americana del Cáncer Informed Decisions, Second Edition: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery (Book; Code # 9449.02) 2004 www.cancer.org
43. Fuente: Beahrs OH, Henson DO, Hutter RVP, et al (eds). *Manual for Staging of Cancer*, 4a. ed. Filadelfia: JB Lippincott Co, 1992.(Aguilar J. León E., Figueroa J., Barra R., Beltrán A., Martínez H., Manejo adyuvante en melanoma. 1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología 2005.; Rev. INCan 4 Sup 2,



Referencias

44. Ochoa F. Melanoma: Motivo de encuentro interdisciplinario de expertos
Rev. INCan 2005; 4: 2-9
45. Padilla R., Longoria, Alfeizan A., León, Barra R., Martínez, Beltrán A., Padilla R, Cuellar M., Hubbe, Romero P., Torrescano. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma 2005 *Rev. INCan; 4 Suplemento 2,*
46. Noris E., Torella A. Anticuerpos anti NeuGcGM3 en pacientes con cáncer de mama y melanoma .*Gamo 2005; 4 Núm.2: 25-28*
47. Guillén P., Guerrero, G. Jiménez T, León M., Sánchez F. Martínez S, Caballero J. V. Guillén Manejo del melanoma metastático 82 *ORL-DIPS 2005;29(2):83-85*
48. Casariego Z, Pombo T, Herrero T, Abusamra L, Micinquevich S, Gomez MA, Abba MC, Golijow. Etiopatogenia del sarcoma de kaposi (sk): estudio histológico, inmunohistoquímico y viral (cmv y hpv): presentación de seis casos clínicos. *Am J Med 1988; 84: 225-232*